

-----  
DIRECTION NATIONALE DE  
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

-----  
UNIVERSITE DE BAMAKO  
-----

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE  
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

Année 2006-2007

Thèse n° .....

**Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de  
l'association Sulfalène/pyriméthamine/Amodiaquine  
versus Artemether/lumefantrine dans le traitement du  
paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* au  
Mali (Sotuba, Kambila)**



*Présentée et soutenue publiquement le...../Février/ 2007 devant la Faculté de Médecine,  
de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali.*

**Par :**

**M<sup>r</sup>. Ousmane Kanté**  
Pour obtenir le grade de docteur en Pharmacie  
(DIPLOME D'ETAT)

**JURY**

**Président : Pr Ogobara K. Doumbo**

**Membre : Dr Georges Dakono**

**Directeur de Thèse : Pr Amagana Dolo**

**Co-directeur de Thèse : Dr Issaka Sagara**

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**  
**ANNEE UNIVERSITAIRE 2006-2007**

**ADMINISTRATION**

**DOYEN: ANATOLE TOUNKARA – PROFESSEUR**

**1<sup>er</sup> ASSESSEUR: DRISSA DIALLO – MAÎTRE DE CONFERENCES AGREGE**

**2<sup>ème</sup> ASSESSEUR: SEKOU SIDIBE – MAÎTRE DE CONFERENCES**

**SECRETAIRE PRINCIPAL: YENIMEGUE ALBERT DEMBELE – PROFESSEUR**

**AGENT COMPTABLE: MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL- CONTROLEUR DES FINANCES**

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Mr Alou BA

Mr Bocar SALL

Mr Souleymane SANGARE

Mr Yaya FOFANA

Mr Mamadou L. TRAORE

Mr Balla COULIBALY

Mr Mamadou DEMBELE

Mr Mamadou KOUMARE

Mr Ali Nouhoum DIALLO

Mr Aly GUINDO

Mr Mamadou M. KEITA

Mr Sinè BAYO

Mr Sidi Yaya SIMAGA

Mr Abdoulaye Ag RHALY

Ophtalmologie

Orthopédie Traumatologie – Secourisme

Pneumo-phtisiologie

Hématologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Pharmacognosie

Médecine interne

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Anatomie-Pathologie-Histoembryologie

Santé Publique, **Chef de D.E.R.**

Médecine interne

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE**  
**D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES**

**1. PROFESSEURS**

Mr Abdel Karim KOUMARE

Mr Sambou SOUMARE

Mr Abdou Alassane TOURE

Mr Kalilou OUATTARA

Mr Amadou DOLO

Mr Alhousseini Ag MOHAMED

Mme SY Assitan SOW

Mr Salif DIAKITE

Mr Abdoulaye DIALLO

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Orthopédie Traumatologie **Chef de D.E.R.**

Urologie

Gynéco-Obstétrique

ORL

Gynéco-Obstétrique

Gynéco-Obstétrique

Anesthésie-Réanimation

**2. MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Abdoulaye DIALLO

Mr Djibril SANGARE

Mr Abdel Kader TRAORE dit DIOP

Mr Gangaly DIALLO

Mr Mamadou TRAORE

Mr Sadio YENA

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Chirurgie Viscérale

Gynéco-Obstétrique

Chirurgie thoracique

Mr Youssof COULIBALY  
Mr Filifing SISSOKO  
Mr Sekou SIDIBE  
Mr Abdoulaye DIALLO  
Mr Tieman COULIBALY  
Mme TRAORE J THOMAS  
Mr Nouhoum ONGOÏBA  
Mr Mamadou L. DIOMBANA  
Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE

Anesthésie-Reanimation  
Chirurgie Générale  
Orthopédie-Traumatologie  
Anesthésie-Reanimation  
Orthopédie-Traumatologie  
Ophtalmologie  
Anatomie & Chirurgie Générale  
Stomatologie  
Gynéco-Obstétrique

### **3. MAÎTRES ASSISTANTS**

Mr Issa DIARRA  
Mr Samba Karim TIMBO  
Mme TOGOLA Fanta KONIPO  
Mr Zimogo Zié SANOGO  
Mme Djeneba DOUMBIA  
Mr Zanafon OUATTARA  
Mr Adama SANGARE  
Mr Sanoussi BAMANI  
Mr Doulaye SACKO  
Mr Ibrahim ALWATA  
Mr Lamine TRAORE  
Mr Mady MAKALOU  
Mr Aly TEMBELY  
Mr Niani MOUNKORO  
Mr Tiémoko D. COULIBALY  
Mr Souleymane TOGORA  
Mr Mohamed KEITA  
Mr Boureima MAIGA

Gynéco-Obstétrique  
ORL  
ORL  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Orthopédie- Traumatologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Orthopédie - Traumatologie  
Ophtalmologie  
Orthopédie-Traumatologie  
Urologie  
Gynécologie/ Obstétrique  
Odontologie  
Odontologie  
ORL  
Gynéco-Obstétrique

### **D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES**

#### **1. PROFESSEURS**

Mr Daouda DIALLO  
Mr Amadou DIALLO  
Mr Moussa HARAMA  
Mr Ogobara DOUMBO  
Mr Yénimégué Albert DEMBELE  
Mr Anatole TOUNKARA  
Mr Bakary M. CISSE  
Mr Abdourahmane S. MAÏGA  
Mr Adama DIARRA  
Mr Massa SANOGO  
Mr Mamadou KONE

Chimie Générale & Minérale  
Biologie  
Chimie Organique  
Parasitologie-Mycologie  
Chimie Organique  
Immunologie-**Chef de D.E.R.**  
Biochimie  
Parasitologie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Physiologie

#### **2. MAÎTRES DE CONFERENCES**

Mr Amadou TOURE  
Mr Flabou BOUGOUDOGO  
Mr Amagana DOLO  
Mr Mahamadou CISSE  
Mr Sékou F. M. TRAORE

Histoembryologie  
Bactériologie – Virologie  
Parasitologie – Mycologie  
Biologie  
Entomologie médicale

Mr Abdoulaye DABO  
Mr Ibrahim I. MAÏGA

Malacologie – Biologie Animale  
Bactériologie – Virologie

### 3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Moussa Issa DIARRA  
Mr Kaourou DOUCOURE  
Mr Bouréma KOURIBA  
Mr Souleymane DIALLO  
Mr Cheick Bougadari TRAORE  
Mr Lassana DOUMBIA  
Mr Mounirou BABY  
Mr Mahamadou A. THERA

Biophysique  
Biologie  
Immunologie  
Bactériologie/ Virologie  
Anatomie pathologie  
Chimie Organique  
Hématologie  
Parasitologie – Mycologie

### 4. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOKO  
Mr Guimogo DOLO  
Mr Abdoulaye TOURE  
Mr Djbril SANGARE  
Mr Mouctar DIALLO  
Mr Boubacar TRAORE  
Mr Bokary Y. SACKO  
Mr Moussa FANE  
Mr Mamadou BA

Entomologie-Moléculaire Médicale  
Entomologie-Moléculaire Médicale  
Entomologie-Moléculaire Médicale  
Entomologie-Moléculaire Médicale  
Biologie/ Parasitologie  
Immunologie  
Biochimie  
Parasitologie /Entomologie  
Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale

## D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

### 1. PROFESSEURS

Mr Mamadou K. TOURE  
Mr Mahamane MAÏGA  
Mr Baba KOUMARE  
Mr Moussa TRAORE  
Mr Issa TRAORE  
Mr Hamar A. TRAORE  
Mr Dapa Aly DIALLO  
Mr Moussa Y. MAIGA  
Mr Somita KEITA

Cardiologie  
Néphrologie  
Psychiatrie-**Chef de D.E.R.**  
Neurologie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Hématologie  
Gastro-entérologie-Hépatologie  
Dermato-Léprologie

### 2. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Toumani SIDIBE  
Mr Bah KEITA  
Mr Boubacar DIALLO  
Mr Abdel Kader TRAORE  
Mr Siaka SIDIBE  
Mr Mamadou DEMBELE  
Mr Mamady KANE  
Mr Sahare FONGORO  
Mr Bakoroba COULIBALY  
Mr Bou DIAKITE  
Mr Bougouzié SANOGO  
Mme SIDIBE Assa TRAORE

Pédiatrie  
Pneumo-Phtisiologie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Radiologie  
Médecine Interne  
Radiologie  
Néphrologie  
Psychiatrie  
Psychiatrie  
Gastro-entérologie  
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

Hépatogastro-entérologie

Mr Moussa T. DIARRA

Hépatogastro-entérologie

Mr Souleymane DIALLO

Pneumologie

Mr Souleymane COULIBALY

Psychologie

Mr Sounkalo DAO

Maladies infectieuses

Mr Cheick Oumar GUINTO

Neurologie

**D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**1. PROFESSEUR**

Mr Boubacar Sidiki CISSE

Toxicologie

Mr Gaoussou KANOUTE

Chimie Analytique **Chef de D.E.R**

**2. MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Ousmane DOUMBIA

Pharmacie Chimique

Mr Drissa DIALLO

Matières Médicales

Mr Boulkassoum Haidara

Législation

Mr Elimane MARIKO

Pharmacologie

Mr Alou KEITA

Galénique

Mr Benoît Yaranga KOUMARE

Chimie analytique

Mr Ababacar I. MAÏGA

Toxicologie

**3. MAÎTRES ASSISTANTS**

Mr Yaya KANE

Galénique

Mne Rokia SANOGO

Pharmacognosie

**4. ASSISTANTS**

Mr Saibou MAÏGA

Législation

Mr Ousmane KOITA

Parasitologie Moléculaire

**D.E.R. SANTE PUBLIQUE**

**1. PROFESSEUR**

Mr Sanoussi KONATE

Santé Publique

**2. MAÎTRE DE CONFERENCES**

Mr Moussa A. MAÏGA

Santé Publique

**3. MAÎTRES ASSISTANTS**

Mr Bocar G. TOURE  
Mr Adama DIAWARA  
Mr Hamadoun SANGHO  
Mr Massambou SACKO  
Mr Alassane A. DICKO  
Mr Mamadou Sounalo TRAORE

Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique

### **3. ASSISTANTS**

Mr Samba DIOP  
Mr Seydou DOUMBIA  
Mr Oumar THIERO  
Mr Seydou DIARRA

Anthropologie Médicale  
Epidémiologie  
Biostatistique  
Anthropologie Médicale

### **CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES**

Mr N'Golo DIARRA  
Mr Bouba DIARRA  
Mr Salikou SANOGO  
Mr Boubacar KANTE  
Mr Souleymane GUINDO  
Mme DEMBELE Sira DIARRA  
Mr Modibo DIARRA  
Mme MAÏGA Fatoumata SOKONA  
Mr Mahamadou TRAORE  
Mr Yaya COULIBALY  
Mr Lassine SIDIBE

Botanique  
Bactériologie  
Physique  
Galénique  
Gestion  
Mathématiques  
Nutrition  
Hygiène du Milieu  
Génétique  
Législation  
Chimie Organique

### **ENSEIGNANTS EN MISSION**

Pr. Doudou BA  
Pr. Babacar FAYE  
Pr. Mounirou CISS  
Pr Amadou Papa Diop  
Pr. Lamine GAYE

Bromatologie  
Pharmacodynamie  
Hydrologie  
Biochimie.  
Physiologie

# Dédicaces

*Je dédie ce travail*

A

## **A ma mère Oumou Diarra**

Voici le résultat du labeur pour lequel tu as tant souffert pour moi depuis des années. Tu m'as toujours soutenu dans toutes mes entreprises. Soit assurée de ma profonde affection. Tes conseils, tes encouragements, tes bénédictions et surtout ta patience m'ont permis d'atteindre ce résultat.

Que le bon dieu t'accorde longue vie afin que tu puisses jouir du fruit de tes peines.

A toi mon affection et ma reconnaissance éternelle.

## **A ma belle mère Assitan Konaté**

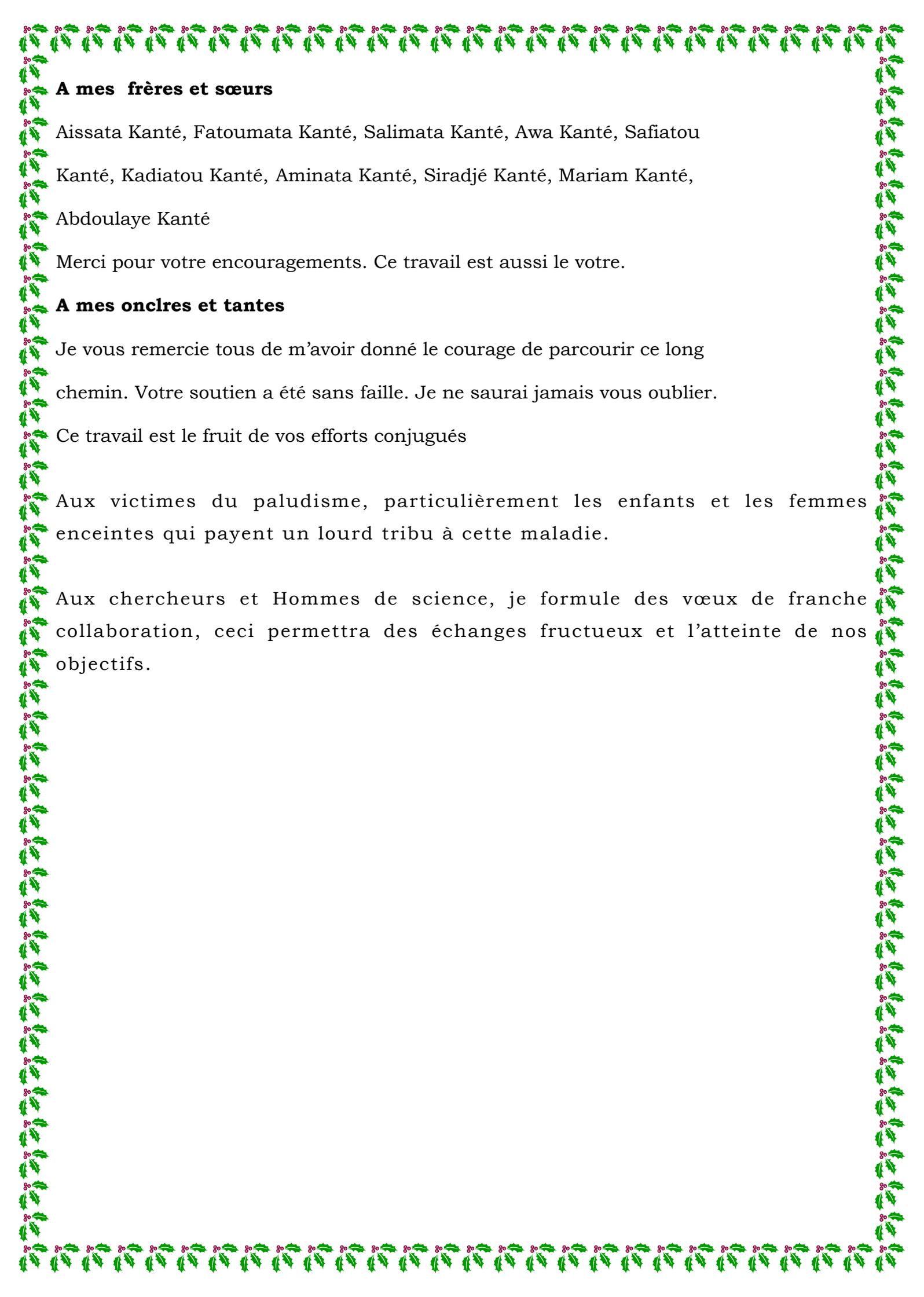
Merci pour les encouragements et les bénédictions. Que dieu te prête longue vie.

## **A mon père Mamadou Kanté**

Papa tu es un père exemplaire, tu t'es battu pour nous et tu continues à te battre sans cesse pour le bien-être de tes enfants. Tu m'as toujours guidé dans le chemin de la réussite en me disant ceci : **seul le travail**

**libère et rend heureux l'homme**. Ce travail est le fruit de tes efforts et sacrifices de tous les jours. Papa retrouve ici ma profonde détermination pour la poursuite de ce chemin. Papa que le clément te garde parmi nous aussi longtemps que possible pour que tu puisses jouir le fruit de tes efforts.

