



U.S.T.T-B

Ministère de l'Education Nationale



REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple – Un But – Une Foi



Université des Sciences, des Techniques
et des Technologies de Bamako

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

DER de Santé Publique et Spécialités

N° DERSP/FMOS/USTTB

Mémoire

Master en Santé Publique

Option : Epidémiologie

Année Universitaire 2019 - 2020

THEME :

EVALUATION DE L'EFFICACITE DES ASSOCIATIONS FIXES DE L'ARTESUNATE PLUS AMODIAQUINE ET DE L'ARTEMETHER PLUS LUMEFANTRINE CHEZ LES ENFANTS AGES DE 6 à 59 MOIS DANS QUATRE SITES SENTINELLES DE LA REPUBLIQUE DE GUINEE DE 2016 à 2017.

Présenté et soutenu le

Par : **Dr DIALLO Mamadou Saliou**

Président :

Membre :

Directeur : Pr Issaka SAGARA

Co-directeur : Dr Abdoul Habib BEAVOGUI

Sponsor : (si le cas)

Table des matières

Méthodologie : Les	7
I-Contexte et justification	9
II-QUESTION DE RECHERCHE :	10
HYPOTHESE DE RECHERCHE :	11
III-OBJECTIFS	11
III-1 GENERAL :	11
III-2 SPECIFIQUES :	11
IV-Revue de la littérature :	12
IV.1 Généralités sur le paludisme	12
IV.2 Épidémiologie du paludisme	12
IV.3 Les différents facies épidémiologiques du paludisme	13
IV.4 Les différentes stratégies de lutttes :	13
IV.4.1 Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier	14
IV.4.2 Traitement préventif intermittent chez la femme enceinte	14
IV.4.3 Prévention par les moustiquaires	15
V-METHODOLOGIE :	16
V.1 Type d'étude/période :	16
V.2 Cadre d'étude :	16
V.4 Variables	17
V.5 Procédure de collecte des données	17
V.6 Echantillonnage	18
V.7 Gestion et analyse des données :	18
V.8-Suivi des sujets inclus dans l'étude :	19
Tableau I : Calendrier des inclusions et de suivi des participants durant l'étude	19
V.9- Définition de cas et critères de jugement de l'étude d'efficacité thérapeutique	20
V.9.1 Résultats primaires	20
V.9.2 Résultats secondaires	20
V.9.2.1 Effets indésirables	20
VI-Considérations éthiques et déontologiques :	21
VII-RESULTATS	21
Tableau II : Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques des sujets de l'étude de 2016 et 2017.	23
Tableau III : Répartition des patients par groupe de traitement et par année	24
Tableau IV : Répartition des patients par groupe de traitement et par site d'étude	24

Tableau V : Répartition des patients selon le genre et par année.....	24
Tableau VI : Situation du recrutement par site d'étude de 2016 et 2017.....	25
Tableau VII : Répartition des inclusions et du suivi des sujets de l'étude par site d'étude de 2016 et 2017	25
Tableau VIII : Répartition des évènements indésirables obtenus par site de 2016 et 2017	26
Tableau IX : Principaux résultats de l'étude TES, de 2016 et de 2017.....	27
Tableau X : Efficacité globale à J28 par année et par bras	27
Tableau XI : Répartition du paludisme selon les tranches d'âge, le sexe, le site de 2016 à 2017(analyse uni variée).....	28
Tableau XII : Analyse multivariée associée aux facteurs d'efficacité sans correction à J28.	29
VIII-DISCUSSION :	30
IX-CONCLUSION :.....	32
X-RECOMMANDATIONS :.....	33
Tableau XIII : Chronogramme prévisionnel des activités du protocole	34
Annexe D	50
VIII-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	51

SIGLES ET ABREVIATIONS

ACPR : Adequate clinical and parasitological response

ADN : Acide désoxyribonucléique

AL : Artemether et luméfantrine

AS/AQ : Artésunate et amodiaquine

AS : Artésunate

AQ: Amodiaquine

BMGF: *Bill and Melinda Gates foundation*

CDC: Center for disease control and prevention

CTA : Combinaison à base d'artesimine

DEAP : Département d'épidémiologie des affections parasitaires

ETP : Echec thérapeutique précoce

ETT : Echec thérapeutique tardif

EPT : Echec parasitologique tardif

FMPOS : Faculté de médecine pharmacie odontostomatologie

GPARC: Global plan for artemisinin resistance containment.

GE : Goutte épaisse

IP : Indice plasmodial

IG : Indice gamétoctaire

IC: Intervalle de confiance

KG: Kilogramme

MII : Moustiquaires imprégnées d'insecticides

OR : Odds ratio

OMS : Organisation mondiale de la Santé

POS : Procédure opératoire standardisé

PNLP : Programme national de lutte contre le paludisme

SP : Sulfadoxine-Pyriméthamine

TCP : Temps de clairance parasitaire

TDO : Traitement directement observé

TPI : Traitement préventif intermittent

RCPA : Réponse clinique parasitologique adéquate

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Carte sanitaire de la Guinée

Figure 1 : Chronogramme de l'étude

Remerciements

A ALLAH Le Tout Puissant

Nous Te dédions ce modeste travail,

Seigneur nous T'implorons chaque jour pour pouvoir bénéficier de Ta grâce, nous Te demandons de nous couvrir avec ton manteau de protection, sans toi nous ne serions pas ce que nous sommes aujourd'hui. Merci de nous avoir donné la force et la patience de réaliser ce mémoire.

A Mes professeurs pour la qualité de l'enseignement, la disponibilité et l'objectif permanent de transfert de compétences, en particulier à mon Directeur de Mémoire Pr Issaka SAGARA.

Au Pr Seydou DOUMBIA Doyen de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de l'Université des Sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB, Mali) pour la facilitation de notre formation.

Au Pr Hammadoun SANOGO Chef du Département d'Enseignement et de Recherche en Santé Publique.

Au Docteur Abdoul Habib BEAVOGUI Directeur du Centre National de Formation et de Recherche en Santé Rurale (CNFRSR)<<Jean SENEAL>> de Maferinyah qui nous a octroyé cette formation ; cher maitre merci encore.

A tout le personnel du centre de Recherche de Maferinyah pour leur soutien moral.

A Fogarty qui a financé cette formation, merci infiniment à vous.

A tous les partenaires techniques et financiers (PNLP, Stop Palu, USAID, CDC Atlanta) par rapport à la mise en place des sites sentinelles pour la surveillance de l'efficacité des antipaludiques en Guinée.

Enfin, grand merci à mes parents, mon enfant et particulièrement mon épouse pour la compréhension tout au long de cette formation.

Résumé

Introduction : Cette étude visait à évaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance des associations fixes de l'artésunate plus amodiaquine et de l'artémether plus luméfantrine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants âgés de 6 à 59 mois dans 4 sites sentinelles en Guinée de 2016 à 2017.

Méthodologie : Les données ont été collectées du 1^{er} Mai au 31 Juillet 2020, au niveau des 4 sites sentinelles en Guinée, chez des patients âgés de 6 -59 mois, atteints de paludisme simple. Ils ont été traités par l'artémether+luméfantrine ou l'artésunate+amodiaquine. Le critère de jugement principal était la réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) à J28, avant correction PCR. Les critères secondaires étaient le temps de clairance de la fièvre, des parasites et des gamétocytes puis la survenue des événements indésirables.

Résultat : Au total 2255 patients ont été dépistés : 861 patients inclus dont 429 dans le bras ASAQ et 432 dans le bras AL. Les RCPA pour les deux années étaient autour de 96,2% dans le bras ASAQ et 95% dans le bras AL (p=0,5127)

Conclusion : Les associations d'antipaludiques AL et ASAQ dans la prise du paludisme simple chez les enfants guinéens âgés de 6-59 mois restent efficaces et bien tolérées. Aucun événement indésirable grave n'a été noté. Cependant, la surveillance continue de l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et la tolérance des antipaludiques, est une activité importante dans la stratégie de lutte du paludisme.

Mots clés :

Evaluation, artésunate+amodiaquine, artémether+luméfantrine, *plasmodium falciparum*.

ABSTRACT

Introduction: This study aimed to assess the therapeutic efficacy and safety of fixed combinations of artesunate plus amodiaquine and artemether plus lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in children aged 6 to 59 months in four sentinel sites in Guinea from 2016 to 2017.

Methods: Data were collected from May 1 to July 31, 2020, at the 4 sentinel sites in Guinea, in patients aged 6-59 months, with uncomplicated malaria. They were treated with artemether + lumefantrine or artesunate + amodiaquine. The primary endpoint was the adequate clinical and parasitological response (RCPA) on D28, before PCR correction. The secondary endpoints were the clearance time of fever, parasites and gametocytes followed by the occurrence of adverse events.

Result: A total of 2255 patients were screened: 861 patients included, 429 in the ASAQ arm and 432 in the AL arm. The RCPA for the two years was around 96.2% in the ASAQ

Conclusion: The combinations of antimalarials AL and ASAQ in the treatment of uncomplicated malaria in Guinean children aged 6 to 59 months remain effective and well tolerated. No serious adverse events were noted. However, the continuous monitoring to evaluate the therapeutic efficacy and tolerance of antimalarials is an important activity in the malaria control strategy.

I-Contexte et justification :

Le paludisme est causé par des parasites du genre *Plasmodium* et transmis par des moustiques femelles appartenant au genre *Anophèles*. Quatre espèces différentes causent le paludisme chez l'homme (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*). Parmi elles, *P. falciparum* et *P. vivax* ont la plus forte prévalence tandis que *P. falciparum* est la plus dangereuse. Le *Plasmodium knowlesi* est une espèce zoonotique qui peut également infester l'homme (1).

Les pays d'endémie palustre doivent évaluer régulièrement l'efficacité des traitements antipaludéens. De plus, la résistance à l'artémisinine qui s'établit dans toute l'Asie du Sud-Est continentale représente aujourd'hui une menace majeure pour la santé mondiale. La surveillance de l'efficacité des thérapies combinées à base d'artémisinine est d'une importance capitale pour détecter le plus tôt possible l'émergence d'une résistance dans les pays africains qui pèsent le plus lourd fardeau de la morbidité et de la mortalité paludéenne (2).

