

DIRECTION NATIONALE DES
ENSEIGNEMENTS SUPERIEUR SECONDAIRE
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE BAMAKO

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

Année 2008-2009

Un Peuple - Un But - Une Foi



Thèse n°.....

Thèse

**Combinaisons thérapeutiques à base
d'artémisinine *versus* Amodiaquine+
Sulfadoxine Pyriméthamine dans le
traitement de l'accès palustre simple à
Faladié (Cercle de Kati)**

*Présentée et soutenue publiquement le 31-Janvier- 2009 devant la Faculté de
Médecine,
de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali.*

Par :
M^r. Younoussou Koné
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président : Pr Dapa Aly Diallo
Membres : Dr Abdoulaye Djimdé
Dr Boubacar Traoré
Co-directeur de Thèse: Dr Kassoum Kayentao
Directeur de Thèse : Pr Ogobara K Doumbo

Toute ma gratitude :

A mon père: Mr Moussa Koné : Tes encouragements, ton soutien moral et matériel, ta patience et ton optimisme m'ont marqué. Des qualités qui ont fait de toi un père exemplaire. Ce travail est le modeste témoignage de toute mon affection et mon profond respect. Que Dieu te garde parmi nous le plus longtemps que possible. Amen.

A mes mères: Haby Bamba, Sitan Koné : Mères irréprochables vos bénédictions du petit matin nous ont toujours accompagnés. Vous avez été l'artisan du bonheur et de l'unité de la famille. Que dieu vous garde longtemps auprès de nous.

A Ma tante : Afouchata Koné pour sa présence constante à mes cotés dans l'accomplissement de cette noble mission.

A mes oncles : Mr Fousseni Kone ; Dr Diakalia Bamba, Mr Youssouf Bamba, Mr Siaka Bamba, Mr Oumar Diarra pour avoir accepté d'assumer leurs responsabilités et de n'avoir ménagé aucun effort pour me trouver un séjour meilleur à Bamako.

Remerciements :

Au Bon Dieu : pour m’ avoir donné la chance et le courage pour réaliser ce travail.

Au Prophète Mohamed

Paix et bénédictions de Dieu sur Lui

A mes frères et sœurs : Que Dieu nous donne longue vie.

A toutes les familles : Koné à Bamako et Bougoula Hameau, Diarra à Lobougoula ; Gonsogo à Blendio. Ce travail est le votre.

A tous mes collègues du D.E.A.P à Faladiè : Dr Oumar Yattara, Dr Etienne Guirou, Dr Hamidou Traoré, Dr Hamidou Niangaly ; Nous avons relevé ce défi, tous unis comme un seul corps, dans un esprit d’équipe, pour un but. Merci pour cette exemplarité.

A l’ensemble du personnel du D.E.A.P : Merci infiniment.

A tous mes collègues, et Camarades : Dr Bassirou Diarra, Dr Abdourhamane Sall, Dr Nouhoum H Bocoum, Dr Kalirou Traoré, Dr Boubacar Issa Niare, Dr Antoine Darra, Mr Alassane Koné, Dr Siaka Diarra, Dr Abdoulaye Coulibaly, Dr Ousmane Samake, Dr Yacouba Lassina Samake, Mr Abdrahamane Traoré, Dr Oumou Konate, Dr Souleymane Dama, Dr Siaka Diarra, Dr Bakari Coulibaly, Dr Moussa Djimdé, Mr Seydou Dia, Mr Soumaila Bamba, Mr Issa Diamouténé Mr Souleymane Daniogo, Mr Souleymane Sanogo, Mlle Awa Coulibaly, Mlle Nieba Diallo, , Mr Abdrahamane Bathily, Mr Sory Traoré, Mr Abdoul Karim Sangaré, .

A tous mes Amis et Complices : Recevez ici, toute ma reconnaissance

Aux personnels du dispensaire de Faladié: Dr Emmanuel H Dakono, aux sœurs et à toutes les autres infirmières. Votre disponibilité et votre collaboration ont rendu possible ce travail. Trouvez ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre amitié.

A nos guides et aux autorités sanitaires traditionnelles, communales et à toute la population de Faladié : Merci pour votre collaboration et votre confiance.

Aux Dr Doumbo Safiatou, Dr Bakary Fofana, Dr Ahmed Ouattara, Dr Rénion Saye: Merci.

A tout le personnel de la Faculté de Médecine Pharmacie et d'Odontostomatologie pour leur disponibilité.