A mes grands-parents surtout Siradjé Doumbia ce travail est aussi à vous.



**A mes frères et sœurs**

Aissata Kanté, Fatoumata Kanté, Salimata Kanté, Awa Kanté, Safiatou Kanté, Kadiatou Kanté, Aminata Kanté, Siradjé Kanté, Mariam Kanté, Abdoulaye Kanté

Merci pour votre encouragements. Ce travail est aussi le votre.

**A mes oncles et tantes**

Je vous remercie tous de m'avoir donné le courage de parcourir ce long chemin. Votre soutien a été sans faille. Je ne saurai jamais vous oublier. Ce travail est le fruit de vos efforts conjugués

Aux victimes du paludisme, particulièrement les enfants et les femmes enceintes qui payent un lourd tribu à cette maladie.

Aux chercheurs et Hommes de science, je formule des vœux de franche collaboration, ceci permettra des échanges fructueux et l'atteinte de nos objectifs.

## **REMERCIEMENTS**

Mes remerciements s'adressent

**Au Laboratoire Pfizer** qui a bien voulu financer cette étude.

**Au Dr Amadou Coulibaly**

Votre soutien moral, votre gentillesse sans limite et vos conseils ne m'ont jamais manqué. Je vous remercie du fond du cœur.

**A mon oncle Issa Kanté**

Veillez trouver à travers ces lignes l'expression de ma sympathie, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

**Au Professeur Amagana Dolo**

Votre humilité, votre simplicité, votre rigueur scientifique, votre abord facile, votre grand humanisme, votre impartialité, votre sourire constant, font de vous aujourd'hui un maître exemplaire. Trouvez ici, cher maître l'expression de ma profonde gratitude et de mon attachement affectueux.

**Au Dr Issaka Sagara**

Votre simplicité, votre abord facile, votre esprit critique, votre humanisme, votre pragmatisme, et votre sourire constant font de vous un maître exemplaire. Trouvez ici cher maître l'expression de ma profonde gratitude et de toute l'affection que je vous porte. Ce travail est en fait le votre. Que dieu vous accompagne dans vos tâches de tous les jours. *Amen*

**Au Dr Alassane Dicko**

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.

**Aux Dr Mamady Koné, Abdoul Baki Diallo**

J'ai été très ravi de travailler avec vous sur le terrain.

En fait vous m'avez traité comme un frère. Je vous souhaite une très bonne carrière, ce travail est aussi le votre. Soyez rassurer de mon profond respect.

**A tous le personnel de Doneguébougou**

Drs Ousmane Guindo, Beh Kamaté, Moussa Sogoba, Bala Niambélé, Mady Sissoko, Boniface Dembélé. Merci pour le soutien moral, les bons conseils et les encouragements dans la réalisation de ce travail.

**Au Docteur Bakary Maïga**

J'ai été très ravi de travailler avec vous. J'ai été profondément touché par votre qualité intellectuelle. Merci pour tous les conseils que vous m'avez donné.

**Au docteur Falaye Keita, Dr Amed Ouattara**

Merci pour la franche collaboration et le soutien moral. Je vous remercie du fond du cœur.

**Maître Mamadou Bah du DEAP**

Nous avons bénéficié de votre formation continue dans la réalisation de ce travail. Soyez en remercié. Nous vous souhaitons bonne suite dans votre carrière universitaire.

**Dr Rénion Saye**

Votre respect envers les autres, votre Disponibilité, votre écoute de l'autre ne m'ont jamais laissé indifférent. Ce modeste travail est le fruit de votre contribution.

**A mes aînés du DEAP : Drs Modibo Daou, Issa Diarra, Charles Arama,**  
Oumar Yattara Etienne Guirou, Cheick A.T.Dabo votre collaboration, votre enthousiasme et vos conseils ont été précieux dans l'élaboration de ce travail. Permettez moi de vous exprimer ici ma profonde gratitude et de mon indéfectible respect.

**A la famille Diarra, à la famille Konaté du point-G**

Merci pour les conseils et les encouragements.

**A la famille Bagayogo, à la famille de feu Sidibé du point-G**

Merci pour votre soutien moral et vos bénédictions dans la réalisation de ce travail.

**A mes amis et complices**

**Dr Moussa Konaté,** Wodjouma Bagayogo, Idrissa Fofana, Ibrahim Coulibaly, Ichiaka Togola, Ichiaka Bagayogo, Modibo Diarra, Yamoussa Keita, Cheik Omar Koné, Abdoulaye Bagayogo, Siramoussa Dembelé, Mahamane Alassane Maiga.

En réalité vous êtes à la fois des amis et des frères pour moi. En fait, durant tout le temps que nous avons passé ensemble, nous nous sommes conduits les uns et les autres comme de véritables frères.

Cher amis, c'est l'occasion pour moi de vous témoigner toute ma sympathie.

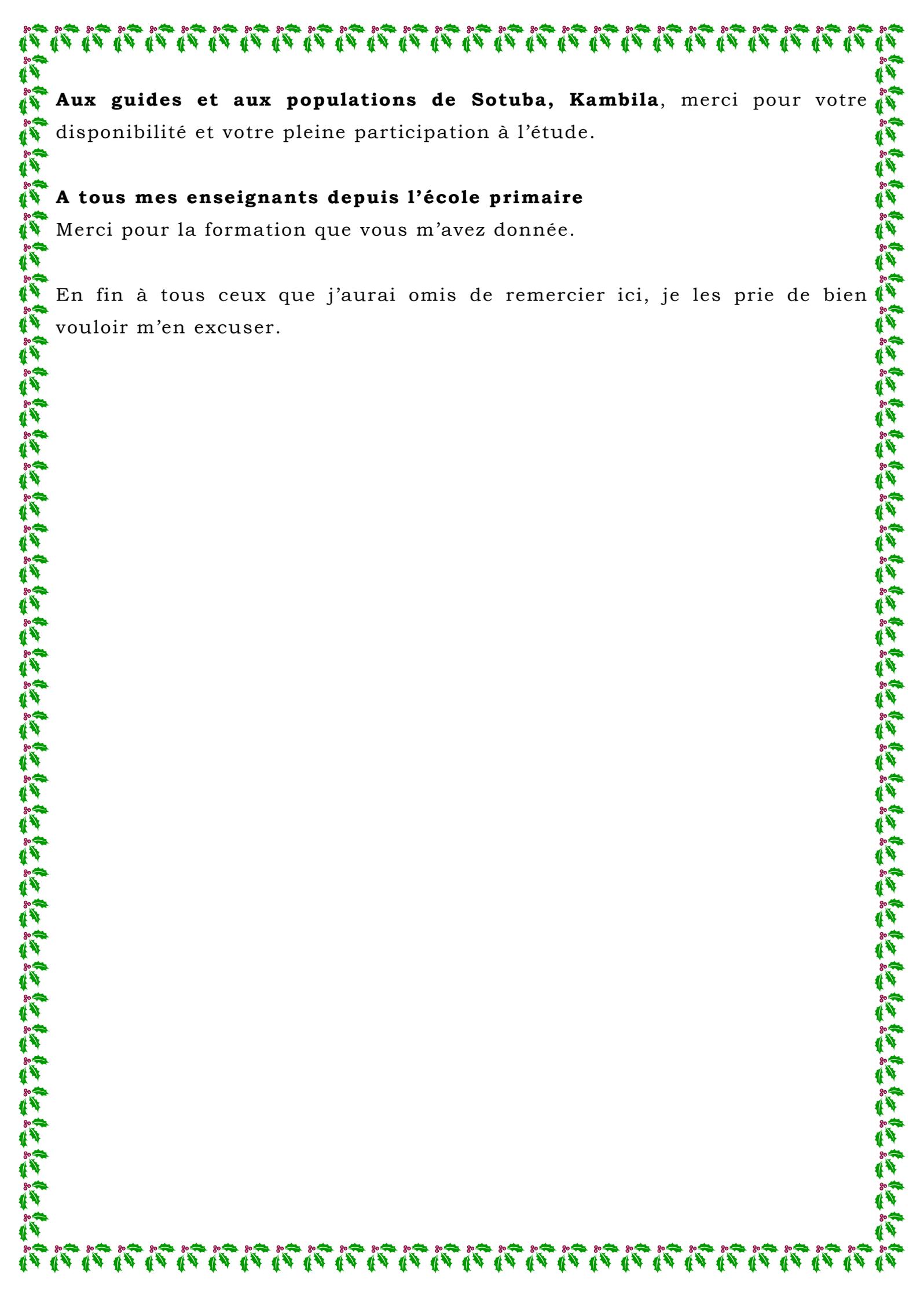
**A mes amis et collègue internes du DEAP ,** Youssouf Tolo, Antoine Dara, Amadou Tapily, Drissa guindo, Saibou Doumbia , Jacob Dara, Zoumana Isac, Agnes guindo, Paul Kamaté, Abdramane Traoré, Younouss Koné, Bréhima Diallo, Yéye Dicko, Antibé Tembiné.

Je vous dis courage et persévérance pour ceux d'entre vous qui n'ont pas terminé, et j'adresse mes félicitations à ceux qui viennent de soutenir.

**Aux encadreurs du DEAP**

Veillez recevoir mes vifs et sincères remerciements.

Au personnel administratif de la FMPOS et du DEAP, aux, chauffeurs, aux manœuvres, au gardiens, merci pour votre sympathie.



**Aux guides et aux populations de Sotuba, Kambila,** merci pour votre disponibilité et votre pleine participation à l'étude.

**A tous mes enseignants depuis l'école primaire**

Merci pour la formation que vous m'avez donnée.

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

## **AUX MEMBRES DU JURY**

**A notre maître et président du jury, Professeur Ogobara K. Doumbo, Professeur de Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie ; Médecin chef du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaire (DEAP). Directeur du cours d'épidémiologie appliquée pour cadres supérieurs de la santé en Afrique.**

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

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

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

**A notre maître et juge, Dr Georges Dakono  
Coordinateur du Programme National de Lutte  
contre le Paludisme (PNLP).**

Vos conseils nous ont été très utiles pour la réalisation de ce travail.

Nous avons beaucoup apprécié la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury. Vous êtes un exemple de modestie et de courage.

Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre maître et codirecteur, Dr Issaka Sagara, Médecin chercheur au DEAP/MRTC/FMPOS et Biostatisticien**

Cher maître c'est le lieu de vous remercier pour votre modestie, votre disponibilité constante, vos qualités scientifiques et pédagogiques, votre esprit d'équipe et votre rigueur pour le travail bien fait qui font de vous un maître apprécié.

Permettez nous cher maître de vous adresser l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

**A notre maître et directeur de thèse, Professeur Amagana Dolo ;  
Professeur Agrégée de parasitologie- Mycologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie ;  
Responsable de l'unité d'immunologie du  
Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaire (DEAP).**

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

## LISTE DES ABBREVIATIONS ET DEFINITION DES TERMES

DEAP : Département d' Epidémiologie des Affections Parasitaires

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

PNLP: Programme National de Lutte contre le Paludisme

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane

TPI : Traitement préventif intermittent

IP : Indice plasmodique

IS : Indice splénique

DHPS : Dihydroptéroate synthétase

DHFR : Dihydrofolate réductase

MRTC: Malaria Research and Training Center

ADN: Acide désoxyribonucleique

ARN: Acide ribonucleique

GE: Goutte épaisse

EDTA: Ethylenediaminetetracetic Acid

ALAT: Alanine aminotransferase

ASAT: Asparate aminotransferase

MSP1 : Merozoïte Surface Protéine1

MSP2 : Merozoïte Surface Protéine2

PCR: Polymerase Chain Reaction

NFS : Numération Formule Sanguine

ETP: Echec Thérapeutique Précoce

ECT: Echec Clinique Tardif

EPT: Echec Parasitologique Tardif

RCPA: Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate

CRFs: Case Report Form/Cahiers d'Observation

BPCs: Bonnes Pratiques Cliniques

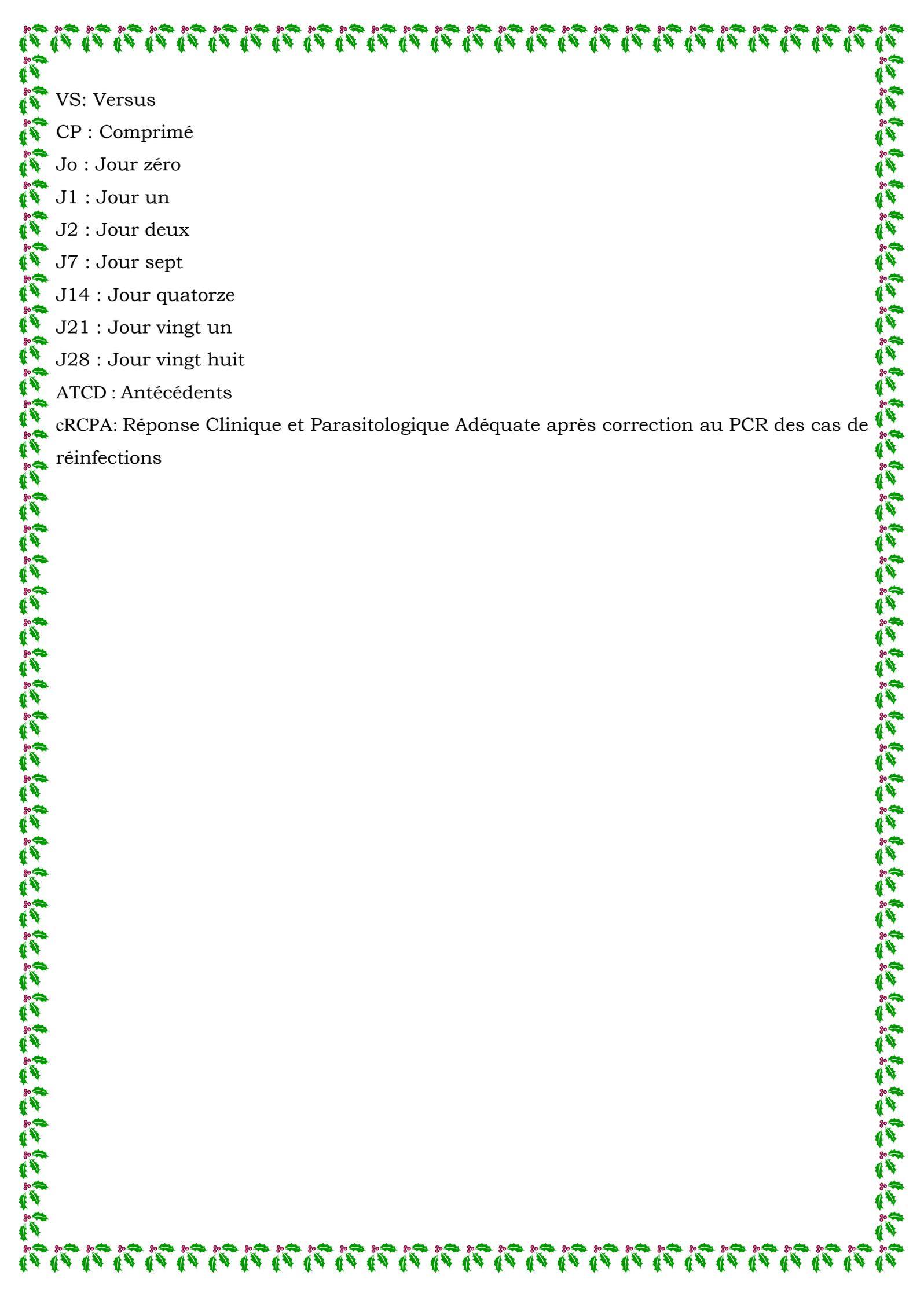
BPLs: Bonnes Pratiques de Laboratoires

CIH : Conférence Internationale sur l'Harmonisation).