Bien que l'incidence mondiale du paludisme ait diminué de 41% et sa mortalité associée de 62% entre 2000 et 2015, le paludisme à *Plasmodium falciparum* reste une maladie parasitaire endémique mortelle avec plus de 219 millions de nouveaux cas et plus de 435 000 décès signalés en 2017. Environ 92% des cas de paludisme à falciparum surviennent en Afrique subsaharienne et 70% d'entre eux sont des enfants de moins de 5 ans. Les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommandent un schéma thérapeutique combiné de 3 jours à base d'artémisinine (ACT) pour le traitement du paludisme non compliqué, et l'ACT est devenue cruciale dans les efforts visant à éliminer le paludisme. Le déploiement étendu d'ACT combiné à des mesures de lutte anti vectorielle a entraîné une diminution substantielle de la transmission du paludisme et ses conséquences sur la santé publique. Cependant, ces efforts pourraient être compromis par l'apparition et la propagation d'une résistance à l'artémisinine dans le paludisme à *P. falciparum*, comme cela a déjà été signalé en Asie du Sud-Est. En 2019, la résistance à l'artémisinine a été confirmée dans six pays de la sous-région du Grand Mékong (3).

En Guinée, l'ACT est recommandé comme traitement antipaludique de première ligne pour l'infection à *Plasmodium falciparum* non compliquée depuis 2005, l'ASAQ et l'AL étant inclus dans les directives nationales de traitement. Avant 2016, l'ASAQ était la principale combinaison à base d'artémisinine utilisée en Guinée, mais depuis lors, l'AL a largement remplacé l'ASAQ. Le changement de stratégie d'approvisionnement en médicaments ACT était

motivé par la préférence des patients et des prestataires ainsi que par l'expansion de la chimio prévention saisonnière utilisant la sulfadoxine – pyriméthamine et l'amodiaquine (4).

Dans le but de surveiller l'efficacité de l'artésunate+amodiaquine et l'artésunate luméfantrine dans le traitement du paludisme en Guinée, un projet intitulé "Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'association artésunate+amodiaquine et artemether+luméfantrine dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué chez les enfants âgés de 6 à 59 mois en République de Guinée», a été initié par le programme national de lutte contre le paludisme sous financement du gouvernement américain et exécuté par le Centre National de Formation et de Recherche de Maferinyah. Ce projet a eu lieu chaque année dans l'un des sites sentinelles prévue à cet effet.

Les objectifs spécifiques de ce projet étaient :

- Mesurer prospectivement les réponses cliniques des combinaisons thérapeutiques ASAQ et AL dans la prise en charge des cas de paludisme simple chez les enfants âgés de 6 – 59 mois dans différents faciès épidémiologiques de la République de Guinée ;
- Mesurer prospectivement les réponses parasitologiques des combinaisons thérapeutiques ASAQ et AL dans la prise en charge des cas de paludisme simple à *P. falciparum* chez les enfants âgés de 6 – 59 mois dans différents faciès épidémiologiques de la République de Guinée ;
- Mesurer prospectivement la tolérance de ces traitements de première (ASAQ) et deuxième intention (AL) dans la prise en charge des cas de paludisme simple à *P. falciparum* chez les enfants âgés de 6 – 59 mois dans différents faciès épidémiologiques de la République de Guinée ;
- Mesurer la prévalence des marqueurs moléculaires de résistance dans les infections à *P. falciparum* dans différents faciès épidémiologiques de la République de Guinée.

C'est dans cette optique que nous nous sommes proposé d'évaluer l'efficacité de l'Artésunate+amodiaquine et de l'Artemether+luméfantrine dans le traitement du paludisme simple dans quatre sites sentinelles en Guinée de 2016-2017.

II-QUESTION DE RECHERCHE :

Les associations artésunate+amodiaquine et l'artemether + luméfantrine sont-elles efficaces dans le traitement du paludisme simple dans les 4 sites sentinelles de la Guinée ?

HYPOTHESE DE RECHERCHE :

Les associations artésunate+amodiaquine et l'artemether+luméfantrine sont tolérées et efficaces dans le traitement du paludisme simple dans les 4 sites sentinelles en Guinée de 2016 à 2017.

III-OBJECTIFS

III-1 GENERAL :

Evaluer l'efficacité de l'artésunate + amodiaquine et de l'artemether+luméfantrine dans le traitement du paludisme simple dans les 4 sites sentinelles de la Guinée de 2016 à 2017.

III-2 SPECIFIQUES :

-Déterminer l'efficacité de AL et ASAQ sur une période de 28 jours de suivi dans les 4 sites sentinelles en Guinée ;

-Comparer la clairance parasitaire après traitement avec la combinaison AL et ASAQ dans les 4 sites sentinelles en Guinée ;

-Evaluer la tolérance de deux combinaisons thérapeutiques dans les 4 sites sentinelles en Guinée.

IV- Revue de la littérature :

IV.1 Généralités sur le paludisme

Bien avant la découverte du parasite du paludisme en 1880 par Alphonse Laveran, cette maladie pesait sur l'humanité (5). Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante (potentiellement mortelle), due à la présence et à la multiplication dans l'organisme humain d'un hématozoaire du genre plasmodium, transmis par la piqûre de l'anophèle femelle (6). Il se manifeste par de la fièvre, des maux de tête et des vomissements.

Ces symptômes apparaissent généralement 10 à 15 jours après la piqûre de moustique. En l'absence de traitement, le paludisme peut entraîner rapidement la mort par les troubles circulatoires qu'il provoque. Dans de nombreuses régions du monde, les parasites sont devenus résistants à plusieurs médicaments antipaludiques (7).

IV.2 Épidémiologie du paludisme

Le paludisme touche une centaine de pays dans le monde, particulièrement les zones tropicales défavorisées d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine. L'Afrique est de loin le continent le plus touché avec 90% des cas de paludisme recensés dans ses zones tropicales. Des épidémies peuvent survenir lors de mouvements de populations peu exposées au paludisme vers des zones hautement endémiques (7).

Les différentes espèces du parasite de paludisme les plus fréquemment retrouvées chez l'homme sont :

1. *Plasmodium falciparum* : est l'espèce la plus pathogène et la plus mortelle. Elle est présente dans les zones tropicales d'Afrique, d'Amérique latine et d'Asie, et elle est dominante en Afrique ;
2. *Plasmodium vivax* : coexiste avec *Plasmodium falciparum* dans de nombreuses parties du monde, et est présente dans certaines régions tempérées ;
3. *Plasmodium ovalé* : principalement trouvé en Afrique de l'ouest, ne tue pas mais peut entraîner des rechutes 4 à 5 ans après la primo infection ;
4. *Plasmodium malariae* : a une distribution mondiale mais très inégale. Elle n'est pas mortelle mais peut entraîner des rechutes jusqu'à 20 ans après la primo infection.
5. *Plasmodium knowlesi* : À l'origine d'infections palustres chez les macaques, *plasmodium knowlesi* a été récemment reconnu comme la cinquième espèce plasmodiale chez l'homme. Plusieurs cas ont été décrits en Asie du Sud-Est, avec des formes graves dans un cas sur dix. Difficilement distinguable de *P. malariae* ou de *P. falciparum* sur le plan microscopique, le

diagnostic de certitude de l'infection nécessite des techniques de biologie moléculaire. Actuellement, la prise en charge thérapeutique repose sur la chloroquine par voie orale et la quinine par voie intraveineuse pour les formes sévères. C'est une espèce zoonotique qui peut également infester l'homme.

IV.3 Les différents faciès épidémiologiques du paludisme

En Afrique :

L'Afrique est un continent qui présente sur le plan géographique plusieurs faciès épidémiologiques hétérogènes et dynamiques. De nombreux facteurs tels que les facteurs naturels, anthropologiques et biologiques interviennent dans la définition des faciès épidémiologiques.

L'Afrique compte cinq (5) faciès épidémiologiques : faciès équatorial, faciès tropical, faciès sahélien, faciès désertique, faciès montagnard et austral. Les îles des Comores et Madagascar réunissent sur leur territoire la plupart des différents faciès Africaines.

En Guinée :

Différents faciès épidémiologiques de transmission du paludisme ont été décrits en Guinée, résultant de la situation géographique et de la variété des climats observés au sein du pays. La répartition du paludisme en Guinée est caractérisée par son hétérogénéité, conséquence des variations régionales en termes de pluviométrie, de température et d'altitude. Nous avons quatre (4) faciès :

-Le faciès équatorial : ce faciès correspond à un paludisme endémique avec une transmission intense et permanente, des variations saisonnières au niveau de l'intensité mais sans interruption même temporaire.

-Le faciès tropical en zone de savane : Paludisme endémique avec une transmission régulière, saisonnière longue pendant toute la saison de pluie.

-Le faciès sahélien : Paludisme à transmission épisodique très courte (2 mois) survenant de façon régulière pendant la courte saison de pluie pratiquement interrompue pendant la courte saison sèche.

-Le faciès désertique : Paludisme instable à transmission sporadique ne survenant qu'à la suite des circonstances particulières dans des zones où il sévit habituellement pas ou ne sévit plus(8).

IV.4 Les différentes stratégies de lutttes :

Les interventions actuellement recommandées par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour lutter contre le paludisme comprennent l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILDA) et/ou la pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides à effet rémanent dans la lutte anti vectorielle, un accès rapide aux tests de

diagnostic en cas de suspicion du paludisme et le traitement des cas confirmés par des associations médicamenteuses comportant de l'artémisinine. Par ailleurs, d'autres interventions sont recommandées pour des groupes cibles à haut risque dans des zones de forte transmission, notamment le traitement préventif intermittent chez la femme enceinte et chez le nourrisson.

L'évolution de l'épidémiologie du paludisme a entraîné un passage progressif d'un mode de stratégie unique en toute circonstance à des stratégies de lutte contre le paludisme ciblé sur des populations et/ou des endroits spécifiques afin d'obtenir un maximum d'efficacité. Conformément à cette approche et sur la base de nouvelles données factuelles, l'OMS recommande désormais une intervention supplémentaire pour lutter contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* : la Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier (CPS) (9).