A tous mes Maîtres de l'unité Paludisme et Grossesse: Dr Boubacar Traoré, Dr Kassoum Kayentao, Dr Doumbo Safiatou Niaré, Dr Doumtabe Didier, Dr Ongoiba Aissata Ongoiba, Mr Mamadou Ba pour votre disponibilité, votre esprit d'équipe votre rigueur et votre souci d'un travail bien fait. Nous garderons à l'esprit les enseignements, les conseils et les encouragements que nous avons reçu de vous. Retrouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Remerciements aux Membres du Jury :

A Notre Maître et Président du Jury :

Pr Dapa Aly Diallo

Professeur titulaire d'hématologie à la Faculté de Médecine Pharmacie et d'Odontostomatologie, chef de service d'Hématologie-Oncologie médicale du CHU Point G, chef du laboratoire d'hématologie de la Faculté de Médecine Pharmacie et d'Odontostomatologie.

C'est un grand plaisir que vous nous faite en acceptant de présider ce jury

Nous avons admiré vos immenses qualités humaines, scientifiques et pédagogiques.

Votre simplicité, votre disponibilité constante, votre rigueur font de vous un professeur admiré de tous.

Trouvez ici cher maître, l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Juge :
Docteur Abdoulaye Djimde

Pharmacien et *Ph. D* en microbiologie et immunologie

Chercheur au DEAP de la Faculté de Médecine Pharmacie et
d'Odontostomatologie du Mali.

Chef du laboratoire de l'unité d'Epidémiologie Moléculaire et de
Chimiorésistance du MRTC du DEAP de la Faculté de Médecine Pharmacie et
d'Odontostomatologies (FMPOS).

Nous avons apprécié la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Cela témoigne de votre disponibilité et de votre souci pour la formation des jeunes. Nous avons pu apprécier vos qualités humaine et scientifique tout au long de notre séjour au DEAP. Permettez nous cher maître de vous exprimer toute notre gratitude et notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Co-directeur de thèse :

Dr Kassoum Kayentao

**Titulaire d'un Doctorat en Médecine, d'un Master en santé Publique,
spécialiste en bio statistique.**

Nous avons admiré vos qualités scientifiques et humaines tout au long de cette thèse. Votre assistance dans toutes les étapes de la réalisation de ce travail relève votre bonté et votre amour pour le travail bien fait.

Recevez ici toute notre gratitude et notre attachement.

A notre Maître et Juge :

Dr Boubacar Traoré:

Docteur en Pharmacie et *Ph. D* en Immunologie parasitaire.

Maître assistant de parasitologie-mycologie au DEAP de la Faculté de Médecine Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali.

Chef du laboratoire de l'unité Paludisme et grossesse.

Permettez nous de vous remercier, cher maître, de la confiance que vous avez placée en nous, en nous acceptant à vos côtés. Nous avons pu apprécier vos qualités humaines et votre rigueur au travail; recevez ici l'expression de notre profonde gratitude et notre profond attachement.

A notre Maître et Directeur de Thèse :

Professeur Ogobara K Dombo

Professeur titulaire de parasitologie-mycologie de la faculté de Médecine Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali.

Membre de l'Académie Nationale de Médecine de France

Chef du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires.

Honorable maître, votre souci pour la formation de vos élèves, votre immense pédagogie et votre humanisme font de vous un professeur envié et aimé de tous vos élèves. Votre rigueur scientifique, votre esprit d'équipe et vos qualités d'homme dévoués à la cause de la recherche scientifique font de vous une référence pour les chercheurs de ce pays.

C'est une fierté pour nous d'avoir été à votre école et un honneur de vous avoir comme directeur de thèse.

SOMMAIRE DES MATIERES:

INTRODUCTION

GENERALITES

METHODOLOGIE

RESULTATS

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Table des matières :

Introduction :

1-Historique-----	1
2-Problématique du paludisme-----	2
Généralités -----	3
1- Profils épidémiologiques du paludisme-----	6
2- Chaîne épidémiologique-----	8
2-1 Agents pathogènes et vecteurs-----	8
2-2 Cycle biologique du plasmodium -----	9
Schizogonie intra hépatique -----	9
Schizogonie intra-érythrocytaire-----	10
La sporogonie -----	11
3- Immunité antipalustre-----	11
4- Physiopathologie -----	12
5- Rappel sur la symptomatologie du paludisme -----	13
L'accès palustre à fièvre périodique-----	12
Accès pernicleux ou neuropaludisme -----	13
Fièvre bilieuse hémoglobinurique -----	13
6- Les antipaludiques : Définition -----	15
6-1 Schizontocides érythrocytaires-----	15
a)Les amino-4-quinoléines-----	15
b) Les amino-alcools:-----	16
c) Antifolates-----	17
d) Les antibiotiques-----	18
e) Les aril- amino-alcools -----	18
6-2 Schizontocides hépatiques-----	19
6-3 Les gametocytocides -----	19