SLP/AQ :Sulfalène Pyrimethamine/ Amodiaquine

AL : Artemether Lumefantrine

SP :Sulfadoxine-pyrimethamine



VS: Versus

CP : Comprimé

Jo : Jour zéro

J1 : Jour un

J2 : Jour deux

J7 : Jour sept

J14 : Jour quatorze

J21 : Jour vingt un

J28 : Jour vingt huit

ATCD : Antécédents

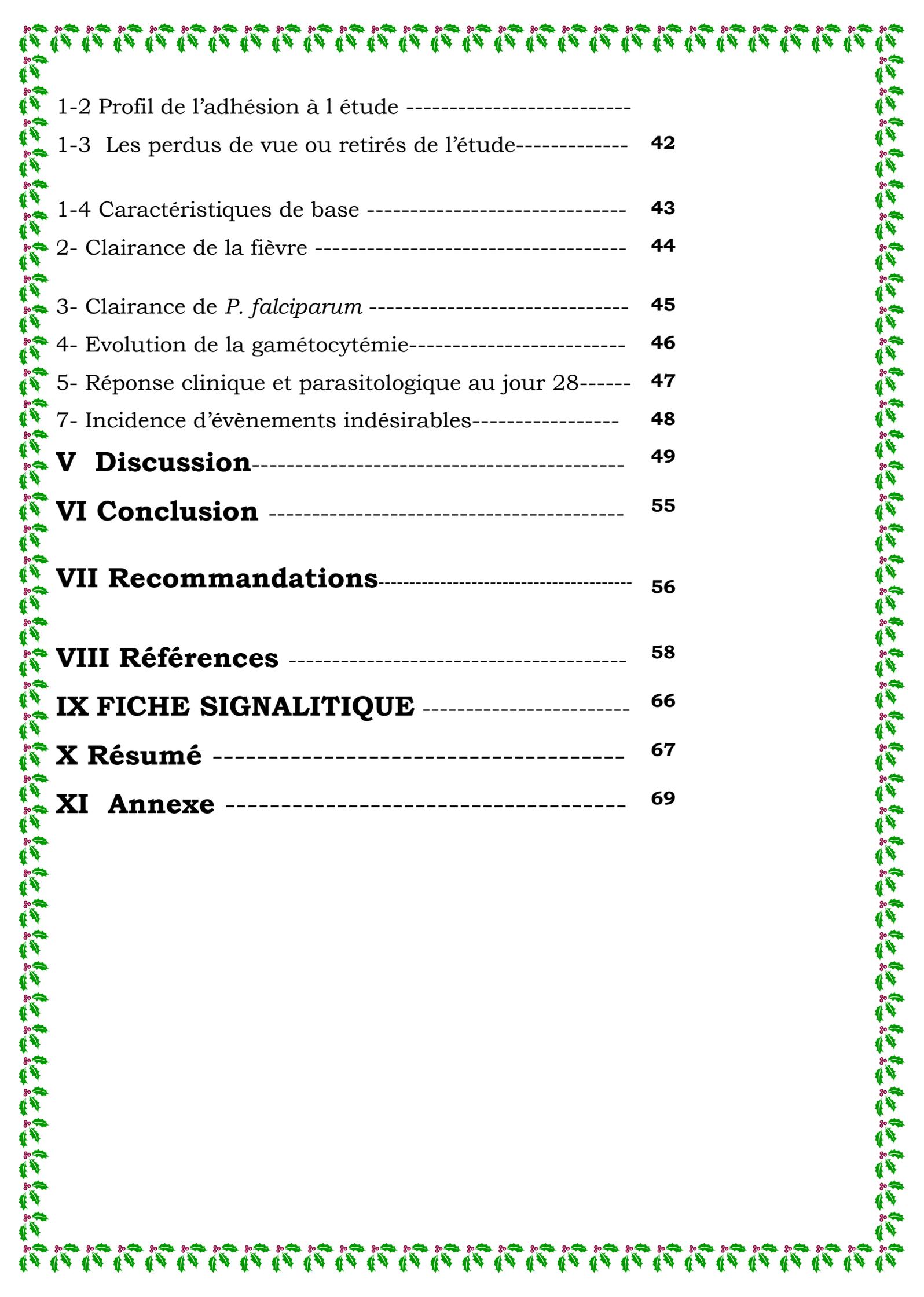
cRCPA: Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate après correction au PCR des cas de réinfections

# Sommaire

## Pages

<b>I INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>II GENERALITES</b>	<b>4</b>
1- Physiopathologie du paludisme	4
2- Clinique	5
3- Les antipaludiques	7
4- Produits de l'étude	14
5- Objectifs de l'étude	17
5-1 Objectif principal	17
5-2 Objectifs secondaires	18
<b>III Méthodologie</b>	<b>19</b>
1- Lieux de l'étude	19
2- Type d'étude	19
3- Période d'étude	20
4- Population de l'étude	20
5- Critères d'inclusion, de non inclusion et d'arrêt	20
5-1 Critères d'inclusion	20
5-2 Critères de non inclusion	21
5-3 Critères d'arrêt	22
6- Echantillonnage	22
7- Randomisation	23

8- Réactifs et matériels au niveau des deux sites -----	
9-Les différents examens effectués -----	25
9-1 Examens cliniques -----	25
9-2 Examens parasitologiques -----	25
9-3 Examens hématologiques -----	26
9-4 Examens biochimiques -----	27
9-5 Confection des confettis -----	27
10 Déroulement de l'étude -----	27
10-1 Le premier poste ou poste d'identification-----	28
10-2 Le deuxième poste ou poste clinique-----	28
10-3 Le troisième poste ou poste de biologie -----	28
10-4 Le quatrième poste ou poste de consentement---	29
11-Plan de l'étude-----	30
12-Traitements -----	31
12-1 Les médicaments de l'étude -----	31
12-2 Traitements associés -----	33
12-3 Traitements de remplacement -----	34
13-Evaluation et critères de jugement-----	34
13-1 Définition des critères-----	34
13-2-Critères secondaires d'évaluation-----	35
13-3 Jugements de l'efficacité -----	36
13-4 Evaluation de la sécurité -----	36
13-5 Méthode de gestion et analyse des données -----	37
13-6 Considérations éthiques -----	37
<b>IV Résultats -----</b>	<b>39</b>
1- Aspects démographiques et autres caractéristiques de base -----	39
1-1 Répartition des patients -----	40
	41



1-2 Profil de l'adhésion à l'étude -----	
1-3 Les perdus de vue ou retirés de l'étude-----	42
1-4 Caractéristiques de base -----	43
2- Clairance de la fièvre -----	44
3- Clairance de <i>P. falciparum</i> -----	45
4- Evolution de la gamétoctémie-----	46
5- Réponse clinique et parasitologique au jour 28-----	47
7- Incidence d'évènements indésirables-----	48
<b>V Discussion</b> -----	49
<b>VI Conclusion</b> -----	55
<b>VII Recommandations</b> -----	56
<b>VIII Références</b> -----	58
<b>IX FICHE SIGNALITIQUE</b> -----	66
<b>X Résumé</b> -----	67
<b>XI Annexe</b> -----	69

# I INTRODUCTION

Le paludisme (palus = marais) ou malaria (= mauvais air) est une parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium* et transmise par des moustiques femelles du genre *Anophèles*. Il réalise une maladie fébrile, hémolysante, qui constitue un fléau mondial.

Le paludisme est un problème majeur de santé publique qui frappe surtout les pays intertropicaux en majorité pauvres. Actuellement près de 100 pays ou territoires sont impaludés dans le monde dont près de la moitié en Afrique au sud du Sahara. Plus de 2,4 milliards de personnes sont encore exposées au risque du paludisme dans le monde. 300 à 500 millions de cas de paludisme sont enregistrés chaque année à travers le monde dont 90% des cas en Afrique subsaharienne [1]. Entre 30 et 50% des admissions hospitalières, 50% des consultations externes et 13 à 50% des absences scolaires pour des raisons médicales sont dues au paludisme dans les zones d'endémie palustres [2,3].

En outre la femme enceinte, les enfants de moins de 5 ans constituent la couche la plus vulnérable face au paludisme. 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].

Le paludisme tue chaque année entre 1,1 à 2,7 millions de personnes dans le monde, dont environ 1 million sont des enfants de moins de 5 ans résidant en Afrique subsaharienne [5].

Les conséquences économiques du paludisme touchent surtout l'Afrique subsaharienne où la maladie frappe les bras valides en période de travaux champêtres [1]. La réduction de la productivité par l'arrêt de travail occasionné par le paludisme est estimée à 1,3% de croissance économique avec une perte annuelle de 12 milliards de dollars du produit intérieur brut 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 à l'Hôpital 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].

Selon les statistiques nationales de 2002 les fièvres présumées paludisme occupent la première place parmi les motifs de consultation avec 34% pour la population générale, et 39% chez les enfants de 1 à 4 ans [11].

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) [12]. elle était de 78,5% à Bancoumana en octobre 1994 chez les enfants de 1 à 4 ans [13].

La résistance aux antipaludiques augmente régulièrement, elle est plus importante pour la chloroquine. Ainsi à Kollé de 25,8% en 1998 elle passe à 28,7% en 1999 (Teketé M) [14]. Katilé avait trouvé 22,1% en 2000 à Bancoumana [15], et Djimde A et coll avaient trouvé 22,6% à Mopti dans une étude publiée en 2003[16].

La résistance pour la sulfadoxine-pyriméthamine varie entre moins de 1% et 5,6% dans notre pays. Sogoba M avait trouvé 2,8% à Sotuba [17], à Mantérou elle était de 5,6% en 2000 (Daou M.) [18], Plowe CV et al avait trouvé 3,4% à Bandiagara et 2,6 % à Mopti en 1996[19] ; alors qu'en 1999 Djourte et coll. avaient trouvé une efficacité pour la SP de plus de 99% au Mali[20] .

### **Justification de l'étude**

Le Sulfalène/Pyriméthamine est sorti de l'arsenal thérapeutique depuis 3 décennies au moins, par conséquent, les souches plasmodiales circulantes, non soumises à la pression de cette association médicamenteuse, ont gardé la sensibilité maximale, abstraction faite des cas de résistance spontanée, rares pour les antifoliques et les antifoliniques. Il est donc licite d'organiser une telle étude dûment validée et contrôlée. Si cette association montre une efficacité attendue, cela aura pour conséquence majeure, l'adoption d'un schéma thérapeutique plus efficace, probablement moins onéreux que les associations disponibles sur le marché. Son introduction dans le cadre du TPI (Traitement préventif intermittent) du paludisme pendant la grossesse peut être intéressante, et enfin envisager la triple association



Sulfalène/Pyriméthamine/Amodiaquine.

En réalisant l'étude, nous nous basons sur les hypothèses, que les états africains au sud du Sahara manquent de ressources financières pour faire face aux coûts élevés des nouveaux antipaludiques, que les responsables des programmes nationaux de lutte contre le paludisme affichent actuellement leur volonté de collaborer avec des firmes pharmaceutiques afin de trouver des traitements alternatifs crédibles aux traitements déficients, et que les spécialistes en paludologie adhèrent à l'idée qu'outre les dérivés de l'artémisinine, d'autres associations peuvent être utilisées avec des résultats satisfaisants.

La disponibilité de tels médicaments serait en outre assurée par une production locale.

# II GENERALITES

## 1- Physiopathologie du paludisme [21]

### 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.
- phénomène immuno-pathologique avec dépôt de complexes immuns.

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

## 2- Clinique

Elle revêt plusieurs formes.

### Accès de primo-invasion

Classiquement l'incubation est de 7 à 21 jours, elle est cliniquement muette.

Le tableau est celui d'un embarras digestif fébrile.

Il est fréquent chez les touristes et les jeunes enfants.

Il se manifeste durant les premiers cycles de développement endo-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 température ( $>38^{\circ}5$ ),
- 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  $40^{\circ}$ ), 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

## **3- 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 antipaludiques sont des produits naturels (quinines et dérivés de l'artémisinine) ou de synthèse (tous les autres antipaludiques).

Nous distinguons les schizontocides érythrocytaires et les schizontocides hépatiques [22,23].

#### ➤ **Schizontocides érythrocytaires**

##### ❖ **Les amino-4-quinoléine:**

Les molécules principales sont la chloroquine et l'amodiaquine.

##### **- La chloroquine:**

dosée à 100 mg de base de diphosphate de chloroquine (Nivaquine®), et 300 mg de base (nivaquine forte®).

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

Il y a le sirop pour enfant dosé à 25 mg 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 (voir annexe).**

#### ❖ **Les amino-alcools:**

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

. De comprimé à base de chlorhydrate ou de sulfate de quinine (Quinine lafran®, 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.

- **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 Lumefantrine**

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

La posologie est de 25 mg/kg en 3 prises séparées de 8 h.

#### ❖ **Antifolates:**

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

- **Les antifoliques:** ils inhibent la dihydropteroate synthétase (DHPS) qui est une enzyme intervenant dans la synthèse d'acide folique. Les produits essentiels sont la sulfadoxine (famille des sulfamides), le sulfalène ou sulfamethoxyypyrazine (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 le 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 antifoliques :**

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**

Il s'agit essentiellement des cyclines (doxy 100®), **La doxycycline**, ou vibramycine®, en traitement curatif elle est administrée à 200 à 400 mg/j en une prise, en chimioprophylaxie 100 mg/j, de la clindamycine. La dapsone est aussi un antibiotique qui a une activité antipaludique.

#### ❖ **Les dérivés de l'artémisinine:**

Ils possèdent la plus grande rapidité d'action: l'artesunate par exemple réduit le nombre de plasmodium d'environ  $10^4$  par cycle asexué [24]. 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 [25]. Jusqu'à ce jour aucune documentation sur la résistance à ces produits n'a été publiée.

Les principaux alcaloïdes sont:

#### - **L'arthémeter**

-**L'artesunate**, C'est un schizonticide typique pour toutes les souches et espèces de plasmodium

#### - **L'artéether**

#### - **Dihydroartémisinine**

#### ➤ **Schizontocides hépatiques**

#### ❖ **Les amino-8-quinoléine**

- **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.

- **Pamaquine**

- **Pentaquine**

- **plasmocide**

- **Tafénoquine** est un dérivé synthétique de la primaquine qui a les mêmes qualités et une demi-vie beaucoup plus longue (14 jours).

❖ **Certains antimétabolites**

- **Proguanil**

- **Cycline**

### ***Combinaisons thérapeutiques antipaludiques [26]***

Définition

Selon l'OMS une combinaison thérapeutique d'antipaludiques est l'usage simultané de 2 ou plusieurs schizontocides sanguins ayant des modes d'actions et des cibles biochimiques différents au niveau du parasite.

Il y a deux sortes de combinaisons:

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

La combinaison fixe, c'est la co-formulation de deux principes actifs sous une même forme galénique.

Combinaisons à base d'artémisinine

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

*Artesunate + chloroquine*

Au Mali, à Bancoumana, une étude incluant cette combinaison a montré une guérison parasitologique de 89,2% à J14 [27].

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

### *Artesunate + amodiaquine*

Une étude multicentrique menée au Gabon, Kenya, et Sénégal [28] 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 surveillés de près.

Posologie (voir annexe)

### *Artesunate + 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 en 2002 trouvait un résultat satisfaisant (>95% à J28).

### *Artesunate + 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).

### *Artesunate + sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine*

Une étude réalisée par le MRTC (Sagara et al 2006) en 2003-2004 à Sotuba, Bamako trouvait un résultat satisfaisant (>98% à J28) [50].

### *Arthémète + luméfantrine* (description faite ci-dessous)

Combinaisons sans artémisinine

### *Chloroquine+sulfadoxine-pyriméthamine*

Des études sur cette association ont été menées en Gambie et en Papouasie-nouvelle-Guinée. Son efficacité dépendrait du niveau de résistance à chacun des constituants. Ainsi dans les zones de forte 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 [31,32], cette combinaison pourrait s'avérer plus efficace que la monothérapie par la SP et moins coûteuse que les combinaisons à base d'artémisinine. Cependant l'innocuité de l'amodiaquine 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 [33,34,35]. Il reste néanmoins utilisé dans bon nombre de pays sans que des réactions graves aient été observées.

#### *sulfadoxine-pyriméthamine + méfloquine*

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

#### *Atovaquone + proguanil*

Cette combinaison a prouvé son efficacité contre les souches chloroquinorésistantes de *P. falciparum* à travers des études menées en Thaïlande par des taux de guérison de 94 à 100% [36,37].