Malgré l'effort mondial intense au cours des deux dernières décennies pour vaincre la maladie, la plupart des pays d'Afrique subsaharienne sont loin de la vision d'un monde sans paludisme définie par la stratégie technique mondiale pour le paludisme 2016-2030 (1). Néanmoins, les pays où des évaluations de l'impact du paludisme ont été réalisées montrent une diminution de la morbidité et de la mortalité imputables au paludisme après l'intensification des investissements dans la prévention et le contrôle du paludisme (10).

IV.4.1 Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier

La chimio-prévention du paludisme saisonnier est définie comme « l'administration intermittente d'un traitement complet par un médicament antipaludique pendant la saison de haute transmission du paludisme pour éviter la maladie, l'objectif étant de maintenir des concentrations thérapeutiques de médicament antipaludique dans le sang pendant la période où le risque de contracter le paludisme est plus élevé (9).

La CPS est indiquée dans les pays où :

1. Plus de 60% des cas de paludisme sont diagnostiqués pendant une période inférieure ou égale à 4 mois ;
2. la SP et l'Amodiaquine (AQ) restent efficaces à plus de 90%.

IV.4.2 Traitement préventif intermittent chez la femme enceinte

Le TPI chez la femme enceinte consiste à administrer une dose thérapeutique d'un antipaludique efficace au cours des visites systématiques dans les services de consultation prénatale en commençant dès l'apparition des mouvements actifs du fœtus. Actuellement le médicament utilisé dans la plus grande partie de l'Afrique est la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP). La première dose est administrée à la seizième semaine d'aménorrhée ; les autres doses sont administrées à un mois d'intervalle de la dose précédente jusqu'à l'accouchement. L'administration est faite sous observation directe lors des consultations prénatales par l'agent

de santé : c'est la stratégie du TDO (Traitement Directement Observé). La SP est bien tolérée pendant la grossesse si elle est administrée à partir du deuxième trimestre. Cependant elle est contre-indiquée pendant le premier trimestre de la grossesse. Par ailleurs compte tenu de sa durée de vie longue, la SP ne doit pas être administrée plus d'une fois par mois. Dans les zones où le TPI a été appliqué, le TPI/SP s'est montré efficace avec notamment une nette réduction de l'anémie maternelle et des petits poids de naissance **(11)**.

IV.4.3 Prévention par les moustiquaires

L'utilisation systématique de Moustiquaires Imprégnées d'Insecticide (MII) est la mesure de protection individuelle recommandée dans les zones endémiques. Elle reste l'un des moyens de prévention les plus efficaces pour réduire la transmission du paludisme.

Parallèlement à la protection individuelle, la lutte anti vectorielle doit également préconiser des mesures de prévention générale, notamment l'assainissement du milieu et l'assèchement des eaux stagnantes servant de gîtes aux larves des anophèles vecteurs **(10)**.

V-METHODOLOGIE :

V.1 Type d'étude/période :

Il s'agissait d'une analyse secondaire d'un essai clinique de phase 4 visant évaluer l'efficacité et la tolérance de deux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine, réalisée en deux phases dans quatre sites sentinelles :

-La première phase s'était déroulée sur les sites de Labé et Maferinyah, du 28 Aout 2015 au 26 Janvier 2016 ;

- La deuxième phase sur les sites de Dabola et N'Zérékoré du 1^{er} Juillet au 31 Octobre 2017.

Le présent travail s'est déroulé du 1^{er} Mai au 31 Juillet 2020.

V.2 Cadre d'étude :

Cette étude a été réalisée dans les quatre sites sentinelles pour la surveillance de l'efficacité des médicaments antipaludiques en Guinée. Ces sites sentinelles sont les suivants :

-Le Centre de santé améliorée de Maferinyah pour la Basse guinée ;

-Le Centre de santé ley-sarè de Labé pour la Moyenne guinée ;

-Le Centre de santé de Dabola pour la Haute guinée ;

-Le Centre de santé de N'Zérékoré pour la Guinée forestière.

Le choix de ces sites obéit :

- Au souci de représentativité des différents faciès épidémiologiques du paludisme dans ces zones :(Basse guinée est hypo endémique ; Moyenne-guinée : méso-endémique, Haute-guinée : holoendémique et la guinée forestière est hyper endémique)
- Leur accessibilité géographique en toute saison ;
- Le personnel qualifié dans la prise en charge des cas du paludisme dans ces régions.

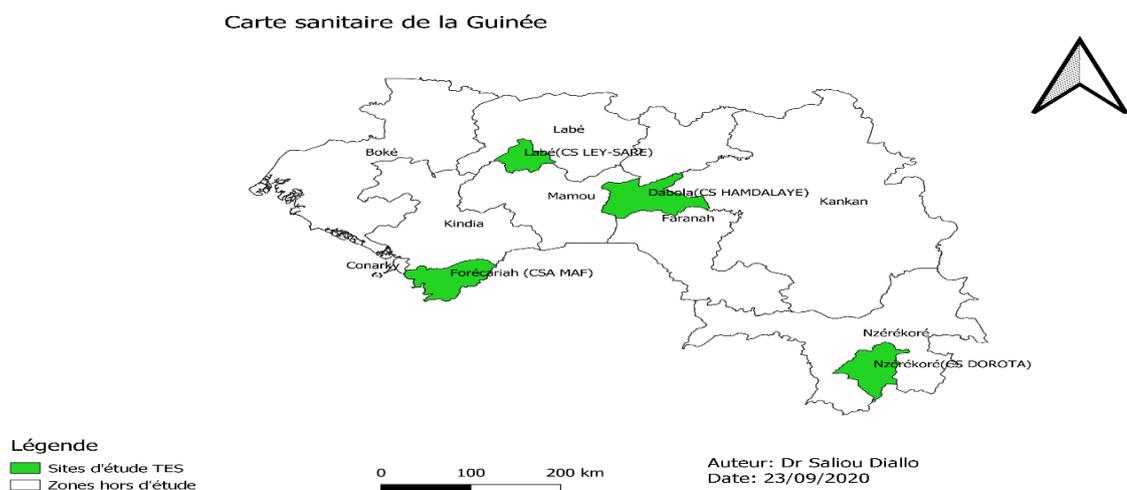


Figure 1 : Carte sanitaire de la Guinée.

V.3 Population d'étude :

L'étude s'est adressée aux données des enfants âgés de 6 à 59 mois souffrant du paludisme à *Plasmodium. Falciparum* résidant dans les quatre sites sentinelles du pays et qui répondent aux critères d'inclusion. Dans le cadre de cette analyse secondaire nous avons traité de façon exhaustive l'ensemble des données de la base des enfants âgés de 6-59 mois reçus pour paludisme simple dans ces différents sites de 2016-2017.

Les critères d'inclusion et de non inclusion de la population de l'étude initiale étaient :

Critères d'inclusion :

- Être résidant dans les sites de l'étude depuis au moins 6 mois ;
- Avoir signé un consentement libre et éclairé pour la participation à l'étude (du parent ou du tuteur) ;
- Avoir un âge compris entre 6-59 mois (inclusif) au début de l'étude ;
- Ayant eu une goutte épaisse frottis mince positive avec une parasitémie comprise entre 2000 et 200 000 parasites par microlitre de sang ;
- Un taux d'hémoglobine supérieur ou égale à 5 grammes par décilitre
- Température axillaire de 37°,5 et plus ou une histoire fébrile dans les 24 heures précédant la consultation ;
- Poids \geq 5 Kg
- Possibilité de participer à un suivi de 28 jours.

Critères de non inclusion :

- Présence de signe de paludisme grave
- Présence d'autres pathologies fébriles évidentes (Bronchite, pneumonie...)
- Utilisation d'autre antipaludique dans les deux semaines précédentes la sélection.

V.4 Variables

Dépendantes : Les critères de jugement de l'efficacité des CTA (AL et ASAQ).

Indépendantes : Variables cliniques et biologiques (fièvre, vomissement, anémie (THB), charge parasitaire et pharmacovigilance (effets secondaire observance thérapeutique).

V.5 Procédure de collecte des données

A l'étude initiale, les informations sur les enfants ont été collectées de façon anonyme à partir d'un formulaire par entretien individuel. Le formulaire a été rempli systématiquement par le médecin investigateur de chaque site de l'étude.

Les renseignements généraux ont porté essentiellement sur les variables d'identification et sur les motifs de consultation ;

L'examen clinique initial complet a comporté : l'accueil, la pesée, la prise de la température, l'interrogatoire, la palpation, l'auscultation ;

L'examen biologique a été porté sur la recherche des hématozoaires du paludisme (*Plasmodium*) sur frottis épais (goutte épaisse) et mince (frottis mince) colorés au Giemsa à 10% selon une procédure opératoire standardisée (POS) au jour J0 et à tous les jours de suivi sauf J1 (Manuel OMS, 1982) (12). La goutte épaisse (GE) servira à la détermination des indices plasmodiques (IP), gamétocytiques (IG) et à la densité parasitaire (DP). Quant au frottis mince (FM), il sera utilisé pour l'identification de l'espèce plasmodiale.

Une liste de randomisation a été conçue à l'insu des investigateurs et des patients et placée selon les sites d'étude dans des enveloppes opaques numérotées.

V.6 Echantillonnage

La taille de l'échantillon pour l'étude initiale a été calculée pour avoir une précision de $\pm 5\%$ pour le critère principal (proportion de guérison parasitologique et clinique à J28 avant correction par la PCR), en estimant un taux de guérison de 95% et un taux de perdu de vue de 25% pendant l'étude. Pour calculer la taille de l'échantillon de notre étude pour les 4 sites nous avons utilisé la formule de SWARTZ ce qui nous a donné les 861 enfants âgés de 6-59 mois dont 215 enfants pour chaque site et 108 enfants par bras.

$$N = \frac{Z^2(P*Q)}{i^2}$$

- P = prévalence,
- Q = 1-P,
- I = précision = 0.05
- N = taille de l'échantillon
- Z = écart réduit

Donc on aura : **N= 861**

V.7 Gestion et analyse des données :

Les données ont été récupérées sur base Access. L'analyse a été faite sur R, version 3.6.0

Nous avons procédé à une description de l'échantillon en moyenne, médiane, écart type et étendue pour les variables quantitatives ; proportions pour les variables qualitatives.