6-4 Les sporonticides -----	19
7 Mécanisme d'action et effets secondaires des produits de l'étude-----	19
7-1 Amodiaquine -----	19
7-2 La sulfadoxine-pyriméthamine-----	20
7-3 Artésunate -----	21
8 Chimiorésistance -----	21
9 Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques-----	22
Combinaisons sans artemisinine-----	23
Combinaisons à base d'artemisinine-----	23
Justification -----	25
Objectifs	
1-Objectif Général -----	25
2-Objectifs spécifiques -----	25
Méthodologie de travail	
1-Lieu d'étude -----	28
1-1 -Limites géographiques de la commune rurale de N'TJIBA -----	29
1-2-Situation géographique du village de Faladié -----	29
1-3- Climat et végétation -----	29
1-4- Population -----	30
1-5- Infrastructures socio sanitaires-----	30
2-Type d'étude -----	31
3- Période d'étude-----	31
4-Population d'étude -----	31
4-1 Critères d'inclusion -----	31
4-2 Critères de non inclusion -----	32
4-3 Randomisation -----	32
4-4 Echantillonnage -----	32
5- Les variables-----	33
5-1. Variables cliniques -----	33

5-2. Variables biologiques-----	33
6. Les techniques de mesure des variables -----	33
6-1-. Examen clinique -----	33
6-2. Examens para cliniques -----	34
a) Goutte épaisse-----	34
b) Dosage du taux d'hémoglobine et réalisation des confettis-----	35
7- Personnels et tâches-----	37
8- Déroulement pratique de l'étude -----	38
8-1 Préalables -----	38
8-2 Calendrier -----	38
8-3 Traitement et suivi des enfants -----	39
9- Critères de jugement et d'efficacité thérapeutique -----	39
9-1 Guérison clinique et parasitologique -----	39
9-2 Détermination des cas de réinfections versus recrudescences.....	40
9-3 Autres critères d'évaluation dans les trois bras de traitement -----	40
10- Considérations éthiques-----	41
11- Contrôle de qualité -----	41
12- Saisie et Analyse des données -----	41
Résultats	
Figure 1 Itinéraire des patients de l'inclusion à la fin du suivi -----	42
Tableau-1 : Caractéristiques de base à l'inclusion-----	44
Tableau-2 : Répartition des sujets inclus selon les réponses parasitocliniques dans les différents bras de traitement à J14 -----	45
Tableau 3 : Répartition des réponses parasitocliniques dans les trois groupes de traitement à J28 avant correction moléculaire -----	46
Tableau-4 : Répartition des sujets inclus selon les réponses parasitocliniques dans les différents bras de traitement à J28 après correction moléculaire. -----	47
Figure 2: Clairance parasitaire dans les trois groupes de traitement -----	48

Figure-3: Clairance thermique dans les trois groupes de traitement de J0 à J28--	49
Figure 4 : Evolution de la gamétocytémie dans les trois groupes de traitement de J0 à J28-----	50
Figure 5 : Evolution de la splénomégalie dans les trois groupes de traitement J0 à J28 -----	51
Figure 6: Evolution de l'anémie dans les trois groupes de traitement de J0 à J28-----	52
Figure-7: Gain en taux d'hémoglobine dans les trois groupes de traitement de J0 à J28-----	53
Tableau 5 : Distribution des événements adverses dans les trois groupes de traitement -----	54
Commentaires et discussion	
1 Méthodologie -----	55
2 Résultats-----	55
2-1 Réponses parasito-cliniques -----	55
2-2 Clairance parasitaire -----	56
2-3 Clairance de la fièvre -----	57
2-4-Gamétocytémie -----	58
2-5 Splénomégalie -----	58
2-6 Anémie -----	59
2-7 Effets indésirables-----	59
Conclusion -----	60
Recommandations -----	61
Résumé -----	62
Summary -----	63
Références -----	64

LISTE DES ABREVIATIONS :

Amp: ampoule

SP: Sulfadoxine pyriméthamine

AQ: Amodiaquine

AS: Artésunate

DDT: Dichloro-diphényl-trichloroéthane

OMS : Organisation mondial de la santé

WHO: Word Health Organization

J-C: Jesus Christ

P. malariae: : *Plasmodium malariae*

P.falciparum : *Plasmodium falciparum*

P. ovale: *Plasmodium ovale*

P. vivax: *Plasmodium vivax*

\$ US: Dollars Américain

FCFA: Franc Communauté financière d’Afrique

Mm : Millimètre

Mg : Milligramme

Kg : Kilogramme

DHPS : Dihydroptéroate synthétase

DHFR: Dihydrofolate réductase

Km: Kilomètre

DEAP: Département d’Epidémiologie des Affections Parasitaires

µl : Microlitre

PCR : Polymérase Chaîne Réaction.