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

#### *Quinine + doxycycline*

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

## 4- Produits de l'étude

### - Artéméther/Luméfantrine (Coartem®) [38]

Le coartem est une association stable de deux substances actives, l'artémether, un dérivé de l'artémisinine, et la lumefantrine, une substance analogue par sa structure et sa pharmacologie aux antipaludéens halofantrine et méfloquine.

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 lumefantrine a une action schizonticide, un temps de demi-vie de deux à trois jours.

L'artémether a le même mécanisme d'action que l'artesunate.

En association avec la lumefantrine, ils bloquent la synthèse d'acides nucléiques et de protéines parasitaires. La lumefantrine semble interférer avec la polymérisation intra parasitaire.

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'artéméther n'a été signalée.

Grâce à son association avec la lumefantrine 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)

### **-Sulfalène ou Sulfaméthoxyypyrazine**

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 [39, 40,41].

### **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-aminobenzoïque (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 sulfaméthoxyypyrazine 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 sulfaméthoxyypyrazine est de 65 heures, et varie peu en fonction des individus par rapport à la sulfadoxine (40 à 400 heures). La demi-vie courte de la sulfaméthoxyypyrazine est un avantage pour cette molécule pour sa combinaison avec l'artesunate. 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<sup>®</sup>, malocide<sup>®</sup>).

Son association avec les antifoliques (Sulfalène 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.

### **Pharmaco-cinétique**

La pyriméthamine inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR), enzyme catalysant la réduction du dihydrofolate en tetrahydrofolate. La pyriméthamine a une demi-vie de 90 heures elle a une bonne résorption par le tube digestif, sa liaison aux protéines est forte

98,9% elle passe dans le lait, elle est éliminée au niveau rénal sous forme de métabolites [42]

#### - **Amodiaquine** [43]

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

Chez les enfants, le sirop est dosé à 50 mg de base pour 5 ml.

## **Mécanismes d'action de l'amodiaquine**

### *-principale*

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

### *-secondaire*

Amoebicide tissulaire actif dans l'hépatite amibienne.

Antiprotozoaire actif contre giardia intestinalis.

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

### **.Pharmacocinétique**

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

**Effets indésirables** : Asthénie (rare); anorexie (rare); nausée (rare); vomissement (rare); diarrhée (très rare); coloration de la peau (très rare); leucopénie (très rare); agranulocytose (très rare); polynéphrite (très rare); hépatite (très rare); insomnie (rare).

## **5-Objectifs de l'étude**

### **5-1 Objectif principal**

Comparer l'efficacité en fonction du taux de guérison à 28 jours de l'association Sulfalène/Pyriméthamine/Amodiaquine versus Artemether/Lumefantrine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*

### **5-2 Objectifs secondaires**

- Comparer l'efficacité de l'association Sulfalène pyriméthamine/Amodiaquine vs Artemether/Lumefantrine en terme clinique (clairance thermique) ;
- Comparer la clairance parasitaire entre l'association Sulfalène pyriméthamine/Amodiaquine et l'Artemether/Lumefantrine ;
- Comparer la tolérance et la sécurité des traitements entre l'association Sulfalène pyriméthamine/Amodiaquine et l'Artemether/Lumefantrine ;
- Comparer le taux de portage des gamétocytes après traitement entre l'association Sulfalène pyriméthamine/Amodiaquine et Artemether/Lumefantrine.

# III Méthodologie

## 1- Lieux de l'étude

### -Sotuba

Sotuba est une zone périurbaine, il est situé à environ 7 km de Bamako (capitale du Mali) et compte environ 4000 habitants. Environ 30% de la population a moins de 15 ans. Le paludisme y est méso endémique et la transmission est essentiellement saisonnière, se faisant entre Juin et Décembre. *P. falciparum* est l'espèce prédominante (>95%). Environ 80% des enfants et jeunes adultes font au moins un épisode de paludisme maladie durant une saison de transmission [44].

### -Kambila

Un village rural situé en zone savane soudanienne du Mali dans la commune de Kambila, cercle de Kati en deuxième région du Mali (Koulikoro). Il est situé à 5 Km au nord de la ville de Kati, à 26 Km de Bamako (capitale du Mali) sur la route de Kolokani. Le village de Kambila a été fondé, il y'a environ deux siècles et demi par les Soninkés venus de Teninkou dans la région de Mopti

## 2 Type d'étude

L'étude proposée est un essai multicentrique (Mali, Burkina Faso) prospectif, comparatif, contrôlé, randomisé mené sur deux groupes parallèles *sans insu* sur les traitements. Elle est conçue pour tester l'hypothèse de non infériorité entre deux associations, le Sulfalène/Pyriméthamine/Amodiaquine et Artemether/Lumefantrine chez l'enfant et l'adulte en zone d'endémie palustre.

### **3- Période d'étude**

L'étude est menée entre Août 2005 et décembre 2005.

### **4- Population de l'étude**

L'étude s'est portée sur les patients venus en consultation au niveau des postes de santé et présentant des signes cliniques évocateurs de paludisme simple. Après la réalisation d'une goutte épaisse de dépistage, ont été inclus les patients âgés de 2 ans 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'arrêt**

#### **5-1 Critères d'inclusion**

- Patients âgés d'au moins 2 ans ;
- Patients ayant donné leur consentement éclairé, ou celui du parent, après avoir été informés par les investigateurs ;
- Patients ambulatoires ou hospitalisés ;
  - Patients atteints d'accès palustre simple (sans intolérance digestive, ni signes de gravité) et dont le diagnostic pourrait être établi à partir des signes cliniques : fièvre  $\geq 37^{\circ}5$  C (avec ou sans frissons, courbatures, algies diffuses, céphalées) et isolement de *P. falciparum* dans le sang ;
- Patients capables de prendre les médicaments *per os* ;
- Densité parasitaire initiale entre 1000 et 100000 formes asexuées/ $\mu$ l;
  - Pour les femmes en âge de procréer (à partir de 12 ans) test de grossesse doit être fait et négatif ;
  - Pas d'antécédents de réaction d'hypersensibilité à l'un des médicaments évalués.

## 5-2 Critères de non inclusion

- Les femmes avec une grossesse détectée par le test d'urine (Hormone Choriogonadotrophique) ;
- les femmes allaitantes ;
- les patients traités par des antipaludiques dans les 7 jours précédents J0 pour les Amino-4-Quinoléines, la Sulfadoxine-Pyriméthamine, la méfloquine, l'halofantrine, et 3 jours pour les sels de quinine, et les dérivés de l'artémisinine ;
- les patients ayant une allergie connue aux sulfamides ;
- les patients nécessitant des soins intensifs pour paludisme grave ou autre pathologie concomitante sévère susceptible d'interférer avec l'évolution clinique du paludisme,
- les patients présentant une intolérance digestive à type de nausées, vomissements et/ou diarrhée ;
- Présence de malnutrition grave (définie comme suit : enfant dont le rapport poids/taille est inférieur à 3 écarts type ou inférieur à 70% de la médiane des valeurs de référence normalisées NCHS/OMS, ou encore qui présente un œdème symétrique touchant les deux pieds ;
  - Présence de signes généraux de danger chez les enfants de moins de 5 ans ou d'autres signes de paludisme grave à *Plasmodium falciparum* et compliqué tels qu'ils figurent dans les définitions actuelles de l'OMS ;
- Patients ayant des antécédents connus de troubles cardiaques ou d'arythmie ;
- Patients présentant une pathologie infectieuse intercurrente.

## 5-3 Critères d'arrêt

- Retrait du consentement par le patient ;
- Evènements indésirables graves ;
- Résultats d'analyses biologiques anormaux (>3N) liés à la maladie ou non ;
- Réponse thérapeutique non satisfaisante ;
- Violation du protocole : il y a violation du protocole lorsqu'un sujet de l'étude est retiré de cette dernière à cause d'un événement qui ne permet pas une interprétation

continue et précise de la réponse au traitement. Il peut s'agir par exemple d'un sujet qui a oublié de prendre une dose de traitement, chez qui l'on a décelé une infestation mixte au cours du suivi, ou l'on sait qu'il a pris d'autres antipaludiques en dehors du protocole de l'étude (automédication) ;

- Patient perdu de vue ;
- Décès ;

Les patients arrêtant leur participation à l'étude avant la fin de la période d'étude de 28 jours ne seront pas remplacés mais ils seront suivis jusqu'au Jour 28 s'ils le souhaitent.

## **6- Echantillonnage**

Sur la base des études antérieures, en prenant pour hypothèse  $p_1 = 90\%$  comme taux de réussite attendu pour l'Artemether/Lumefantrine, la différence maximale acceptable est de  $10\%$  (valeur absolue en pourcentage pour que le Sulfalène/Pyriméthamine/Amodiaquine soit considéré comme cliniquement non inférieur. Intervalle (IC) à  $95\%$ ,  $\alpha = 5\%$  et  $\beta = 10\%$  (puissance  $1 - \beta = 90\%$ ).

Selon ces hypothèses, un nombre de 207 patients sont nécessaires par groupe, soit 414 au total. Afin de prévenir, les arrêts prématurés, ce nombre est augmenté de  $10\%$  conduisant à un nombre total de 450 patients.

Dans le cadre de cette étude multicentrique sur 2 pays, chacun a recruté 225 patients. Ce qui correspond à 113 patients par bras de traitement.

## **7- Randomisation**

La liste de randomisation par bloc a été faite à l'aide d'un ordinateur. Chaque numéro aléatoire d'allocation de traitement a été mis dans une enveloppe qui a été scellée par la suite. L'enveloppe a été numérotée en fonction du numéro d'ordre aléatoire généré par l'ordinateur.

Tous les traitements ont été administrés aux centres de santé en fonction du poids du volontaire par une personne habilitée, au jour le jour. Tous les traitements ont été administrés oralement devant le personnel soignant. Les sujets ont été assignés à l'un des bras de l'étude de façon aléatoire, selon leur ordre d'inclusion et la liste de randomisation. L'enveloppe de randomisation a été ouverte seulement au moment où le volontaire était prêt à prendre le médicament alloué au hasard.

## **8- Réactifs et matériels au niveau des deux sites**

### **-Au poste de suivi clinique**

- thermomètre
- balance
- stéthoscope
- blouses pour le personnel
- gants en latex
- tampons d'alcool
- garrot
- poubelle

### **- Au poste biologique :**

- coton sec
- alcool à 70°
- vaccinostyles
- marqueurs indélébiles
- lames porte-objet dégraissées
- eau distillée
- éprouvettes
- colorant de Giemsa
- minuterie
- cuve à coloration
- microscope binoculaire
- huile d'immersion
- 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 3ml-BD EDTA
- glucomètre
- bandelette pour glucomètre
- papiers confettis
- portoirs
- glacières
- poubelles
- blouses pour le personnel

## **9- Les différents examens effectués**

### **9-1 Examens cliniques**

Ces examens comprenaient l'interrogatoire, la palpation, l'auscultation, la pesée et la prise de la température. 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 consiste à déposer une goutte de sang au milieu d'une lame porte-objet qui est étalée, séchée et colorée à l'aide d'un colorant spécifique (Giemsa).

Le prélèvement est effectué sur la face latérale au niveau de la pulpe du 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> doigt de la main gauche. Ce doigt doit être exempt 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 à usage unique.
- recueillir la 2<sup>ème</sup> goutte de sang sur la lame porte-objet après avoir essuyé la première

avec du coton sec.

-appliquer du coton sec sur le doigt au niveau du point de piqûre.

-avec le coin d'une 2<sup>ème</sup> lame étaler la goutte par des mouvements spiralés (défibrination) sur 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 contre 1000 leucocytes. Une lame était classée négative lorsque l'examen de la goutte épaisse sur 1000 leucocytes 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 a été relu par un microscopiste expérimenté du DEAP. Cette relecture n'a pas trouvé de discordance significative.

### **9-3 Examens hématologiques**

Il consistait à déterminer :

-la glycémie à J0 chez tous les volontaires.

-La numération formule sanguine à l'aide du Coulter® chez tous les volontaires à J0 et à J7.

### **9-4 Examens biochimiques**

Le reflotron<sup>R</sup> était utilisé. Les constantes mesurées étaient les suivantes :

la créatinémie, les transaminases sériques (ALAT : alanine amino transférase, ASAT : aspartate amino transférase) et la bilirubine. Ces examens biochimiques étaient faits chez tous les volontaires à J0 et à J7

N B: Un examen clinique, biologique ou paraclinique pouvait être fait à tout moment durant la durée de l'étude si le médecin de l'étude jugeait nécessaire dans l'intérêt du volontaire.

## **9-5 Confection des confettis**

Un papier filtre (confetti) était utilisé : 2-3 gouttes de sang du même doigt qui a servi pour la goutte épaisse étaient déposées sur le papier filtre. Ainsi l'analyse de MSP1, MSP2 (Merozoïte Surface Protéine) et les microsattellites (CA1) était réalisée plus tard pour la distinction entre une réinfection et une recrudescence de *P. falciparum* chez les sujets porteurs du parasite après le 7<sup>ème</sup> jour du début de traitement.

## **10 Déroulement de l'étude**

L'étude s'est déroulée de la même manière dans les deux sites. Au niveau de chaque site il y avait quatre postes :

### **10-1 Le premier poste ou poste d'identification**

Il était composé de deux guides et d'un aide soignant à Sotuba, de deux guides bien formés en la matière à Kambila. Ce poste était

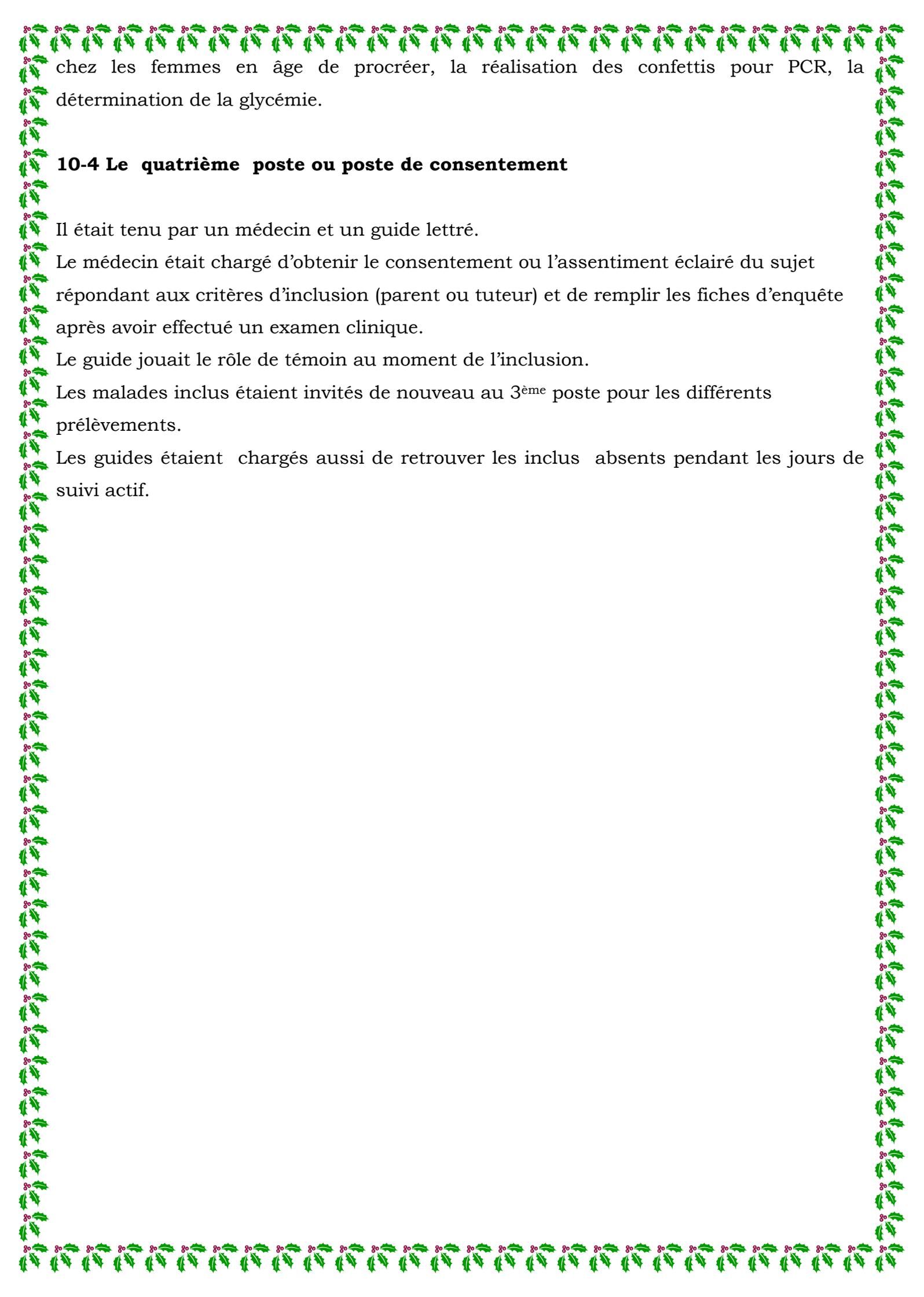
Charger de l'identification des patients à partir du registre de recensement, de la prise de température et du poids corporel.