Nous avons procédé au recodage des variables : Age en tranche d'âge (0-11 mois et 12-59mois), la présence ou absence de la parasitémie a été codifiée par 0 et 1 au niveau de la base des données.

Le test de Student a été utilisé pour comparer les moyennes des variables quantitatives, le Khi 2 pour les variables qualitatives. En dehors de ces deux tests on peut utiliser le test de pourcentage afin de s'assurer s'il existe une différence statistiquement significative entre les pourcentages.

Les tableaux croisés et la régression logistique univariée et multivariées ont permis de tester l'association entre l'infection palustre et les caractéristiques sociodémographiques (tranche d'âges, sexe et site d'étude) avec un seuil de significativité de 5%. Là où l'odds ratio apparaissait comme un facteur protecteur nous avons divisé 1 par l'odds ratio pour l'exprimer en facteur de risque.

V.8-Suivi des sujets inclus dans l'étude :

Les sujets inclus dans l'étude ont été activement suivis pendant 28 jours selon le protocole initial de cette étude à partir du 1^{er} jour du traitement (J0) et aux jours J1, J2, J3, J7, J14, J21, et J28, ou autres jours de visites imprévues, c'est-à-dire des visites non programmées en dehors de la fourchette du suivi.

Tableau I : Calendrier des inclusions et de suivi des participants durant l'étude

Jour de suivi	Examen clinique	Prise de la température	Recherche des hématozoaires	Taux d'hémoglobine	Confettis	Traitement
J0	X	X	X	X	X	X
J1	X	X	X			X
J2	X	X	X			X
J3	X	X	X		X	
J7	X	X	X		X	
J14	X	X	X	X	X	
J21	X	X	X		X	
J8	X	X	X	X	X	
Autres visites	X	X	X	X	X	

V.9- Définition de cas et critères de jugement de l'étude d'efficacité thérapeutique

V.9.1 Résultats primaires

La réponse thérapeutique est classée en quatre catégories [WHO 2009]

A. Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) ou Adequate Clinical and Parasitological Response (ACPR) : Absence de parasitémie au jour 28, quelle que soit la température axillaire, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce, d'Echec clinique tardif ou d'Echec parasitologique tardif **(13)**.

B. Echec thérapeutique précoce (ETP) ou Early Treatment Failure (ETF) : aggravation ou paludisme sévère à J1, J2 ou J3 avec une parasitémie ; parasitémie à J3 avec température $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$; parasitémie à J2 > parasitémie à J0 ou parasitémie à J3 $\geq 25\%$ de parasitémie. **(13)**.

C. Echec thérapeutique tardif (ETT) ou Late Treatment Failure (LTF) :

- Apparition de signes de danger ou de paludisme grave après le jour 3, en présence d'une parasitémie, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce ;

- Présence d'une parasitémie et d température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (ou antécédent de fièvre) n'importe quand entre jour 4 et jour 28, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce **(13)**.

D. Echec parasitologie tardif (EPT) ou Late Parasitological Failure (LPF) :

- Présence d'une parasitémie n'importe quand entre jour 7 et jour 28 et température axillaire $< 37,5^{\circ}\text{C}$, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce ou d'Echec clinique tardif **(13)**.

V.9.2 Résultats secondaires

Les résultats secondaires de jugement de l'efficacité thérapeutique ont été la proportion de sujets avec parasitémie négative après 72H, la proportion de sujets apyrétiques (température axillaire $\leq 37,5^{\circ}$) après 24, 48 et 72 H, la présence de gamétocytes et la densité gamétoctique aux jours 7 et 28 de suivi et l'évaluation de l'anémie par la mesure du taux d'hémoglobine à J0, J7, J14, et J28.

V.9.2.1 Effets indésirables

Les événements indésirables survenus ont été notifiés dans le CRF(Case Report Form)et classés en fonction de leur sévérité et de leur relation avec l'étude. Les effets indésirables sérieux ou

inattendus ont été signalés à l'investigateur principal, au sponsor, au coordinateur général de l'étude et au Comité National d'Éthique sur la Recherche en Santé (CNEERS) de la République de Guinée.

La tolérance et la sécurité ont été évaluées par l'incidence des événements indésirables et des modifications des examens biologiques de surveillance.

VI-Considérations éthiques et déontologiques :

Il faut signaler que le protocole initial a été soumis et approuvé par le Comité National d'Éthique de la Recherche en Santé de la Guinée sous le **No :054/CNEERS/18** (voir annexe D).

En ce qui nous concerne toutes informations issues de cette base de données ont été analysées de manière confidentielle conformément aux codes de déontologie de l'éthique

VII-RESULTATS

L'analyse secondaire a été effectuée sur les données de 839 enfants âgés de 6-59 mois

Il y avait des données manquantes pour toutes les variables sauf le type de site. Nous n'avons pas tenu compte de ces données manquantes dans l'analyse.

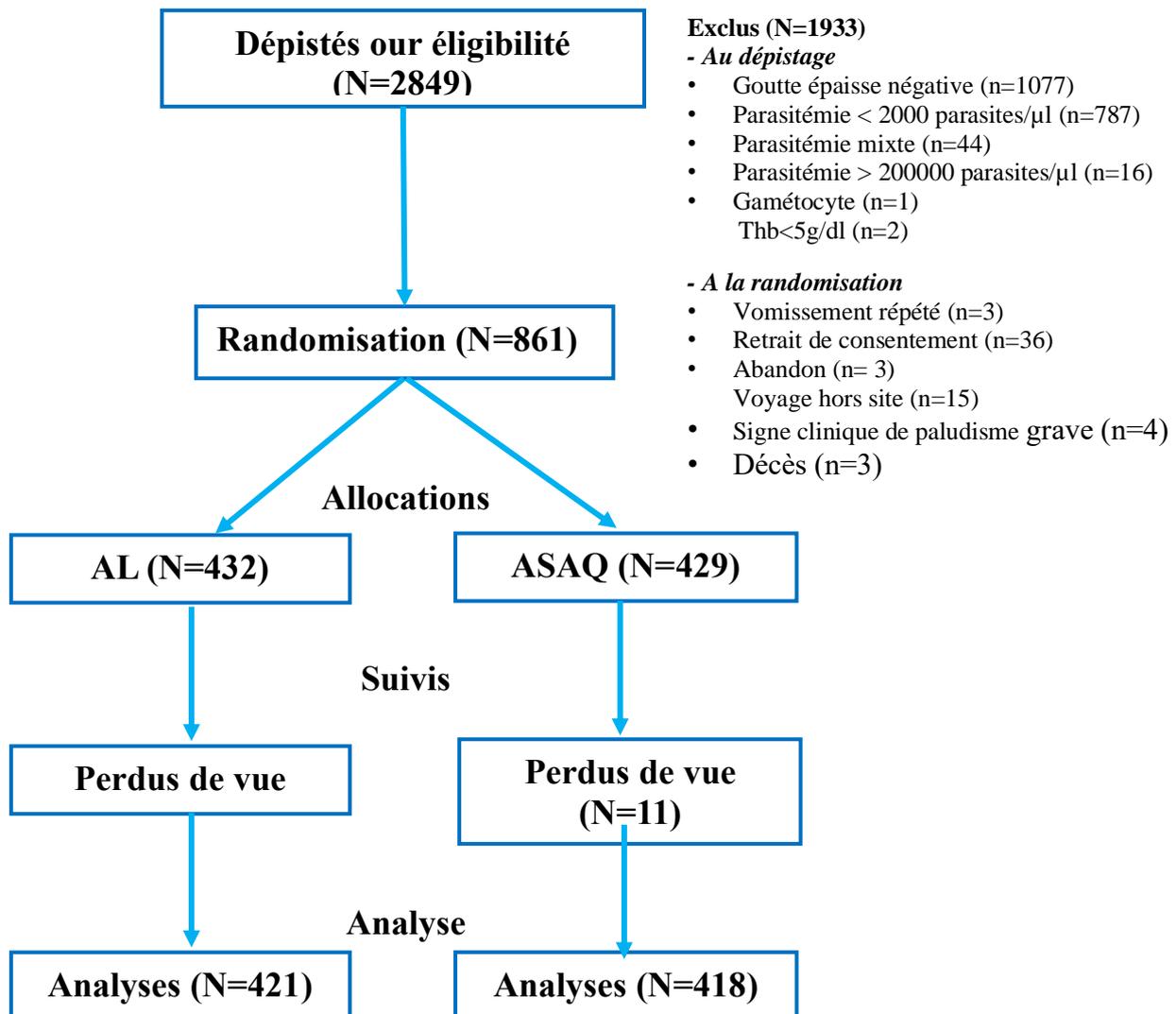


Figure 2 : Diagramme de l'étude

Tableau II : Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques des sujets de l'étude de 2016 et 2017.

variable	ASAQ (n=421)	AL (n=417)	P-value
Site			
Maferinyah centre	105(24,9%)	101(24,2%)	0,9954
Labé centre	104(24,7%)	103(24,7%)	
Dabola	107(25,5%)	107(25,7%)	
N'Zérékoré	105(24,9%)	106(25,5%)	
Sexe			
Fille	195(51%)	182(49%)	0,4367
Garçon	226(49%)	235(51%)	
Age moyen (en mois)	40,8	39,4	0,2211
Poids moyen (en kg)	14,7	14,4	
Signes cliniques à l'admission			
Fièvre	197(46,8%)	193(46,3%)	0,8823
Température moyenne	38,2	38,2	0,9587
Céphalées	269(63,9%)	259(62,1%)	0,5925
Douleurs abdominales	76(18%)	81(19,4%)	0,6107
Vomissements à l'admission	189(44,9%)	175(41,9%)	0,3928
Diarrhée	121(28,7%)	99(23,7%)	0,1
Splénomégalie			
Stade 0	0,31	0,32	0,6661
Stade 1	0,53	0,50	
Stade 2	0,13	0,13	
Stade 3	0,11	0,011	
Stade 4	0,004	0,011	
Signes biologiques			
Densité parasitaire moyenne à l'admission	39324,6	38420,5	0,7638
Taux d'hémoglobine moyen (g/dl)	9	10	0,3786

Commentaire : Ce tableau nous donne une description de l'échantillon selon les caractéristiques sociodémographiques clinique et biologiques des sujets de l'étude, nous constatons qu'il y'a plus d'inclusion au niveau du site de Dabola avec 25,5% suivie des autres sites. La moyenne d'âge est d'environ 41 mois et le poids moyen est de 14 kg. Il faut signaler que le taux d'hémoglobine moyen est 9g/dl dans le bras ASAQ et 10 g/dl dans le bras AL.