### **10-2 Le deuxième poste ou poste clinique**

Occupé par un interne en médecine 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<sup>ème</sup> 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.

### **10-3 Le troisième poste ou poste de biologie**

Il était occupé par un interne en pharmacie à Sotuba, à Kambila par un interne en pharmacie et un aide soignant. Ce poste s'occupait de la réalisation des GE, du frottis mince, 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 détermination de la glycémie.

#### **10-4 Le quatrième poste ou poste de consentement**

Il était tenu par un médecin et un guide lettré.

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

Le guide jouait le rôle de témoin au moment de l'inclusion.

Les malades inclus étaient invités de nouveau au 3<sup>ème</sup> poste pour les différents prélèvements.

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

## 11-PLAN DE L'ETUDE

**Tableau I : présentation du plan de l'étude de J0 à J28.**

Jours d'Etude	J0	J1	J2	Suivi à court terme	Suivi à long terme		
				J7	J14	J21	J28
ATCD	X						
Test Gr	x						
Age/Pds/Taille/sexe	x						
Examen Clinique	x	x	x	x	x	x	x
Traitement	x	x	x				
Tolérance Clinique	x	x	x	x	x	x	x
Ex. parasitologiques	x	x	x	x	x	x	x
NFS	x			x			
Créatinémie	x			x			
ASAT/ALAT, Bilirubine	x			x			
PCR à l'inclusion et à J14 ; J21, J28 si GE positive	x			x	x	x	X

Le bilan biologique à J7 pouvait être fait à J4 selon l'état clinique du patient. Par convention, J0 est le jour où le patient a été prélevé pour la recherche parasitologique, a été inclus et a reçu le traitement par l'une des 2 associations à l'essai par voie orale.

## 12-Traitements

### 12-1 Les médicaments de l'étude

Après leur inclusion, les patients ont été pesés et randomisés pour recevoir l'association de l'étude. Toutes les doses quotidiennes ont été administrées au niveau de la structure de santé sous la supervision de l'investigateur. En cas de vomissements, la même dose était ré-administrée dans les 30 minutes suivant la prise. Les patients qui présentaient des vomissements persistants (nécessitant de renouveler la dose plusieurs fois) ont été exclus de l'étude et immédiatement adressés aux personnels de l'établissement de santé pour être pris en charge de manière appropriée

**Tableau II : Administration du SLP/AQ en fonction du poids.**

	Sulfalène/Pyriméthamine 500 mg	Amodiaquine* 200 mg		
	J0	J0	J1	J2
< 12Kg	½ cp	½ cp	½ cp	½ cp
12 Kg - 20 Kg	1cp	1cp	1cp	1cp
21 Kg - 30 Kg	1cp+½ cp	1cp+½ cp	1cp+½ cp	1cp+½ cp
31 Kg -50 Kg	2 cp	2 cp	2 cp	2 cp
> 50 Kg	3 cp	3 cp	3 cp	3 cp

- **Amodiaquine sirop 50 mg/5 ml** : Pour les enfants de moins de 12 kg, 2 cuillerées a café (10 ml) par prise journalière

**Tableau III : Administration de l'AL en fonction du poids.**

Artemether/Lumefantrine			
	J0	J1	J2
Poids $\geq$ 35 kg	Matin : 4 cp Soir : 4 cp	Matin : 4 cp Soir : 4 cp	Matin : 4 cp Soir : 4 cp
25 – 34 kg	Matin : 3 cp Soir : 3 cp	Matin : 3 cp Soir : 3 cp	Matin : 3 cp Soir : 3 cp
15 – 24 kg	Matin : 2 cp Soir : 2 cp	Matin : 2 cp Soir : 2 cp	Matin : 2 cp Soir : 2 cp
5 – 14 kg	Matin : 1 cp Soir : 1 cp	Matin : 1 cp Soir : 1 cp	Matin : 1 cp Soir : 1 cp

## 12-2 Traitements associés

Selon l'intensité des signes cliniques, pouvaient être associés aux antipaludiques de l'étude :

des antalgiques ou antipyrétiques (Paracétamol à raison de 50 mg/kg/jour en 3 prises orales ou Acide acétylsalicylique à raison de 35 mg/kg/jour en 4 prises orales par 24 heures), un antihistaminique en cas de prurit ou un autre traitement pour un effet indésirable survenant au cours de traitement.

## 12-3 Traitements de remplacement

Les patients avec une évolution non satisfaisante ont été traités avec les anti-paludiques standards.

## 13-Evaluation et critères de jugement

### 13-1 – Définition des critères

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

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

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

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

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

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

La réponse au traitement est classée comme échec parasitologique tardif si le malade présente au moins l'une des conditions suivantes: présence de parasitémie à n'importe

quel jour de Jour 7 à jour 28 avec une température axillaire inférieure à 37, 5°c sans répondre à aucun critère de l'ETP ou l'ECT précédemment définis.

### **13-2-Critères secondaires d'évaluation**

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

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

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

### **13-3 Jugements de l'efficacité**

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

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

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

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

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

Le taux de réponse clinique et parasitologique adéquate.

## **13-4 Evaluation de la sécurité**

### **Evènement indésirable**

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

### **Evènement indésirable grave**

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

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

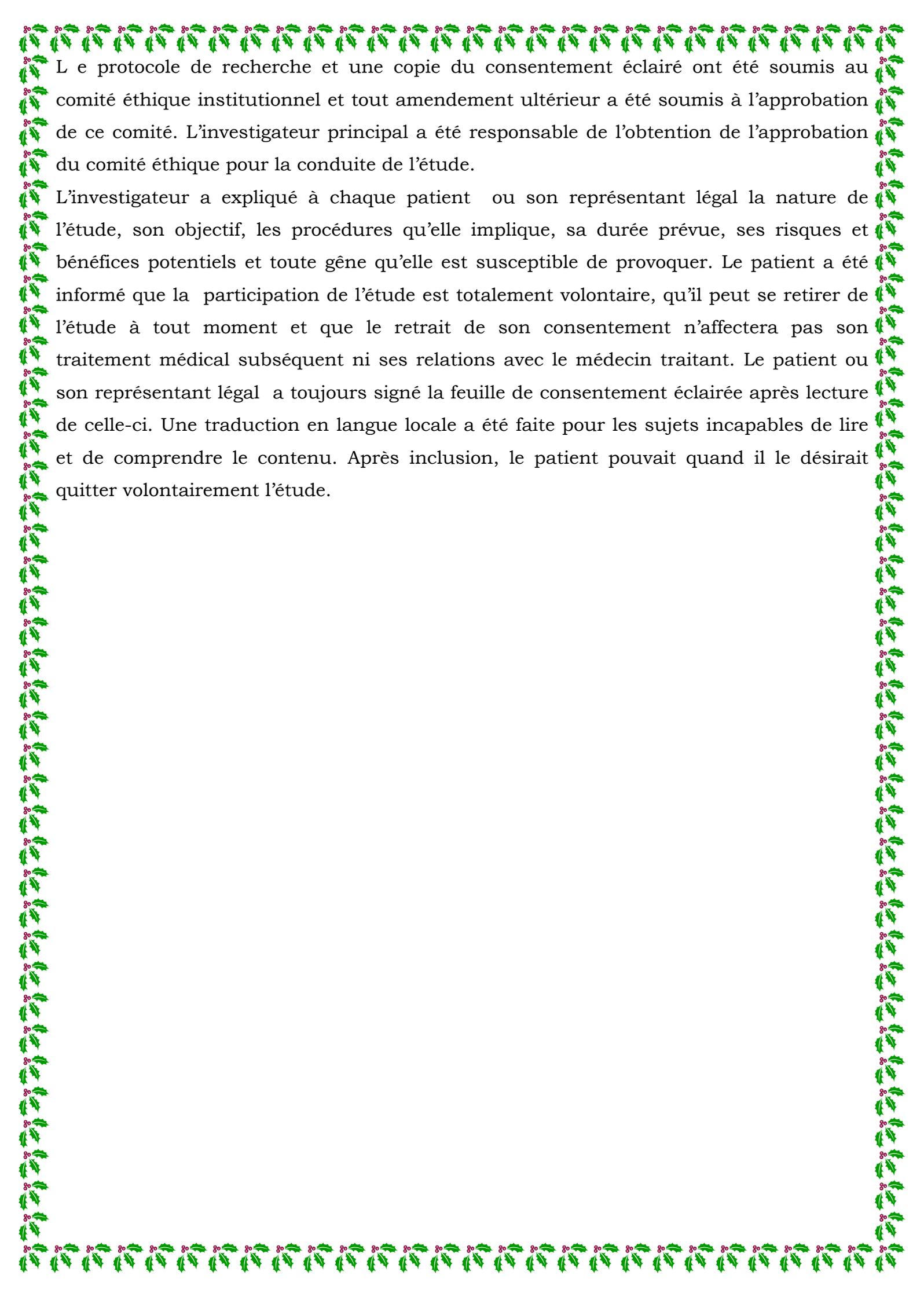
## **13-5 Méthode de gestion et analyse des données**

Les données ont été récoltées sur les documents sources et sur des cahiers d'observation (CRFs). En fin de journée, le personnel vérifiait si les documents étaient au complet et faisait des corrections si nécessaires. Ces documents passaient la nuit dans des armoires fermées à clé. L'étude était régulièrement monitorée par «un senior investigateur».

Une double saisie des données a été faite, puis réconciliées, au logiciel MS ACCES ; puis exportées sur Stata pour analyse.

## **13-6 Considérations éthiques**

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



Le protocole de recherche et une copie du consentement éclairé ont été soumis au comité éthique institutionnel et tout amendement ultérieur a été soumis à l'approbation de ce comité. L'investigateur principal a été responsable de l'obtention de l'approbation du comité éthique pour la conduite de l'étude.

L'investigateur a expliqué à chaque patient ou son représentant légal la nature de l'étude, son objectif, les procédures qu'elle implique, sa durée prévue, ses risques et bénéfices potentiels et toute gêne qu'elle est susceptible de provoquer. Le patient a été informé que la participation de l'étude est totalement volontaire, qu'il peut se retirer de l'étude à tout moment et que le retrait de son consentement n'affectera pas son traitement médical subséquent ni ses relations avec le médecin traitant. Le patient ou son représentant légal a toujours signé la feuille de consentement éclairée après lecture de celle-ci. Une traduction en langue locale a été faite pour les sujets incapables de lire et de comprendre le contenu. Après inclusion, le patient pouvait quand il le désirait quitter volontairement l'étude.

# IV Résultats

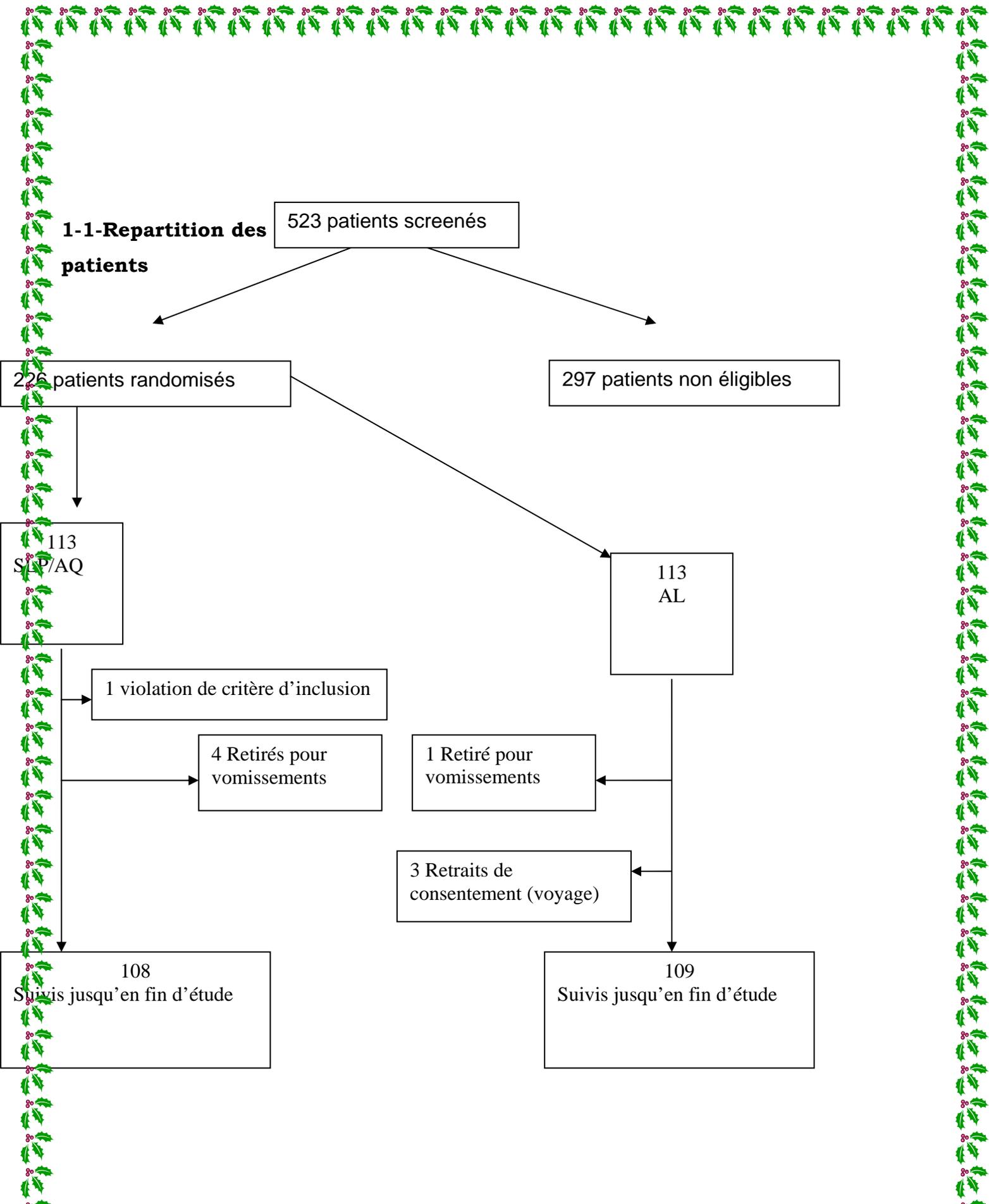
## 1- Aspects démographiques et autres caractéristiques de base :

L'analyse des données a permis d'établir des caractéristiques de base et des réponses aux objectifs posés.

523 patients ont été *screenés* pour fièvre présumée palustre, 297 sujets étaient non éligibles. Les sujets inclus étaient au nombre de 226 dont 113 patients par groupe de traitement.