Tableau III : Répartition des patients par groupe de traitement et par année

Année	ASAQ (n=421)	AL (n=417)	Total
2016	209(49,6%)	204(48,9)	413(49,3%)
2017	212(50,3)	213(51,07%)	425(50,7%)

Commentaire : Ce tableau donne des informations sur la répartition des patients par groupe traitement et par année, il n'y a pas de différences significatives.

Tableau IV : Répartition des patients par groupe de traitement et par site d'étude

Site	ASAQ (n=421)	AL (417)	Total
Maferinyah centre	105(24,9%)	101(24,2%)	206(24,5%)
Labé centre	104(24,7)	103(24,7%)	207(24,7%)
Dabola	107(25,4%)	107(25,6%)	214(25,5%)
N'Zérékoré	105(24,9%)	106(25,4%)	211(25,2%)

Commentaire : Dans ce tableau nous constatons la répartition de l'échantillon par site d'étude le site de Dabola (25%) a recruté plus que les autres sites suivis de Maferinyah centre.

Tableau V : Répartition des patients selon le genre et par année

Année/Sexe	ASAQ*		AL*	
	Garçons	Filles	Garçons	Filles
2016	116	93	123	81
2017	110	102	112	101

ASAQ* : Artésunate+amodiaquine ;

AL* =Artemether+luméfantrine.

Commentaire : Dans ce tableau, les garçons sont plus inclus que les filles par bras et par année soient 116 garçons dans le bras ASAQ en 2016 et 112 dans le bras AL en 2017.

Tableau VI : Situation du recrutement par site d'étude de 2016 et 2017

Année d'étude	2016		2017			
	Site d'étude	Maferinyah centre	Labé centre	Dabola	N'Zérékoré	Total
Patients dépistés		546	420	446	843	2255
Patients recrutés		211	210	220	220	861
Taux d'inclusion		39,07%	50%	49,32%	26,09%	38,28%

Commentaire : Nous constatons que le site de N'Zérékoré a dépisté et recruté suivi du site de Maferinyah soit respectivement 26% et 39%.

Tableau VII : Répartition des inclusions et du suivi des sujets de l'étude par site d'étude de 2016 et 2017

Année d'étude	Site d'étude	Patients dépistés	Patients randomisés	Bras ASAQ	Bras AL	Perdue de vue
2016	Maferinyah centre	540	211(39%)	105(49,7%)	106(50,2%)	5(2,3%)
	Labé centre	420	210(50%)	110(50%)	110(50%)	31,4%
2017	Dabola	446	220(49%)	110(50%)	110(50%)	6(2,7%)
	N'Zérékoré	843	220(26%)	110(50%)	110(50%)	9(4,1%)
	Total	2249	861(38%)	432(50,2%)	429(49,8%)	23(2,7%)

Commentaire : Dans ce tableau constatons qu'en 2016 il y'a eu plus de perdue de vue (31,4%) à Labé par rapport à Maferinyah et en 2017 le site de N'Zérékoré a 4% de perdue de vue par rapport à Dabola (3%).

Tableau VIII : Répartition des évènements indésirables obtenus par site de 2016 et 2017

Evènements indésirables	Maferinyah centre	Labé centre	Dabola	N'Zérékoré	Total
Décès	3	0	0	0	3
Douleurs abdominales	0	0	0	0	0
Vomissement	0	0	0	3	3
Asthénie physique	0	0	0	0	0
Neuropaludisme	1	0	0	0	1
Total	4	0	0	3	7

Commentaire : Par rapport à ce tableau nous voyons qu'il y a plus d'évènement indésirable à Maferinyah que dans les sites. Ces décès sont dus à des accidents de route et de noyade et non aux produits de l'étude, ces évènements ont été notifiés à tous les acteurs de l'étude.

Tableau IX : Principaux résultats de l'étude TES, de 2016 et de 2017.

Principaux résultats	2016		P-value	2017		P-value
	ASAQ(n=209)	AL(n=204)		ASAQ(n=212)	AL(n=213)	
Efficacité globale(J28) par site	201(96,2%)	190(93,1%)	0,2485	200(94,3%)	204(95,7%)	0,6465
Maferinyah	100(95,2%)	93(92,1%)	0,7162	-	-	-
Labé	101(97,2%)	97(94,2%)	0,6430	-	-	-
Dabola	-	-	-	101(94,4%)	100(93,5)	0,318
N'Zérékoré	-	-	-	99(94,3%)	104(98,2%)	0,538
Résultats secondaires						
Efficacité spécifique						
Echec précoce	0(0,0%)	0(0,0%)	1	0(0,0%)	0(0,0%)	1
Echec tardif	8(03,8%)	14(06,8%)	0,171	12(05,7%)	9(04,2%)	0,474
Efficacité spécifique						
Masculin	112(96,5%)	114(92,7 %)	0,3017	102(92,7%)	105(93,8 %)	0,9712
Féminin	89(95,7%)	76(93,8%)	0,8313	98(96,1%)	99(98,2%)	0,6876
Effets indésirables (Tolérance)						
Tolérance (Vomissement) A la prise de la première dose	19(09,1%)	7(03,4%)	0,0339	10(4,7%)	9(04,3%)	0,3616
Pendant tout le traitement	19(09,1%)	21(10,3%)	0,8049	10(4,7%)	14(06,6%)	0,5362

Commentaire : Ce tableau nous montre qu'il n'y a pas eu d'échec thérapeutique précoce et tardif non seulement dans les sites par année et l'efficacité globale pour les deux années et par sites avoisinent à 95%.

Tableau X : Efficacité globale à J28 par année et par bras

Traitement	2016	2017	P-value
ASAQ	201(96,1%)	200(94,3%)	0,5127
AL	190(93,1%)	204(95,8%)	0,3347

Commentaire : Dans ce tableau nous constatons que l'efficacité globale à J28 est de 96% en 2016 dans le bras ASAQ avec p=0,5127 qui n'est pas significatif et 94% en 2017.

Tableau XI : Répartition du paludisme selon les tranches d'âge, le sexe, le site de 2016 à 2017(analyse uni variée).

Variables	OR	IC à 95%	P-value
<i>Tranche d'âge</i>			
[0-11 mois]	1	-	
[12-59 mois]	1,05	[0,309; 6,635]	0,94
<i>Sexe</i>			
Fille	1	-	
Garçon	1,56	[0,832;3,039]	0,180
<i>site</i>			
Dabola	1	-	
Labé	0,68	[0,277;1,637]	0,403
Maferinyah	1,04	[0,465;2,339]	0,916
N'Zérékoré	0,62	[0,242; 1,524]	0,311

¹ **OR** = Odds Ratio, **IC** = Intervalle de confiance.

Commentaire : Dans l'analyse univariée les enfants âgés de [12-59] mois avaient plus de risque d'être infecté du paludisme que ceux âgés de [0-11 mois] avec un OR= 1,05 [0,309; 6,635] un p=0,94. Les enfants de sexe masculin ont aussi plus de risque de faire le paludisme que les filles avec un OR= 1,56 [0,832;3,039] un p=0,180.

Tableau XII : Analyse multivariée associée aux facteurs d'efficacité sans correction à J28.

Caractéristiques	¹ OR	IC à 95%	P-value
<i>Sexe</i>			
Fille	1	-	0,180
Garçon	1,55	[0,82 ;3,03]	
<i>Tranche d'âge</i>			
[0-11 mois]	1	-	0,940
[12-59 mois]	1,05	[0,30 ;6,68]	
<i>Site de d'étude</i>			
Dabola	1	-	0,403
Labé	0,68	[0,27; 1,63]	
Maferinyah	1,04	[0,46; 2,33]	
N'Zérékoré	0,62	[0,24; 1,52]	

¹ **OR** = Odds Ratio, **IC** = Intervalle de confiance

Commentaire : Dans ce tableau nous constatons que les enfants qui se trouvent dans les sites de Labé, Maferinyah et N'Zérékoré ont plus de risque de faire le paludisme que ceux de Dabola.

VIII-DISCUSSION :

Ce travail décrit l'évaluation de l'efficacité et la tolérance des associations fixes de l'artesunate plus amodiaquine et de l'artemether plus lumefantrine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants âgés de 6 à 59 mois dans quatre sites sentinelles de la République de Guinée de 2016 à 2017.

Les résultats de cette étude, menée dans le cadre de la surveillance régulière des CTA, démontrent que ces deux combinaisons thérapeutiques utilisées en Guinée continuent de présenter une bonne efficacité clinique et parasitologique.

Les combinaisons fixes utilisées dans cette étude ont été bien tolérées, aussi bien sur le plan clinique que parasitologique, nos résultats sont comparables à une étude menée au Niger et en Guinée (2,4). Les effets secondaires mineurs observés sont similaires à ceux habituellement décrits dans l'évaluation de la tolérance des CTA au Niger (2).

Les effets indésirables les plus observés au cours de cette étude sont les vomissements, les douleurs abdominales et l'asthénie physique. Ces effets indésirables correspondent à ceux les plus fréquemment rencontrés lors du traitement avec les CTA (2,4). Même si ces effets indésirables étaient mineurs dans notre étude, il est important de les mentionner et de prévenir les patients, parents et tuteurs de la possibilité de leur survenue (voir tableau VIII).

Le tableau X nous montre une efficacité globale à J28 sans correction pour les deux bras et pendant les deux années, reste très élevée à la fin du traitement et du suivi des 28 jours selon la recommandation de l'Organisation mondiale de la santé : 96% pour l'ASAQ et 95% pour AL pendant les deux années Cette différence n'était pas statistiquement significative avec un $p=0,5127$ pour le bras ASAQ et $p=0,3347$ pour le bras AL (voir tableau X), nos résultats corroborent avec ceux du Niger et de la Guinée (2,4).