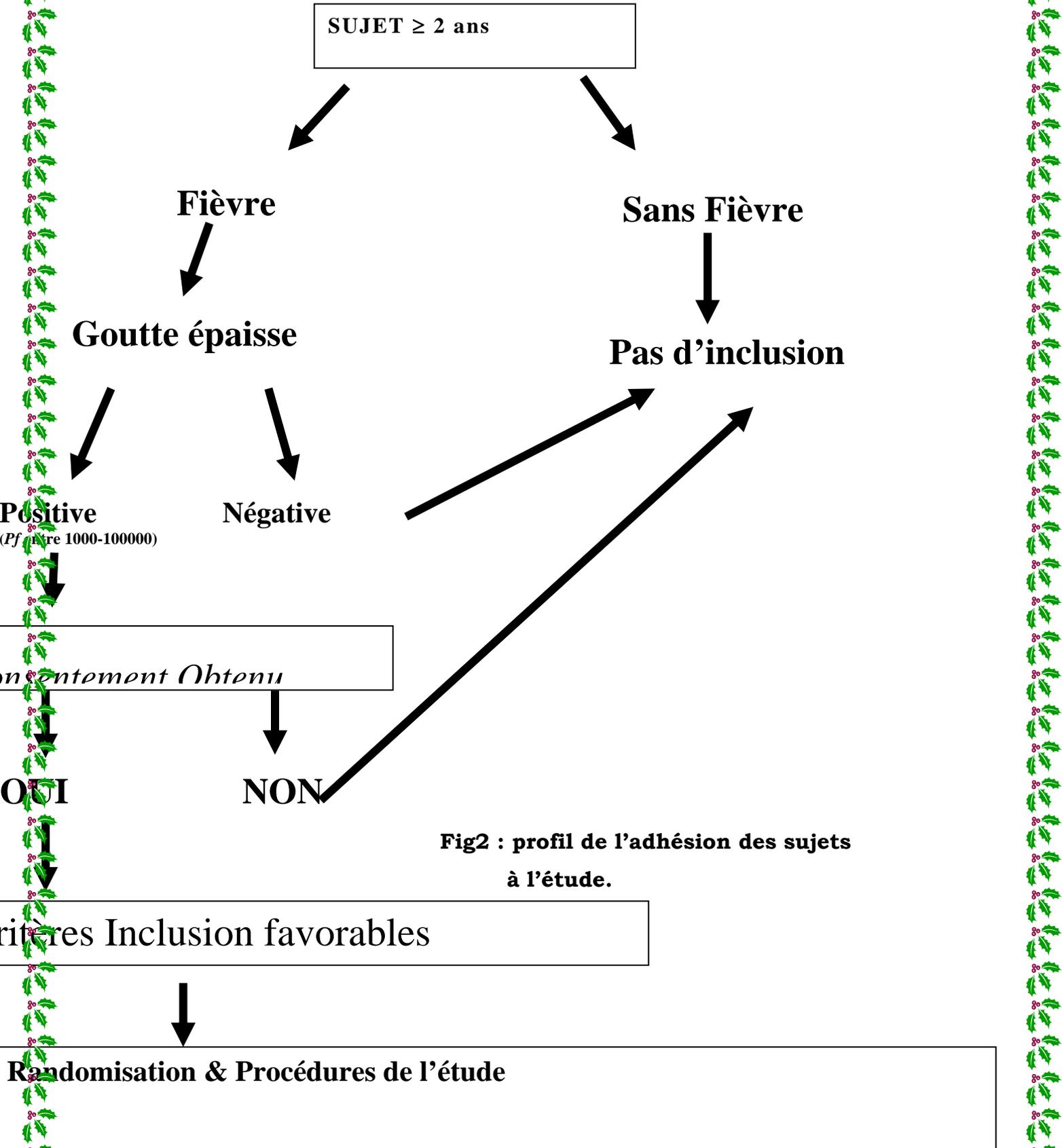
Dans le groupe SLP/AQ il y a eu une (1) violation de critère d'inclusion, (4) retraits pour vomissement, donc 108 sujets suivis jus qu'en fin d'étude.

Dans le groupe de AL il y a eu un (1) retrait pour vomissement, (3) retraits de consentement (voyage), donc 109 sujets suivis jus qu'en fin d'étude (voir ci-dessous)



**Fig1 Répartition des patients entre les deux groupes de traitement**

**1-2 Profil d'adhésion à l'étude**



**Fig2 : profil de l'adhésion des sujets à l'étude.**

### 1-3 Perdus de vue ou retirés de l'étude

Tableau IV : Raisons pour les perdus de vue ou retirés de l'étude.

ID Patient	Age (Année)	Sexe	Bras traitement	Raisons
3	4	Féminin	SLP/AQ	<i>P. falciparum</i> > 100 000/ $\mu$ l à l'inclusion (145 920/ $\mu$ l )
10	10	Masculin	SLP/AQ	Retrait pour 4 vomissements au jour 1
13	14	Masculin	SLP/AQ	Retrait pour 5 vomissements au jour 0
20	13	Féminin	SLP/AQ	Retrait pour 6 vomissements au jour 0
30	29	Masculin	SLP/AQ	Retrait pour 2 vomissements au jour 1
32	4	Masculin	AL	Retrait consentement pour voyager au jour 1
56	21	Masculin	AL	Retrait pour 2 vomissements au jour 2
117	14	Masculin	AL	Retrait consentement pour voyager au jour 21
214	3	Masculin	AL	Retrait consentement pour voyager au jour 2

Dans ce tableau les retraits pour vomissements sont nombreux dans le bras SLP/AQ que dans le bras du Coartem<sup>R</sup>. Mais la différence n'est pas statistiquement significative.  $P > 0.05$ .

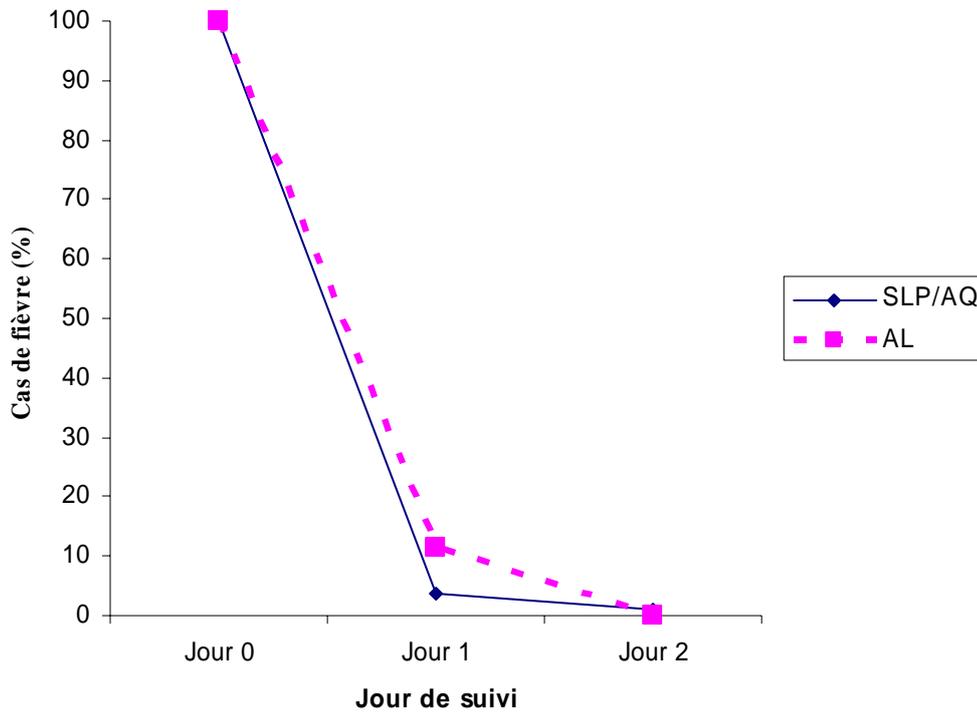
## 1-4 Caractéristiques de base

**Tableau V : Caractéristiques de base à l'inclusion**

<b>Traitement</b>	Age moyen en année (min-max)	% Sexe Masculin	% Taux d'anémie	Moyenne géométrique <i>P. f.</i> (IC)	%Taux Gamétocytémie*	%Retirés
SLP/AQ	9,6 (2 -42)	52,2	18,7	14137 (11690-17096)	3,5	4,4
ALP	9,6 (2-56)	60,2	26,4	16162 (13300-19642)	10,6	3,5

Tous les caractéristiques de base sont comparables à l'inclusion sauf le taux de portage de gamétocyte, qui était de 3.5% pour le groupe SLP/AQ et 10.6% pour le groupe AL.P=0.04

## 2- Clairance de la fièvre

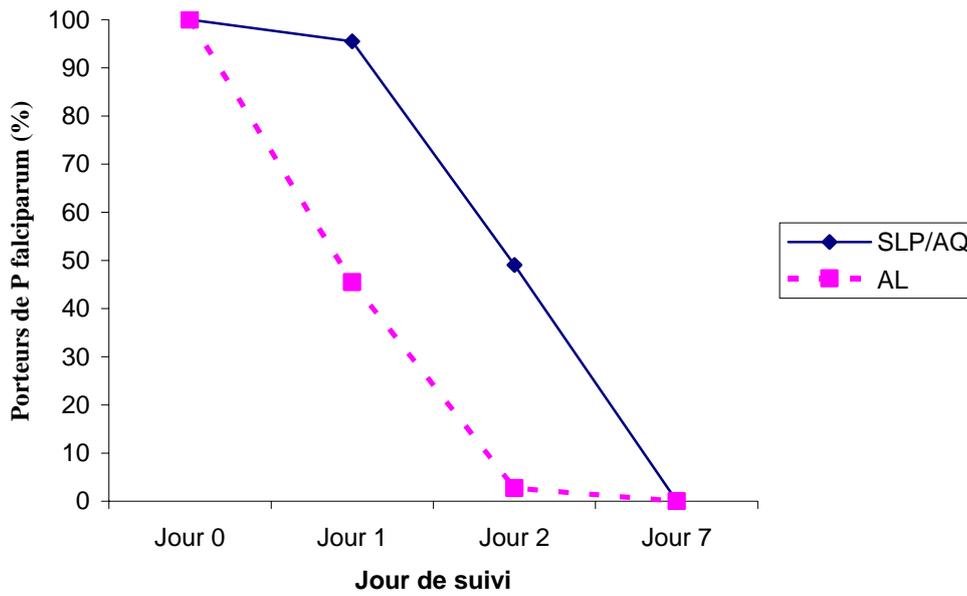


La

**Figure3 : Clairance de la fièvre du jour 0 au jour 2 de suivi après traitement**

La clairance de la fièvre était plus rapide dans le bras SLP/AQ comparée au bras AL (Figure 3) au jour 1 (96,4% *vs.* 88,5% respectivement;  $p = 0,024$ ).

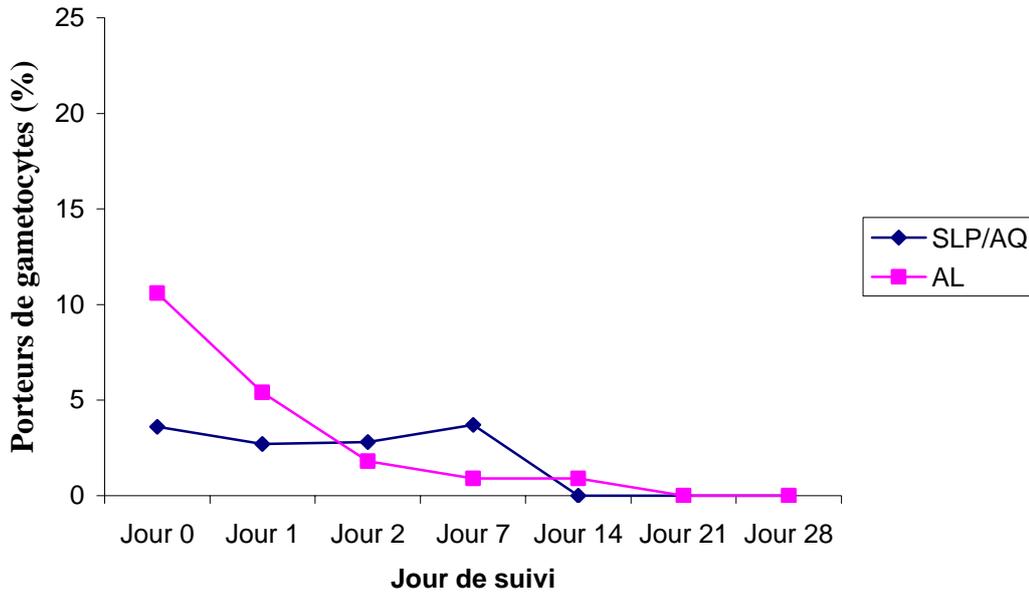
### 3- Clairance de *P. falciparum*



**Figure 4 : Clairance de *P. falciparum* du jour 0 au jour 7 de suivi après traitement**

La clairance parasitaire était plus rapide dans le bras AL par rapport au bras SLP/AQ (Figure 4) au jour 1 et 2 (54,5% et 97,3% *vs* 4,6% et 50,9% respectivement ;  $p < 0,001$ ).

#### 4- Evolution de la gamétocytémie



**Figure 5 : Evolution de la gamétocytémie du jour 0 au jour 28**

Les taux de portage de gamétocytes étaient statistiquement comparable entre les 2 bras durant les différents jours de suivi sauf au jour 0 où le taux était plus élevé dans le bras AL ( $p=0,04$ ). Après jour 14, aucun sujet ne portait de gamétocytes dans les 2 bras.

## 5- Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate au jour 28

**Tableau VI : Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate au jour 28 selon le protocole de l’OMS 2003 avant PCR**

	<b>ETP (%)</b>	<b>ECT (%)</b>	<b>EPT (%)</b>	<b>RCPA(%)</b>	<b>TOTAL</b>
<b>SLP/AQ</b>	2,8	1,9	4,6	90,7	108
<b>AL</b>	0	10,1	6,4	83,5	109
<b>Valeur - p</b>	0,12	<b>0,02</b>	0,6	0,11	217

L’analyse avant PCR au (90,7% (n=108) vs 83,5% (n=109); p=0,11) jour 28, utilisant le guide de l’OMS 2003 montre une efficacité comparable entre SLP/AQ et AL.

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

	<b>Re- infection (%)</b>	<b>c RCPA (%)</b>	<b>TOTAL</b>
<b>SLP/AQ</b>	6,5	97,2	108
<b>AL</b>	14,7	98,2	109
<b>Valeur - p</b>	<b>0,05</b>	0,62	217

Après correction (97,2% vs 98,2% respectivement; p=0,62) au PCR.

Le taux de réinfection au jour 28 était plus faible dans le bras SLP/AQ comparé au bras AL ; 6,5% vs. 14,7% respectivement ; p = 0,05.

## 7: Incidence d'évènements indésirables

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

	SLP+AQ (n=113)	AL (n=113)	p
<b>Anorexie</b>	<b>16 (14,2)</b>	<b>0</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Asthénie</b>	<b>13 (11,5)</b>	<b>0</b>	<b>&lt;0,001</b>
Céphalées	6 (5,3)	0	0,60
Diarrhées	0	1 (0,9)	>0,9
<b>Douleur abdominale</b>	<b>13 (11,5)</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>0,001</b>
Vertiges	6 (5,3)	1 (0,9)	0,07
<b>Vomissements</b>	<b>31 (27,4)</b>	<b>9 (8,0)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Créatinémie élevée*	1 (0,9)	0	0,5
Insomnie	3 (2,7)	1 (0,9)	0,4
Nausées	6 (5,3)	1 (0,9)	0,07
Prurit	9 (8,0)	4 (3,5)	0,2
Troubles de sommeil	1 (0,9)	0	0,5
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>18</b>	<b>&lt;0,001</b>

\*Grade 1=Toxicité légère (femme avec créatinémie à 84  $\mu\text{mol/l}$ ).

Les taux observés étaient comparables dans les deux bras ( $P>0.05$ ) sauf dans le cas de l'anorexie, de l'asthénie, de la douleur abdominale, et du vomissement ( $P<0.001$ ) qui étaient plus élevés dans le bras du SLP/AQ.

# V Discussion

Cette étude était un essai clinique randomisé et contrôlé comparant l'efficacité d'une nouvelle combinaison thérapeutique sans dérivé d'artémisinine (Sulfalène/Pyriméthamine/Amodiaquine) à celle de l'artémether/lumefantrine qui est déjà listé comme médicament essentiel antipaludique par l'OMS et qui est aussi une des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine que le PNLP du Mali recommande en cas de paludisme non compliqué. Cela démontre la pertinence du choix du médicament comparateur. L'étude a porté sur 226 volontaires, repartis en 113 volontaires par bras de traitement. Ils étaient âgés de 2 ans et plus.

Le choix du site de Sotuba était justifié par une augmentation croissante de la chloroquinorésistance, une fréquence du paludisme maladie chez les enfants et les jeunes adultes et la référence facile des éventuels cas graves dans les hôpitaux de Bamako.

Il faut aussi noter que les études antérieures menées à Sotuba ont permis d'établir une bonne relation entre les communautés du site et l'institution de recherche.

Le choix du village de Kambila était justifié par son accessibilité en toute saison mais aussi parce qu'il représente une zone de longue transmission jusqu'à 5 mois. Le paludisme à *Plasmodium falciparum* y est hyper-endémique.

Kambila a été un site pour plusieurs études de notre département y compris les études sur l'efficacité des matériels imprégnés d'insecticide, cela a sans doute contribué dans la bonne collaboration des populations du village à cette étude.

Le régime de 6 doses du Coartem® a été utilisé parce que conseillé par le fabricant quelque soit la zone. Cette nouvelle mesure répond 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 90% de puissance désirée dans cette étude ne peut être atteinte qu'en incluant la taille d'échantillon du Burkina qui est équivalente à celle du Mali. Comme les données présentées ici sont celles du Mali, cela réduit notre puissance à détecter une différence réelle d'efficacité plus petite qui existerait entre les 2 médicaments en présentant nos données seulement. Mais lorsqu'on a pris les taux de RCPA de Burkina et ceux du Mali après PCR, on les a combiné et nous nous sommes rendu compte que les taux d'efficacité étaient toujours comparables entre les deux groupes de traitement à J28, c'est-à-dire les taux d'efficacité à J28 du Mali sont similaires à ceux des 2 pays combinés.

Les sujets apyrétiques étaient plus nombreux dans le groupe de la SLP/AQ comparé au bras AL au jour 1 (96,4% vs. 88,5% respectivement;  $p = 0,024$ ). Au jour 2 presque tous les sujets étaient devenus apyrétiques dans les deux bras.

Nos résultats sont proches de ceux d'Irian Jaya où 100% des sujets étaient apyrétiques au 2<sup>ème</sup> jour dans le groupe d'AS+SP [51]. Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude menée sur le Co-arinate<sup>R</sup> et le Coartem<sup>R</sup> au Mali [50] ou respectivement 98.9% et 99.5% des patients était apyrétique au jour 2.

Dans l'étude multicentrique menée au Kenya, Gabon, Sénégal [28], 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 96.4%(pour SLP/AQ) et 88.5% (pour Coartem®).

La clairance parasitaire a été plus rapide dans le bras AL par rapport au bras SLP/AQ au jour 1 et 2 (54,5% et 97,3% *vs* 4,6% et 50,9% respectivement ;  $p < 0,001$ ). L'élimination rapide de la parasitémie dans le bras de l'AL pourrait s'expliquer par la rapidité d'action des dérivés de l'artémisinine.

Au jour 7 du traitement toutes les gouttes étaient devenues négatives. Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude menée sur le Co-arinate<sup>R</sup> et le Coartem<sup>R</sup> au Mali [50] où 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 [27], au Kenya, Sénégal, Gabon avec AS+AQ [28], en Gambie avec AL [48]. Les parasites étaient tous éliminés au bout des 72 heures. Egalement dans le bassin d'Amazonie au Pérou [49] en 2000, la totalité des gouttes étaient négatives au bout de 72 h avec l'association de l'artesunate à la méfloquine.

Le taux de portage de gamétocytes étaient statistiquement comparable entre les 2 bras durant les différents jours de suivi sauf au jour 0 où le taux était plus élevé dans le bras AL ( $p = 0,04$ ). Après jour 14, aucun sujet ne portait de gamétocytes dans les 2 bras. Ce qui nous permettons de dire que ces deux associations contribuent à la diminution de la transmission du paludisme. Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude Co-arinate<sup>R</sup> vs Coartem<sup>R</sup> au Mali où il y avait une élimination complète des gamétocytes à J28. Ils sont comparables aussi à ceux de l'étude de Bancoumana au Mali en 2002 et en Gambie en 1996.

L'analyse avant PCR au jour 28, utilisant le guide de l'OMS 2003 montre une différence statistiquement significative au niveau de l'ECT entre le SLP/AQ et AL, respectivement 1,9% et 10,1% avec  $P = 0,02$ . Une efficacité comparable entre SLP/AQ et AL (90,7% ( $n = 108$ ) *vs* 83,5% ( $n = 109$ );  $p = 0,11$  (Tableau VI) et après correction (97,2% *vs* 98,2% respectivement;  $p = 0,62$ ) au PCR (Tableau VII), le taux de réinfection au jour 28

était plus faible dans le bras SLP/AQ comparé au bras AL ; 6,5% vs. 14,7% respectivement ;  $p=0,05$ . Cela pourrait être expliqué d'une part par le temps de demi-vie de la SLP plus long que celui de l'Artemether (4 jours et 2 heures respectivement), et le temps de demi-vie de l'Amodiaquine plus long que celui de la Lumefantrine (1 à plus de 10 jours et 4 jours respectivement). Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude Coartem<sup>R</sup> vs Coartem<sup>R</sup> au Mali ou à J28 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'artesunate à J28 (AS+AQ, AS+SP) [27].

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

La clairance de la fièvre a été plus rapide dans le bras SLP/AQ comparée au bras AL (Figure 3) au jour 1 (96,4% vs. 88,5% respectivement;  $p = 0,024$ ), alors que la clairance parasitaire a été plus rapide dans le bras AL par rapport au bras SLP/AQ (Figure 4) au jour 1 et 2 (54,5% et 97,3% vs 4,6% et 50,9% respectivement ;  $p<0,001$ ).

Le taux de portage de gamétocytes étaient statistiquement comparable entre les 2 bras durant les différents jours de suivi sauf au jour 0 où le taux était plus élevé dans le bras AL ( $p=0,04$ ). Après jour 14, aucun sujet ne portait de gamétocytes dans les 2 bras.

Les taux d'effets adverses observés étaient comparables dans les deux bras ( $P>0.05$ ) sauf dans le cas de l'anorexie, de l'asthénie, de la douleur abdominale, et du vomissement, qui étaient plus élevés dans le bras de la SLP/AQ ( $p < 0.001$ ). Cela pourrait être expliqué par les effets indésirables de l'AQ du moment ou les effets similaires sont décrits avec ce produit.

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 groupe

sulfalène/pyriméthamine plus amodiaquine, nous avons observé une augmentation légère de la créatinémie au jour 7 après administration du produit.

Après l'analyse des marqueurs moléculaires *msp 1*, *msp 2* et le *microsatellite CA1* utilisant les méthodes standard 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 plus faible dans le bras SLP/AQ comparé au bras AL ; 6,5% *vs.* 14,7% respectivement ;  $p = 0,05$ . Dans l'étude en Irian Jaya, 2 cas de réinfection étaient observés dont un à J14 et l'autre à J28. Ces taux étaient légèrement plus faibles que ceux de notre étude. Cette différence pourrait s'expliquer par le niveau de transmission palustre plus faible dans ce pays.

Les deux associations SLP/AQ et l'AL sont tous efficaces sur le paludisme simple, et sur le plan clinique et sur le plan parasitologique. Cependant l'association SLP/AQ étant moins cher que l'AL. Le traitement du paludisme avec cette association est beaucoup plus accessible dans nos pays en voix de développement.

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

Prix du Coartem<sup>R</sup> boîte de 16 cp : 3375 f cfa

Prix amodiaquine sirop : 750 f cfa

Prix amodiaquine cp : 200 f cfa

Le prix du SLP (Metakelfin<sup>R</sup>) est très proche de celui du Maloxine : 525 f cfa

## VI Conclusion

Cette étude étant portée sur le Coartem<sup>R</sup> 6 doses au Mali, elle nous a permis de :

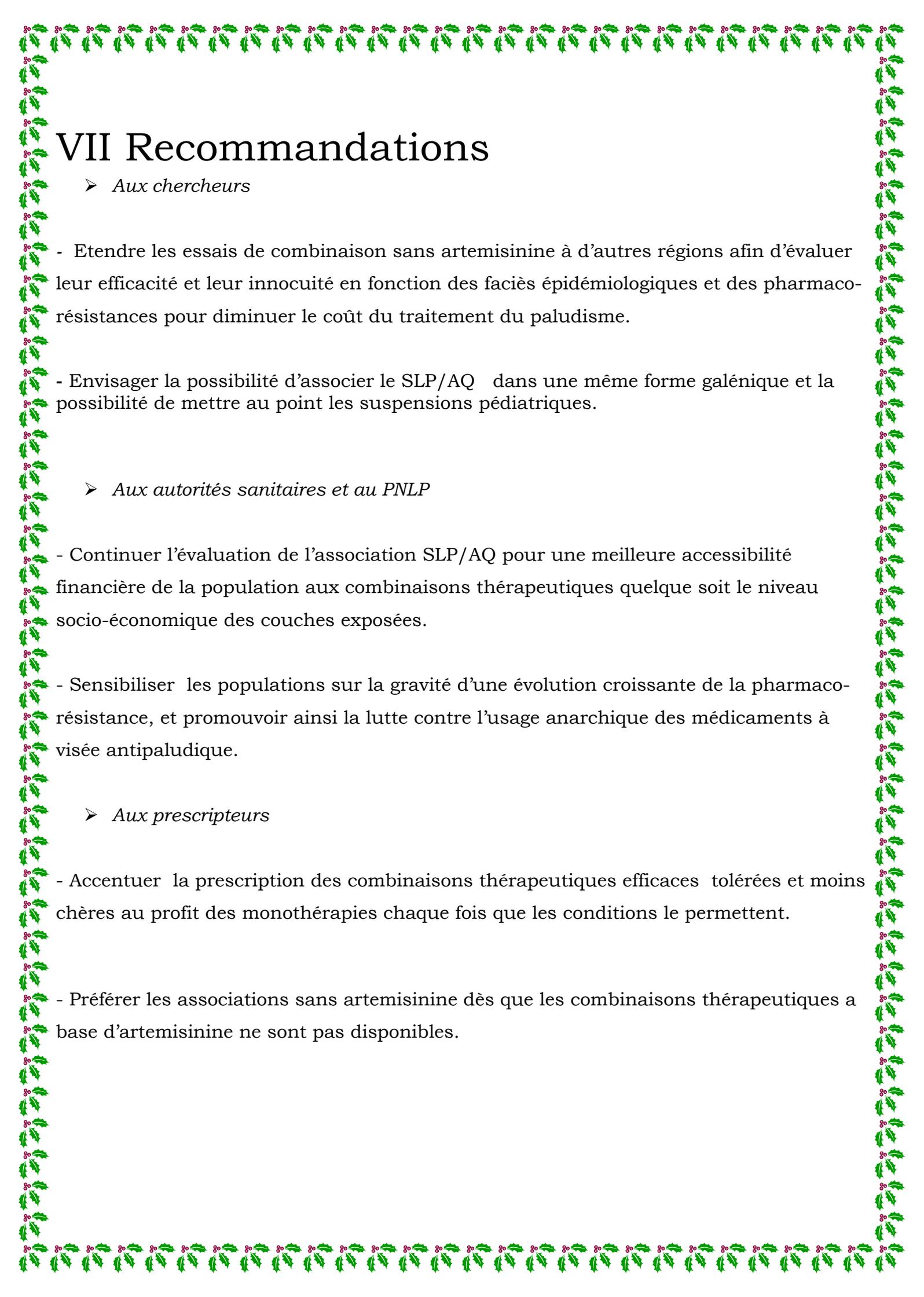
- renforcer la recommandation de l'OMS qui adopte maintenant les 6 doses de Coartem<sup>R</sup> au lieu de 4 doses pour le traitement du paludisme simple.
- renforcer la politique du PNL, qui opte pour une évaluation continue sur le terrain des antipaludiques utilisés dans le traitement du paludisme simple.
- Penser à la possibilité en alternative de mettre sur le marché une autre association sans artemisinine, beaucoup plus disponible, aussi efficace que les associations à base d'artemisinine.

Le Sulfalène/Pyriméthamine plus Amodiaquine a l'avantage de son administration plus simple; une seule prise par jour pendant 3 jours au lieu de deux prises par jour pendant 3 jours pour l'Artemether/Lumefantrine.

Cependant l'artemether/lumefantrine a l'avantage d'être en combinaison fixe et la clairance parasitaire avec ce produit est plus rapide. D'autres avantages du Sulfalène/Pyriméthamine plus Amodiaquine est la rapidité de la clairance thermique et la capacité de réduire la survenue de nouvelles infections palustres dans les 28 jours de suivi par rapport à l'Artemether/Lumefantrine.

Un des désavantages du Sulfalène/Pyriméthamine plus Amodiaquine est la fréquence plus élevée des effets secondaires à type de troubles digestifs (vomissements, nausées, douleurs abdominales, anorexie) et de fatigue (Tableau VIII). Dans notre étude les retraits pour vomissements dans le groupe SLP/AQ concernaient surtout une tranche d'âge, alors une réadaptation de la posologie pour cette tranche d'âge pourrait diminuer les vomissements.

En conclusion, l'association Sulfalène/Pyriméthamine/Amodiaquine est relativement bien tolérée et très efficace contre le paludisme simple à *P. falciparum* dans la zone de l'étude. L'évaluation de cette combinaison mérite d'être faite dans d'autres zones endémiques de paludisme pour vérifier cette tendance. Ceci est d'autant plus important qu'elle pourrait être une bonne alternative aux monothérapies courantes en ce moment dans les zones endémiques de paludisme où la disponibilité des combinaisons thérapeutiques à base d'artemisinine conseillées par l'OMS dans le traitement de paludisme simple se pose avec acuité. Nous savons déjà que dans cette étude multicentrique, le Sénégal et la Côte d'Ivoire ont participé à l'étude en se partageant à part égale la taille globale de l'échantillon comme avaient fait le Mali et le Burkina Faso.



## VII Recommandations

### ➤ *Aux chercheurs*

- Etendre les essais de combinaison sans artemisinine à d'autres régions afin d'évaluer leur efficacité et leur innocuité en fonction des faciès épidémiologiques et des pharmacorésistances pour diminuer le coût du traitement du paludisme.
- Envisager la possibilité d'associer le SLP/AQ dans une même forme galénique et la possibilité de mettre au point les suspensions pédiatriques.