Les résultats du tableau II nous montre au niveau des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques de notre étude qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre non seulement les sites d'études mais aussi entre les bras, avec $p\text{-value}=0,9954$. L'âge moyen était de 40,8 mois dans le bras ASAQ et 39,4 dans le bras AL, cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,2211$) et le poids moyen était de 14,7 kg pour ASAQ et 14,4 kg AL avec $p=0,3793$ nos résultats sont similaires à ceux de beavogui et col en Guinée et au Niger (2,4).

Le tableau VII nous montre que dans les deux combinaisons thérapeutiques, aucun échec thérapeutique précoce n'a été observé.

L'efficacité du traitement par site ou par sexe reste similaire pour chacune des combinaisons thérapeutiques, sans différence statistiquement significative entre les deux bras de l'étude. Sur les deux bras, le taux d'échec tardif était inférieur à 13%, durant les deux années (10%), (voir tableau VII). Sur le plan de la santé publique cette efficacité permet de rassurer les prescripteurs que ces médicaments sont toujours efficaces.

Les résultats de notre étude montrent que les deux combinaisons thérapeutiques restent très efficaces dans la prise en charge du paludisme simple chez les enfants âgés de 6 – 59 mois dans les différentes régions de l'étude (efficacité non corrigée supérieure à 94%), voir tableau VII. L'utilisation de l'ASAQ comme traitement de première intention reste justifiée dans la mesure où, malgré que l'étude n'ait pas trouvé de différence statistiquement significative entre les deux combinaisons en termes de résultat, l'ASAQ garde une efficacité non corrigée supérieure à celle de l'AL. Nos résultats sont comparables aux études menées en Guinée, au Mali et au Niger **(2, 4,7)**.

Il faut signaler aussi que nous n'avons pas constaté un impact de la prise du traitement antipaludéen sur le taux d'hémoglobine au contraire il y a eu un effet bénéfique dans l'amélioration du taux d'hémoglobine chez les sujets de l'étude et dans tous les sites d'étude, pour le bras ASAQ le taux d'hémoglobine était de 9 g/dl et 10 g/dl avec $p=0,3786$ nos résultats sont comparables à ceux de beavogui et al **(4)** (voir tableau VII).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de résultat du traitement sans correction moléculaire entre les sexes des sujets ou entre les sites d'étude.

Les résultats du tableau XI nous montre que Le type de site, le sexe et les tranches d'âge n'étaient pas significativement associés à l'infection à l'infection palustre dans cette analyse univariée, nos résultats corroborent avec ceux trouvés par beavogui et collaborateurs.

Dans le Tableau XII, nous constatons que le type de site, le sexe et les tranches d'âge n'étaient pas significativement associés à l'infection palustre dans cette analyse multivariée. Ces résultats sont semblables à ceux trouvé par beavogui et al en Guinée et Ibrahim et al au Niger, **(2, 4)**.

IX-CONCLUSION :

Les résultats de cette étude montrent que les associations d'antipaludiques AL et ASAQ dans la prise du paludisme du paludisme simple chez les enfants guinéens âgés de 6 à 59 mois sont encore efficaces et bien tolérées. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux combinaisons fixes en termes de résultat thérapeutique avant la correction moléculaire pour distinguer les recrudescences des réinfections.

Cependant, il est nécessaire de poursuivre la surveillance continue de l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et la tolérance des antipaludiques qui est une activité importante dans la stratégie de lutte antipaludique en Guinée afin de détecter le plus tôt possible des résistances aux dérivés de l'artémisinine.

X-RECOMMANDATIONS :

Au terme de cette étude nous formulons les recommandations suivantes :

- Aux autorités sanitaires et le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) :

- Continuer à appuyer cette étude dans les différents sites sentinelles du pays.
- Sensibiliser les populations sur l'importance de participer à cette étude.

- Aux chercheurs du Centre Nationale de Formation et de Recherche en santé Rurale de Maferinyah :

- Renforcer la surveillance de ces molécules dans ces différents sites sentinelles en continuant à mener des essais afin de permettre de bien détecter les cas de résistances afin de mieux orienter la prise en charge du paludisme en Guinée ;

-Aux populations de ses sites d'étude.

- Continuer à participer à cette recherche

ANNEXES A :

Tableau XIII : Chronogramme prévisionnel des activités du protocole

Activités	MOIS							Responsable
	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Aout	Septembre	
Rédaction du protocole								Apprenant
Soumission du protocole								Apprenant
Validation du protocole								DERSP
Collecte des données								Apprenant
Saisie données								Apprenant
Analyse données								Apprenant
Rédaction de la thèse								Apprenant
Soutenance de mémoire								Apprenant

ANNEXES B :

Titre : Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'association artésunate + amodiaquine et artemether + luméfantrine dans le traitement du paludisme à P. falciparum non compliqué chez les enfants âgés de 6 à 59 mois à 4 Sites en République de Guinée.

Formulaire de consentement et d'assentiment éclairé de participation à l'étude

(SVP caractères d'imprimerie)

Sponsor :

Site :

Prénom (s) et Nom du participant :

Age du participant.....(Mois/année) Sexe : Masculin Féminin

Numéro d'Identification du Participant

Prénom (s) et Nom de l'adulte Consentant.....

Age de l'adulte consentant..... (année)

Relation de l'adulte consentant par rapport à l'enfant

Nous vous invitons et/ou votre enfant à participer à une étude de recherche initiée par le Projet STOP PALU et qui est conduite par le Centre National de Formation et de Recherche en Santé Rurale de Maferinyah (CNFRSR Maferinyah). Il est important que vous compreniez plusieurs principes généraux qui s'appliquent à tous ceux qui participent à cette étude :

1. Votre et/ou sa participation à cette étude est entièrement volontaire. Toutes les informations recueillies sur vous et/ou votre enfant resteront strictement confidentielles et ne seront connues que par les chercheurs directement impliqués et vous-même. Les dossiers individuels complets seront mis dans une cantine fermée à clé. Les prélèvements biologiques porteront un numéro individuel et non le nom du malade. L'analyse des données sera faite à partir de ces numéros d'identification.
2. Vous pouvez décider de mettre fin à votre et/ou sa participation de votre enfant à l'étude à tout moment. Si malgré des explications vous ne manifestez pas le désir d'y et/ou qu'il y participe, votre décision sera respectée par l'équipe et vous et/ou votre enfant ne sera pas inclus dans cette étude.
3. Des bénéfices personnels pour vous ou pour votre enfant peuvent ne pas résulter immédiatement de votre participation à l'étude. Mais les connaissances obtenues pourraient être bénéfiques pour vous, votre enfant et d'autres dans l'avenir.

But de l'étude

Le paludisme est une maladie causée par de très petits parasites qui peuvent entrer dans le corps quand les moustiques vous piquent. Il peut causer de la fièvre, des maux de tête, des douleurs du corps, des vomissements et de la faiblesse. Il peut évoluer vers des formes graves ou mortelles, notamment chez les enfants s'il n'est pas traité avec des médicaments appropriés à temps. Il peut guérir complètement si le traitement est approprié. Mais certains parasites apprennent à devenir résistant à ces médicaments. Le but de cette étude est de recueillir des informations sur l'efficacité du nouveau traitement antipaludique (ASAQ et AL) en Guinée.

Procédures auxquelles vous ou votre enfant sera soumis dans cette étude

Si vous acceptez de participer ou la participation de votre enfant à cette étude, nous prendrons quelques gouttes de sang au niveau de son doigt et/ou un peu de sang veineux (2 cuillerées à café) aujourd'hui pour voir si vous et/ou votre enfant a une infection palustre et pour faire d'autres analyses. Si vous ou votre enfant est infecté, vous et/ou il recevra l'association de deux médicaments appelée Coarsucam® (artésunate + amodiaquine) ou Coartem® (Artemether + lumefantrine) comme traitement contre le paludisme gratuitement. Nous testerons votre sang et/ou le sang de votre enfant pendant les trois périodes d'enquête et durant la période de traitement pour rechercher les parasites du paludisme et pour vérifier certains éléments du sang. Au cours de ces contacts, nous vous examinerons et/ou votre enfant et vérifierons si vous ou votre enfant est guéri de paludisme. Si malgré le traitement à l'artésunate + amodiaquine ou Artemether + lumefantrine les parasites persistent, nous vous et/ou lui administrerons un traitement à base de quinine. Au début de l'étude nous prélèverons l'équivalent d'une à deux cuillerées à café de sang. Vous et/ou votre enfant sera suivi pendant 28 jours (J0, J1, J2, J3, J7, J14, J21 et J28) activement si vous et/ou votre enfant est malade de paludisme. Le suivi sera fait tous les jours pendant les quatre premiers jours puis revu quatre jours après ensuite, et enfin une fois par semaine soit 4 semaines au total. Si vous ou votre enfant tombe malade avant la prochaine visite de contrôle, vous ou votre enfant êtes prié de bien vouloir nous consulter au Centre de santé ou à la maison à n'importe quelle heure sans hésiter.

Quels sont les risques pour vous ou pour votre enfant en participant à cette étude ?

Les risques liés à cette étude sont minimes. Le prélèvement sanguin peut causer des douleurs et une infection au site de prélèvement, et rarement, l'évanouissement peut survenir. Nous nettoierons à l'alcool le site de prélèvement avant de prélever le sang et nous utiliserons des aiguilles ou des vaccinostyles neufs pour éviter toute infection.

Les associations médicamenteuses Coarsucam® (artésunate + amodiaquine) ou Coartem® (Artemether + lumefantrine recommandée par le Ministère de la santé et de l'Hygiène de la République de Guinée, ont des effets secondaires similaires aux symptômes observés habituellement lors d'une crise de paludisme tels que : anorexie, douleurs abdominales, nausées, toux, asthénie, insomnie, vertiges et somnolence. Ces troubles régressent à l'arrêt du traitement et ne nécessitent que rarement l'arrêt du traitement.

Quels sont les bénéfices que vous pourrez tirer de votre participation ou de celle de votre enfant à cette étude ?