### ➤ *Aux autorités sanitaires et au PNL*

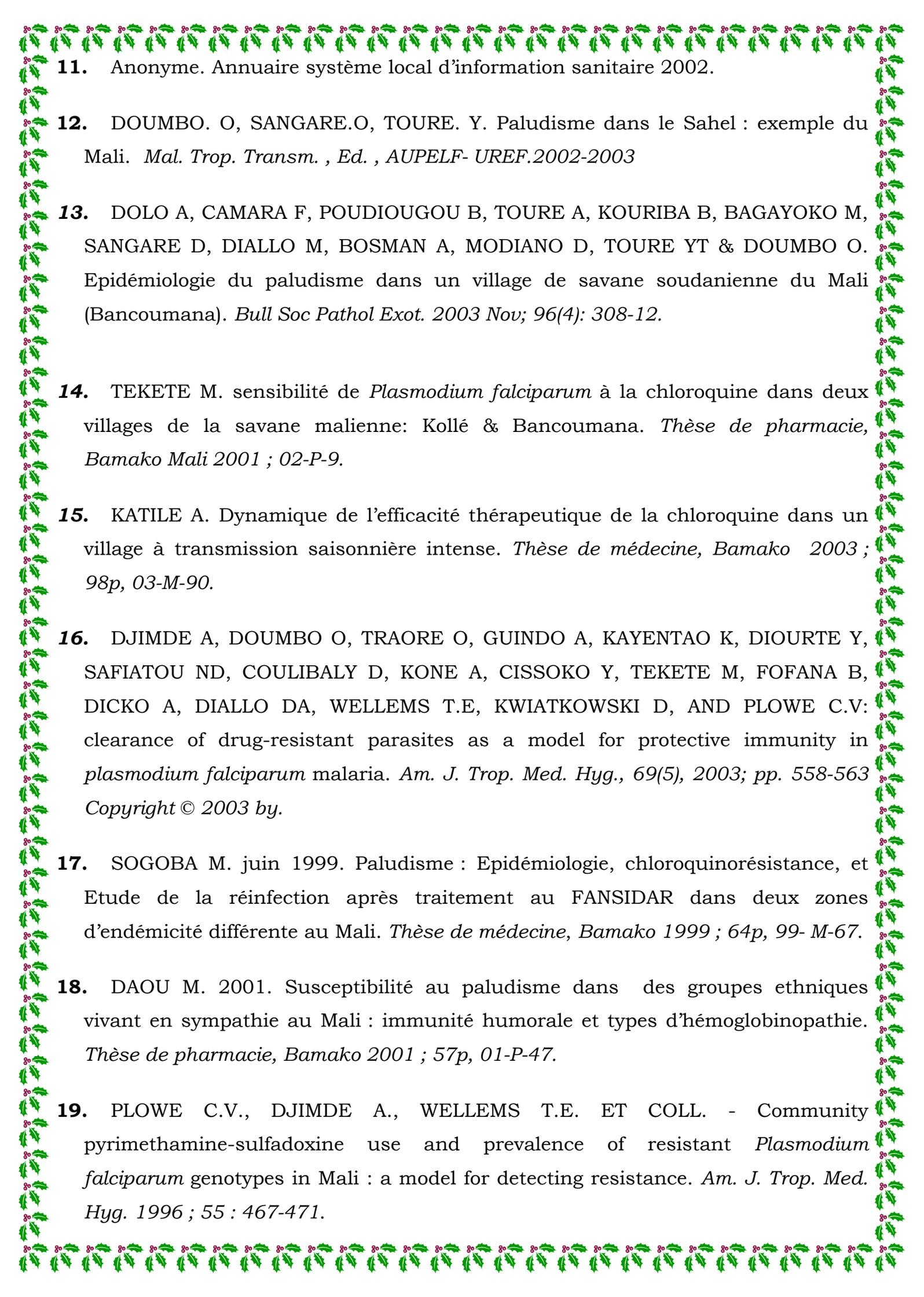
- Continuer l'évaluation de l'association SLP/AQ pour une meilleure accessibilité financière de la population aux combinaisons thérapeutiques quelque soit le niveau socio-économique des couches exposées.
- Sensibiliser les populations sur la gravité d'une évolution croissante de la pharmacorésistance, et promouvoir ainsi la lutte contre l'usage anarchique des médicaments à visée antipaludique.

### ➤ *Aux prescripteurs*

- Accentuer la prescription des combinaisons thérapeutiques efficaces tolérées et moins chères au profit des monothérapies chaque fois que les conditions le permettent.
- Préférer les associations sans artemisinine dès que les combinaisons thérapeutiques à base d'artemisinine ne sont pas disponibles.

## VIII Références

1. OMS. Comité d'expert du paludisme : vingtième rapport. 2000
2. Anonyme. *the 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 ;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 de médecine ; Bamako 2001. – 83p ; 01-M-121.*
5. WHO 1993. A global strategy for malaria control.
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 Publiqu* 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 de médecine, Bamako 1995 ; 71p.*
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 de médecine. Bamako, 1999. 87p, 99-M-62.*
10. POUDIUGOU B. Epidémiologie du paludisme grave au Mali : Intérêt des anticorps anti\_trap (thrombospondin related anonymous protein). *Thèse de médecine, Bamako, 1995 ; 92p, 95-M-28.*

- 
11. Anonyme. Annuaire système local d'information sanitaire 2002.
  12. DOUMBO. O, SANGARE.O, TOURE. Y. Paludisme dans le Sahel : exemple du Mali. *Mal. Trop. Transm. , Ed. , AUPELF- UREF.2002-2003*
  13. 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.*
  14. TEKETE M. sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine dans deux villages de la savane malienne: Kollé & Bancoumana. *Thèse de pharmacie, Bamako Mali 2001 ; 02-P-9.*
  15. KATILE A. Dynamique de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans un village à transmission saisonnière intense. *Thèse de médecine, Bamako 2003 ; 98p, 03-M-90.*
  16. 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., 69(5), 2003; pp. 558-563*  
*Copyright © 2003 by.*
  17. SOGOBA M. juin 1999. Paludisme : Epidémiologie, chloroquinorésistance, et Etude de la réinfection après traitement au FANSIDAR dans deux zones d'endémicité différente au Mali. *Thèse de médecine, Bamako 1999 ; 64p, 99- M-67.*
  18. DAOU M. 2001. Susceptibilité au paludisme dans des groupes ethniques vivant en sympathie au Mali : immunité humorale et types d'hémoglobinopathie. *Thèse de pharmacie, Bamako 2001 ; 57p, 01-P-47.*
  19. 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.*

**20.** DIOURTE 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; 60(3):475-8.

**21.** MARTIN DANIS, JEAN MOUCHET. PALUDISME, UREF. Edition Marketing (Ellipses) 1991.

**22.** Longworth D L. Drug-resistant malaria in childhood travelers. *Antimicrobial resistant in pediatrics* 1995; 42: 649-664.

**23.** BOUCHAUD O, LE BRAS J, REGNIERB, SAIMOT G, VILDE JL, YENI P. Paludisme : dans Médicaments anti-infectieux de Carbon C.1<sup>ère</sup> édition. Paris : Flammarion Medecine-Sciences, 1995; 506 p.

**24.** P AMBROISE-THOMAS. Traitement du paludisme : Prévenir les résistances par les associations d'antipaludiques. *Med Trop* 2000; 60: 219-222.

**25.** N J WHITE, P OLLIARO. Artemisinin and derivatives in the treatment of uncomplicated malaria. *Med Trop* 1998; 58:54S-56S.

**26.** Rapport d'une consultation technique de l'OMS, 4-5 Avril 2001 ? Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques

**27.** FOFANA M. Efficacité comparée de la chloroquine et des combinaisons thérapeutiques artesunate+chloroquine, amodiaquine+artesunate et artesunate+sulfadoxine-pyriméthamine dans le traitement du paludisme simple en zone d'endémie au Mali. *Thèse, Pharm, Bamako, 2003; 45.*

**28.** M ADJUIK, P AGNAMEY, A BABIKER, S BORRMANN, P BRASSEUR, M CISSE, F COBELENS, S DIALLO, J F FAUCHER, P GARNER, S GIKUNDA, P G KREMSNER, S KRISHNA, B LELL, M LOOLPAPIT, P-B MATSIEGUI, M A MISSINOU, J MWANZA, F NTOUMI, P OLLIARO, P OSIMBO, P REZBACH, E SOME, W R J TAYLOR. Essai randomisé multicentrique de la combinaison amodiaquine+artesunate comparé à l'amodiaquine chez les enfants en Afrique. *Lancet* 2002; 359:1365-72.

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

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

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

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

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

**36.** LOOAREESUWAN S. et al. Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *Am J Trop Med and Hyg* 1996; 54: 62-66.

**37.** LOOAREESUWAN S. et al. Efficacy and safety of atovaquone/proguanil compared with mefloquine treatment of acute Plasmodium falciparum malaria in Thailand. *Am J Trop Med and Hyg* 1999; 60: 526-532.

**38.** <http://www.esculape.com/medicament/coartem.html>

**39.** 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.

**40.** 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.

**41.** 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; 70(10):620-3

**42.** <http://www.biam2.org/www/sub3351.html>

**43.** <http://www.biam2.org/www/sub401.html>

**44.** SAGARA I, SANGARE D, DOLO G, GUINDO A, SISSOKO M, SOGOBA M, NIAMBELE MB, YALCOUE D, KASLOW DC, DICKO A, KLION AD, DIALLO D, MILLER LH, TOURE Y, DOUMBO O. A high malaria reinfection rate in children and young adults living under a low entomological inoculation rate in a periurban area of Bamako, Mali. *Am J Trop Med and Hyg* 2002; 66:310-3.

**45.** GENTILLINI M et al. Classification des splénomégalies (1986)

(Hackett1944). Edition 4, Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1986; 841p.

**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.** 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 artesunate+SP chez les enfants atteints d'accès palustre simple en Gambie. *Trop Med Int Health* 2001; 6: 92-8.

**49.** 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.

**50.** TRAORE A.A. Evaluation de l'efficacité de deux combinaisons à base d'artémisinine dans le traitement du paludisme simple : Co-arinat<sup>R</sup> vs Coartem<sup>R</sup> dans une zone périurbaine (Sotuba)

*Thèse de médecine 2005 ; Bamako 05 M216*

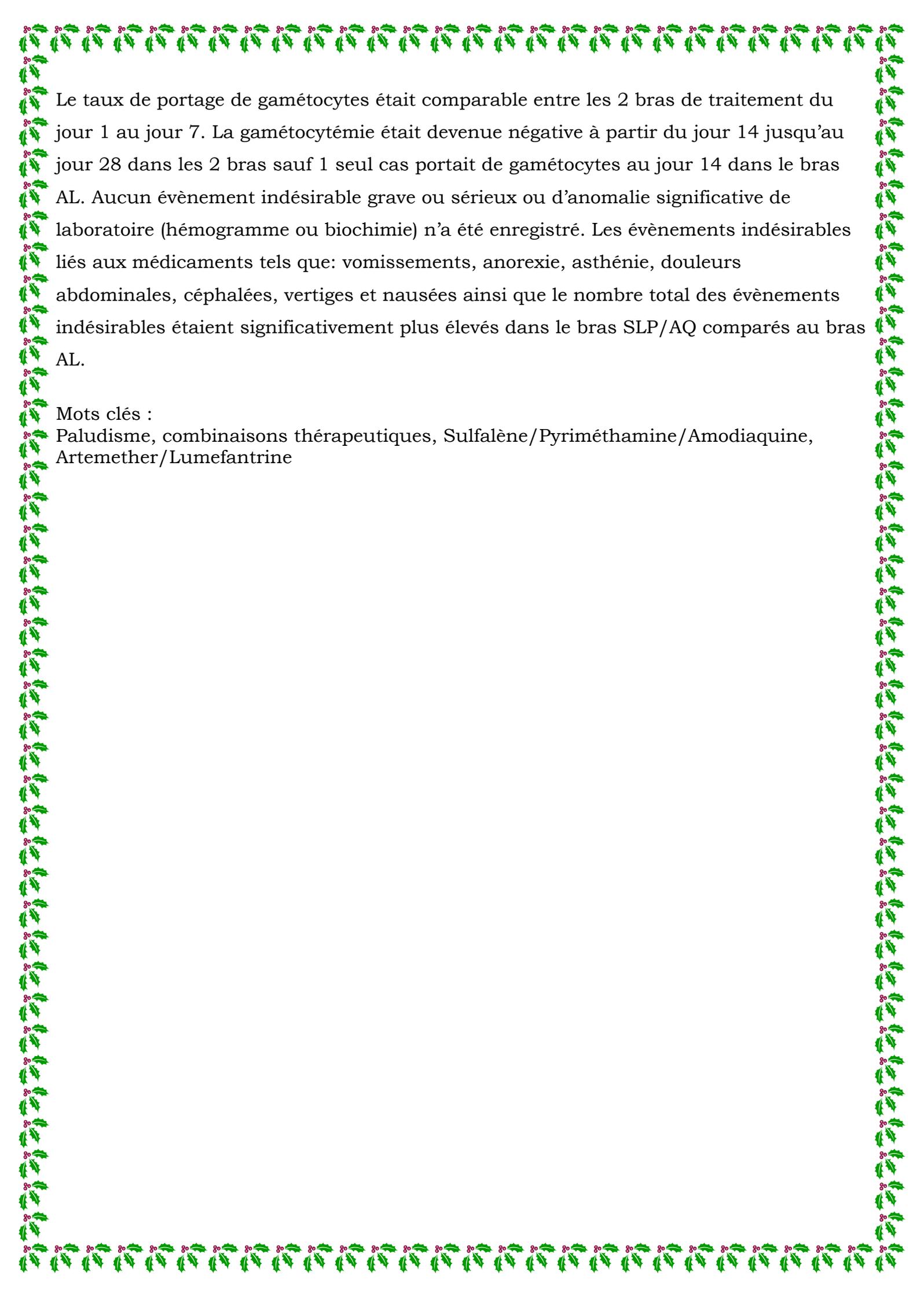
**51.** EMILIANA TJITRA, SRI SUPRIANTO, BART J CURRIE, PETER S MORRIS, JOCELYN R SAUNDERS, and NICHOLAS M ANSTEY. Therapy of uncomplicated falciparum malaria : a randomised trial comparing artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine versus sulfadoxine-pyrimethamine alone in Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med and Hyg* 2001; 65: 309-317.

# IX FICHE SIGNALITIQUE

Nom : Kanté  
Prénom : Ousmane  
Nationalité : Malienne  
Titre de la thèse : Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'association Sulfalène/pyriméthamine/Amodiaquine versus Artemether/ Lumefantrine dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* au Mali ( Sotuba, Kambila)  
Année universitaire : 2006-2007  
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'épidémiologie des affections parasitaires(DEAP)

## X Résumé

Nous avons mené une étude ouverte randomisée, qui comparait l'efficacité thérapeutique et la tolérance de deux combinaisons. Un total de 226 patients a été inclus, avec 113 dans chaque bras de traitement. Les caractéristiques de base étaient comparables dans les deux bras de traitement, à l'exception du taux de gamétocytes au jour 0 qui était légèrement plus élevé dans le bras de traitement Artemether/Lumefantrine (3,6% vs 10,6% respectivement ;  $p=0,04$ ). Le taux de guérison au jour 28 pour le Sulfalène/Pyriméthamine/Amodiaquine (SLP/AQ) était de 90,7% ( $n=108$ ) comparé à 83,5% ( $n=109$ ) pour l'Artemether/Lumefantrine (AL);  $p=0,11$ . Après ajustement des cas de réinfection, le taux de guérison au jour 28 était comparable entre les 2 bras (97,2% vs 98,2 respectivement;  $p=0,62$ ). Le taux de réinfection au jour 28 était plus faible dans le bras SLP/AQ comparé au bras AL (6,5% vs 14,7 respectivement;  $p=0,05$ ). La clairance thermique a été plus rapide au jour 1 dans le bras SLP/AQ comparé au bras AL (96,4% vs 88,5% respectivement;  $p=0,024$ ), alors que cette clairance thermique était presque totale au jour 2 dans les deux bras (1 seul cas avait de la fièvre au Jour 2 dans le bras SLP/AQ). La clairance parasitaire a été plus rapide aux jour 1 et 2 dans le bras AL comparé au bras SLP/AQ (54,5% et 97,3% vs. 4,5% et 50,9% respectivement;  $p<0,001$ ).



Le taux de portage de gamétocytes était comparable entre les 2 bras de traitement du jour 1 au jour 7. La gamétoctémie était devenue négative à partir du jour 14 jusqu'au jour 28 dans les 2 bras sauf 1 seul cas portait de gamétocytes au jour 14 dans le bras AL. Aucun évènement indésirable grave ou sérieux ou d'anomalie significative de laboratoire (hémogramme ou biochimie) n'a été enregistré. Les évènements indésirables liés aux médicaments tels que: vomissements, anorexie, asthénie, douleurs abdominales, céphalées, vertiges et nausées ainsi que le nombre total des évènements indésirables étaient significativement plus élevés dans le bras SLP/AQ comparés au bras AL.

Mots clés :

Paludisme, combinaisons thérapeutiques, Sulfalène/Pyriméthamine/Amodiaquine, Artemether/Lumefantrine

## **XI Annexe :**

### **Posologie de CoArtem® (Artemether plus Lumefantrine) 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'artesunate (demi comprimé) + 76,5mg d'Amodiaquine (demi comprimé) par jour pendant trois jours
- 1 an à 7 ans (10 à 20kg) : 50mg d'artesunate (1 comprimé) + 153mg d'Amodiaquine (1 comprimé) par jour pendant trois jours
- 7 ans à 13 ans (21 à 40kg) : 100mg d'artesunate (2 comprimés) + 356mg d'Amodiaquine (2 comprimés) par jour pendant trois jours
- 13ans ; > 40kg : 200 mg d'artesunate (4 comprimés) + 612 mg d'Amodiaquine (4 comprimés) par jour pendant trois jours.

## 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.