Nous fournirons gratuitement à vous et/ou à votre enfant un traitement complet contre le paludisme et toute autre affection aiguë qu'il pourra contracter durant la période de 12 mois de suivi de l'étude. Les traitements que nous donnons contre le paludisme sont ceux recommandés

par le Programme National de Lutte contre Paludisme et qui sont également utilisés dans les centres de santé de la Guinée et dans beaucoup d'autres pays où il ya du paludisme. Un traitement conventionnel sera appliqué pour les autres affections qui seront diagnostiquées.

Coûts

Toutes les analyses et soins médicaux relatifs à cette étude seront procurés sans aucun frais pour vous et/ou pour votre enfant. Ces frais seront entièrement à la charge de l'étude.

Confidentialité et utilisation des informations

Les principaux résultats de cette étude seront rapportés dans des conférences ou dans des revues médicales. Votre nom ou celui de votre enfant ne figurera, ni ne sera utilisé dans ces rapports, et les informations spécifiques que nous obtiendrons sur vous ou sur votre enfant ne seront partagées avec personne excepté les investigateurs de l'étude. Nous partagerons les informations qui découleront de cette étude avec les institutions de santé nationales et locales afin qu'elles puissent mieux aider les communautés dans la lutte contre le paludisme.

Utilisation future de vos échantillons de sang

Avec votre permission nous conserverons une partie des échantillons de sang que nous allons collecter au cas où il y aurait des analyses additionnelles que nous souhaiterions faire dans le futur. Les échantillons seront conservés dans des congélateurs à Maferinyah ici ou à Conakry. Ils seront éventuellement utilisés par nos collaborateurs chercheurs africains ou européens pour certaines analyses spécifiques qui ne pourront pas être réalisées chez nous ici en Guinée sous l'approbation du comité d'Ethique de la Guinée. Les chercheurs ne tireront aucun profit financier de la conservation ou de l'utilisation de ces échantillons. Nous prévoyons conserver ces échantillons pendant un temps indéfini. Vous avez le droit de demander à ce que vos échantillons ou ceux de votre enfant ne soient pas conservés, vous pourrez demander aussi que ces échantillons soient détruits à tout moment.

Faire un choix : Êtes-vous d'accord que votre sang ou celui de votre enfant soit conservé pour une utilisation ultérieure ? Oui Non

Quels sont vos droits dans cette étude

Votre participation ou celle de votre enfant dans cette étude est volontaire. Vous n'êtes pas obligé de participer ou de le faire participer à ce travail de recherche. Vous êtes libre de mettre fin à votre participation ou à la participation de votre enfant à tout moment. Que vous participiez (vous ou votre enfant) à cette étude ou non, vous pourrez toujours venir au centre de santé de Mafèrinyah pour se faire soigner pour tout autre problème médical dans le futur et recevoir les soins requis.

Avez-vous des questions par rapport à votre participation ou à celle de votre enfant à cette étude ?

Si vous avez des questions ou des inquiétudes au sujet de votre participation ou de celle de votre enfant à cette étude ou si vous voulez que les échantillons de sang soient détruits à tout moment dans le futur, vous pourrez parler à un membre de notre équipe ou vous pourrez contacter le Dr. Abdoul Habib Béavogui ou le Pr Alexandre Delamou ou un membre du Comité d'Ethique de la République de Guinée. Les médecins de l'équipe de recherche peuvent vous aider à contacter

le chercheur principal, le Dr Abdoul Habib Béavogui (+224) 628 04 53 52 ou 655 92 27 56, le Dr Alexandre Delamou (+224) 631 09 97 50 ou la présidente du Comité d’Ethique de la Guinée en la personne du Pr SOW Oumou Younoussa au (+224) 664 96 2434.

J’ai lu ou je me suis fait lire ce document et j’ai compris le but de ma participation ou de celle de mon enfant à cette étude.

Si vous êtes d’accord de participer ou de faire participer votre enfant à cette étude, veuillez signer ou appliquer votre empreinte digitale au bas de cette page.

Faire un choix :

- Participant ayant 18 ans ou plus
- Participant ayant moins de 18 ans le parent ou tuteur légal signant le formulaire d’assentiment de recherche à sa place.
- Mère de l’enfant signant le formulaire d’assentiment de recherche.
- Père de l’enfant signant lui-même le formulaire d’assentiment de recherche.

..... **Date**

Signature ou Empreinte du Volontaire ou Parent/Tuteur

..... **Numéros d’étude :**.....

Prénom (s) et Nom du Volontaire ou Parent/Tuteur

Adresse du volontaire :

.....

..... **Date :**

Prénom (s) et Nom plus Signature de l’Investigateur

..... **Date :**

Signature du témoin
(Optionnel seulement si le participant est illettré, incapable de signer ou un assentiment oral ayant été obtenu)

.....

Prénom (s) et Nom du témoin

ANNEXES C :

Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'association artésunate + amodiaquine et artemether + luméfantrine dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué chez les enfants âgés de 6 à 59 mois à 4 Sites en République de Guinée.

CRF Etude *in vivo*

Numéro d'étude :

Critères d'éligibilité

Être résident du site retenu pour l'étude depuis au moins 6 mois	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Avoir une température axillaire corrigée $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Mono-infection à <i>Plasmodium falciparum</i> avec une parasitémie située entre 2000 et 200 000 trophozoïtes/ μl de sang,	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Taux d'hémoglobine $\geq 5\text{g/dl}$	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Capable de prendre le médicament par voie orale	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Assentiment éclairé des parents de l'enfant	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Absence de maladie chronique concomitante	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Disponible pour les 28 jours de suivi	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Le sujet est-il- éligible pour inclusion dans l'étude *in vivo* ? Oui Non

Le sujet a -il-été inclus dans l'étude *in vivo* ? Oui Non

Visites cliniques prévues
d'étude:/.....

Numéro

A. SIGNES CLINIQUES

Jour de la visite	0	1	2	3	7	14	21	28
Dates (jj/mm/aa)								
Temps(24 heures)								
Fièvre/Frissons	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Maux de tête	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Vomissement	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Diarrhée	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Douleur abdominale	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Léthargie	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Trouble de la conscience	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Symptômes respiratoire	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Convulsion	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Prurits	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Antipaludiques utilisés depuis dernière visite	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N

B. SIGNES PHYSIQUES

Visite clinique prévue : examen physique

Numéro d'étude :

Jours de visite :	0	1	2	3	7	14	21	28
Dates(jj/mm/aa)								
Temp.axillaire en °C								
Détresse respiratoire	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Déshydratation	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Examen pulm.anormal	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Malnutrition	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Anémie/Paleur	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Ictère/Jaunisse	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Stade de la rate	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5
Initial du clinicien								

Résultats GE/FM

Pf(densité/mm3)								
Gameto(densité/mm3)								
Pm(densité/mm3)								
Po(densité/mm3)								
Hb(g/dl)								
Initial du biologiste								

Visite clinique imprévue : antécédents

Numéro d'étude :

Jour de visite :						
Date(dd/mm /yy)						
Temps(24 heures)						
Antécédents depuis la dernière Visite médicale						
Fièvre,frissons	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Maux de tête	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Vomissements	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Diarrhée	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Douleurs abdominale	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Léthargie	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Trouble de la conscience	O N	O N	O N	O N	O N	O N
Convulsions	O N	O N	O N	O N	O N	O N

Symptômes respiratoires	O N					
Prurits	O N					
Antipaludiques utilisés depuis dernière visite	O N					

Examen physique						
Temp.axillaire en °C						
Détresse respiratoire	O N					
Déshydratation	O N					
Malnutrition	O N					
Anémie/Pâleur	O N					
Ictère/Jaunisse	O N					
Examen pulm. anormal	O N					
Taille de la rate	1 2 3 4 5					
Initials du clinicien						

Visite Imprévue : test de laboratoire
Numéro d'étude :

Jour de visite :						
Date (dd/mm/yy)						
Temps (24 heures)						
Pf (densité/mm)						
Gameto (densité/mm 3)						
Pm (densité/mm3)						
Po (densité/mm3)						
Hb (g/dl)						
Initial du biologiste						

CRF administration des médicaments de l'étude *in vivo*

Numéro d'étude :.....

ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS (Jour 0)			
Date et Heure	Nombre de comprimé	Est-ce que le médicament a été vomi ?	Si oui, Date et Heure de vomissement
Date :	Artesunate : amodiaquine <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Date : -----/-----/---
Heure :	25 :67,5mg <input type="checkbox"/> 50 :135mg <input type="checkbox"/> 100 :270mg <input type="checkbox"/>		Heure :

ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS (Jour 0/ dose renouvelée)			
Si vomissement dans les 30 mn, donner une dose complète ; si vomissement entre 31^e et 60^e mn 1/2 dose complète.			
Date et Heure	Nombre de comprimé	Est-ce que le médicament a été vomi ?	Si oui, Date et Heure de vomissement
Date :	Artesunate : amodiaquine <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Date : -----/-----/---
Heure :	25 :67,5mg <input type="checkbox"/> 50 :135mg <input type="checkbox"/> 100 :270mg <input type="checkbox"/>		Heure :

ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS (Jour 1)			
Date et Heure	Nombre de comprimé	Est-ce que le médicament a été vomi ?	Si oui, Date et Heure de vomissement
Date :	Artesunate : amodiaquine <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Date : -----/-----/---
Heure :	25 :67,5mg <input type="checkbox"/> 50 :135mg <input type="checkbox"/> 100 :270mg <input type="checkbox"/>		Heure :

ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS (Jour 1/ dose renouvelée)			
Si vomissement dans les 30 mn, donner une dose complète ;si vomissement entre 31^e et 60^e mn 1/2 dose complète.			
Date et Heure	Nombre de comprimé	Est-ce que le médicament a été vomi ?	Si oui, Date et Heure de vomissement
Date :	Artesunate : amodiaquine <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Date : -----/-----/---
Heure :	25 :67,5mg <input type="checkbox"/> 50 :135mg <input type="checkbox"/> 100 :270mg <input type="checkbox"/>		Heure :

ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS (Jour 2)			
Date et Heure	Nombre de comprimé	Est-ce que le médicament a été vomi ?	Si oui, Date et Heure de vomissement
Date :	Artesunate : amodiaquine <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Date : -----/-----/---
Heure :	25 :67,5mg <input type="checkbox"/> 50 :135mg <input type="checkbox"/> 100 :270mg <input type="checkbox"/>		Heure :

ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS (Jour 2/ dose renouvelée)			
Si vomissement dans les 30 mn, donner une dose complète ; si vomissement entre 31^e et 60^e mn ½ dose complète.			
Date et Heure	Nombre de comprimé	Est-ce que le médicament a été vomi ?	Si oui, Date et Heure de vomissement
Date :	Artesunate : amodiaquine <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Date : -----/-----/---
Heure :	25 :67,5mg <input type="checkbox"/> 50 :135mg <input type="checkbox"/> 100 :270mg <input type="checkbox"/>		Heure :

ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS (Jour 0)0 heure			
Date et Heure	Nombre de comprimé	Est-ce que le médicament a été vomi ?	Si oui, Date et Heure de vomissement
Date :	Artemether : lumefantrine <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Date : -----/-----/---
Heure :	20 :120mg <input type="checkbox"/>		Heure :

ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS (Jour 0/ dose renouvelée)			
Si vomissement dans les 30 mn, donner une dose complète ; si vomissement entre 31^e et 60^e mn ½ dose complète.			
Date et Heure	Nombre de comprimé	Est-ce que le médicament a été vomi ?	Si oui, Date et Heure de vomissement
Date :	Artemether : lumefantrine <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Date : -----/-----/---
Heure :	20 :120mg <input type="checkbox"/>		Heure :

ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS (Jour 0)8 heures			
Date et Heure	Nombre de comprimé	Est-ce que le médicament a été vomi ?	Si oui, Date et Heure de vomissement
Date :	Artemether : lumefantrine <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Date : -----/-----/----
Heure :	20 :120mg <input type="checkbox"/>		Heure :

ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS (Jour 0/ dose renouvelée)			
Si vomissement dans les 30 mn, donner une dose complète ;si vomissement entre 31^e et 60^e mn 1/2 dose complète.			
Date et Heure	Nombre de comprimé	Est-ce que le médicament a été vomi ?	Si oui, Date et Heure de vomissement
Date :	Artemether : lumefantrine <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Date : -----/-----/----
Heure :	20 :120mg <input type="checkbox"/>		Heure :

ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS (Jour 1)24 heures			
Date et Heure	Nombre de comprimé	Est-ce que le médicament a été vomi ?	Si oui, Date et Heure de vomissement
Date :	Artemether : lumefantrine <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Date : -----/-----/---
Heure :	20 :120mg <input type="checkbox"/>		Heure :

ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS (Jour 1/ dose renouvelée)			
Si vomissement dans les 30 mn, donner une dose complète ; si vomissement entre 31^e et 60^e mn 1/2 dose complète.			
Date et Heure	Nombre de comprimé	Est-ce que le médicament a été vomi ?	Si oui, Date et Heure de vomissement
Date :	Arthemeher : lumefantrine <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Date : -----/-----/--- -/
Heure :	20 :120mg <input type="checkbox"/>		Heure :

ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS (Jour 1)36 heures			
Date et Heure	Nombre de comprimé	Est-ce que le médicament a été vomi ?	Si oui, Date et Heure de vomissement
Date :	Arthemeher : lumefantrine <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Date : -----/-----/---
Heure :	20 :120mg <input type="checkbox"/>		Heure :

ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS (Jour 1/ dose renouvelée)			
Si vomissement dans les 30 mn, donner une dose complète ; si vomissement entre 31^e et 60^e mn 1/2 dose complète.			
Date et Heure	Nombre de comprimé	Est-ce que le médicament a été vomi ?	Si oui, Date et Heure de vomissement
Date :	Artemether : luméfantrine <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Date : -----/-----/---
Heure :	20 :120mg <input type="checkbox"/>		Heure :

ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS (Jour 2)48 heures			
Date et Heure	Nombre de comprimé	Est-ce que le médicament a été vomi ?	Si oui, Date et Heure de vomissement
Date :	Arthemether : lumefantrine <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Date : -----/-----/---
Heure :	20 :120mg <input type="checkbox"/>		Heure :

ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS (Jour 2/ dose renouvelée)			
Si vomissement dans les 30 mn, donner une dose complète ; si vomissement entre 31^e et 60^e mn 1/2 dose complète.			
Date et Heure	Nombre de comprimé	Est-ce que le médicament a été vomi ?	Si oui, Date et Heure de vomissement
Date :	Artemether : luméfantrine <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Date : -----/-----/---
Heure :	20 :120mg <input type="checkbox"/>		Heure :

REPUBLIQUE DE GUINEE

=====

TRAVAIL – JUSTICE – SOLIDARITE

COMITE NATIONAL D'ETHIQUE POUR LA RECHERCHE EN SANTE
(CNERS)

Conakry, le 19 Avril 2018

N° : 054/CNERS/18
Objet : Examen protocole

LA PRESIDENTE

A Dr Abdoul Habib BEAVOGUI
CNFRSR de Maferenyah, Guinée.

Monsieur,

Le Comité National d’Ethique pour la Recherche en Santé (CNERS) a procédé à l’examen de la version amendée de votre protocole de recherche intitulé: «**Surveillance sentinelle de l’efficacité et de la tolérance de l’association artésunate+amodiaquine et artéméther+luméfantrine dans le traitement du paludisme simple à P. falciparum non compliqué chez les enfants âgés de 6 à 59 mois en République de Guinée**».

Le CNERS accuse réception du rapport final de votre étude et prend bonne note des amendements apportés à la nouvelle version ci-dessus.

Le CNERS autorise la mise en œuvre de ce protocole dans le respect des principes éthiques y énoncés. Il tient à être informé de toute autre modification du présent protocole au cours de sa mise en œuvre.

Cette approbation est valable pour un an. Il vous invite à lui transmettre les rapports d’étapes ainsi que le rapport final de l’étude.

Veillez agréer l’expression de ma considération distinguée.



La Présidente P.O

Dr N'Nah Djénab SYLLA

Présidente : Professeur Oumou Younoussa SOW. Tel. +224 664 962 434 Email : oumou45@yahoo.fr
Assistante Administrative : Aissatou Sanoussy BAH. Tel : +224 669 930 951

VIII-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Organisation mondiale de la Santé. STRATÉGIE TECHNIQUE MONDIALE DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME 2016–2030 [Internet]. Bibliothèque de l'OMS: Organisation Mondiale de la Santé.; 2020 20116 p. 1–39. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/176720/9789242564990_fre.pdf;jsessionid=AA23F78041FA4C0EC921C0C379E45BC8?sequence=1
2. Grandesso F, Guindo O, Woi Messe L, Makarimi R, Traore A, Dama S, et al. Efficacy of artesunate–amodiaquine, dihydroartemisinin–piperaquine and artemether–lumefantrine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Maradi, Niger. *Malar J.* 2018 Jan 25;17(1):52.
3. Lingani M, Bonkian LN, Yerbanga I, Kazienga A, Valéa I, Sorgho H, et al. In vivo/ex vivo efficacy of artemether–lumefantrine and artesunate–amodiaquine as first-line treatment for uncomplicated falciparum malaria in children: an open label randomized controlled trial in Burkina Faso. *Malar J* [Internet]. 2020 Jan 6;19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6945612/>
4. Beavogui AH, Camara A, Delamou A, Diallo MS, Doumbouya A, Kourouma K, et al. Efficacy and safety of artesunate–amodiaquine and artemether–lumefantrine and prevalence of molecular markers associated with resistance, Guinea: an open-label two-arm randomised controlled trial. *Malar J.* 2020 Jun 24;19(1):223.
5. Barnish G, Maude GH, Bockarie MJ, Eggelte TA, Greenwood BM, Ceesay S. Malaria in a rural area of Sierra Leone. I. Initial results. *Ann Trop Med Parasitol.* 1993 Jan 1;87(2):125–36.
6. Pays JF. Cycle exoérythrocytaire asexué des plasmodiums humains : une découverte laborieuse. *Bull Société Pathol Exot.* 2010 Oct 1;103(4):272–9.
7. Contactez « Uniting to Combat NTDs » pour obtenir des informations, complémentaires à propos des fiches-pays MTN. Le Mali et les maladies tropicales négligées. Mali: Programme National de lutte contre les maladies tropicales négligées; 2016 p. 1–12.
8. Carnevale P, Vincent R. LES ANOPHÈLES Biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle. IRD Éditions. IRD Éditions; 2017. 391 p. (Didactiques).
9. Organisation mondiale de la Santé. chimio prévention du paludisme saisonnier PAR ADMINISTRATION DE SULFADOXINEPYRIMÉTHAMINE ET D'AMODIAQUINE AUX ENFANTS GUIDE DE TERRAIN [Internet]. Organisation mondiale de la Santé 20 avenue Appia 1211 Genève 27 Suisse: Organisation Mondiale de la Santé.; 2013 Juillet p. 56 pages. Available from: ISBN 978 92 4 250473 6
10. Kweka EJ, Tungu PK, Mahande AM, Mazigo HD, Sayumwe S, Msangi S, et al. Bio-efficacy and wash resistance of MAGNet long-lasting insecticidal net against wild populations of Anopheles funestus in experimental huts in Muheza, Tanzania. *Malar J.* 2019 Dec;18(1):1–8.
11. TRAORE T. Polymorphisme génétique de la dihydroptéroate Synthétase de Plasmodium falciparum (Pfdhps) par la technique de séquençage des isolats collectés au cours de la chimio-prévention du paludisme saisonnier à Dioro, Missira et Sélingué [Thèse de doctorat en pharmacie]. [UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES

DE BAMAKO]: UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO; 2019.

12. Organisation mondiale de la Santé. Guide pédagogique de l’OMS pour la sécurité des patients édition multiprofessionnelle [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé.; 2011 p. 272 pages. (Publié par l’Organisation mondiale de la santé en 2011 sous le titre Patient Safety Curriculum Guide – Multi-professionnal Edition © Organisation mondiale de la Santé (2011)). Available from: ISBN 978-2-11-139557-2

13. Organisation mondiale de la Santé. EVALUATION ET SURVEILLANCE DE L’EFFICACITÉ DES ANTIPALUDIQUES POUR LE TRAITEMENT DU PALUDISME À PLASMODIUM FALCIPARUM NON COMPLIQUÉ. 2014;68.