PH : Potentiel d’Hydrogène

FMPOS : Faculté de médecine Pharmacie et d’Odontostomatologie

PNLP : Programme National de lutte contre le Paludisme

ETP : Echec thérapeutique précoce

ETT : Echec thérapeutique tardif

E CT : Echech clinique tardif

EPT : Echech parasitologique tardif

RCPA : Réponse clinique et parasitologique adéquate

TNF α : Tumor necrosis factor alpha.

INF γ : Interféron Gamma.

1-Historique :

Le paludisme (du latin palus : marais) ou malaria (en italien : mauvais air) est une maladie parasitaire endémo-épidémique provoquée par un protozoaire du genre Plasmodium.

Le paludisme est l'une des plus vieilles maladies de l'homme dont les manifestations cliniques sont décrites par les premières civilisations. Au 5^{ème} siècle avant J-C, Hippocrate décrit les fièvres tierces et quartes. Les médecins de l'Inde décrivent les fièvres intermittentes épidémiques ou endémiques. Les Egyptiens remarquent l'association entre épidémies de fièvres et perturbations météorologiques entraînant pluies et inondations. C'est ainsi que l'histoire du paludisme verra son parcours jalonné de dates, d'hommes et de découvertes de médicaments :

- En 1630, découverte du quinquina, connu des indiens du Pérou certainement depuis plusieurs siècles servant à traiter les fièvres.
- En 1820, PELLETIER et CAVENTOU extraient la quinine du quinquina et son utilisation codifiée (posologie) par MAILLOT en Algérie en 1834
- 1880 : LOUIS ALPHONSE LAVERAN découvre le plasmodium du paludisme.
- 1885 : MARCHIAFAVA et CELLI décrivent les trois premières espèces d'hématozoaires. *Plasmodium vivax* découvert par GRASSI et FELETITTI en 1890.
- 1897 : ROSS, médecin de l'armée des Indes, met en évidence le parasite à l'intérieur de l'estomac de l'anophèle femelle et déclare qu'un moustique est le vecteur du paludisme. A la même année WELCH découvre *Plasmodium falciparum*.
- 1922 : STEPHENS décrit *Plasmodium ovale*.
- 1930-1945: Découverte des antipaludiques de synthèse (amino-4-quinoléines)

- 1948 : SHORT et GARNHAM décrivent le stade hépatocytaire du parasite : Hipnozoïte de *P. vivax*
- 1960 : Les premiers cas de chimiorésistance du plasmodium aux amino-4-quinoléines furent découverts en Colombie, puis en Asie du sud-est.
- 1976 : TRAGER et JENSEN réussissent la culture continue in vitro de *P. falciparum*.
- 1978-1980 : Apparition de la chimiorésistance de *P. falciparum* en Afrique de l'Est.

La relation "fièvre-marais" utilisé par ALPHONSE LAVERAN donne naissance au terme francophone de paludisme en 1893. Cette fièvre des marais aura un impact néfaste sur l'histoire du développement économique et social de certains peuples et de certaines régions du monde. En Afrique, en Asie comme en Amérique, les explorateurs, les missionnaires ont payé un lourd tribut à la malaria.

- En 1898 GIOVANNI BATISTA GRASSI et AMICO BIGNAMIE établissent le cycle complet du parasite chez l'anophèle femelle en Italie. A la même année William GEORGE Mac Callum va non seulement montrer la différence entre les formes sexuées et les formes asexuées de *P.falciparum* au stade sanguin de leur développement mais également examiner la fécondation qui sera à l'origine d'un "ookinete"(1)
- En 1948 Shortt et Garnham mettrons en évidence le développement pré érythrocytaire du plasmodium chez l'homme (2).
- Encore en 1935, la quinine était utilisée comme thérapeutique du paludisme. Les difficultés d'approvisionnement en écorce de quinquina liées aux guerres vont faire naître la recherche thérapeutique entre 1930 et 1960. Sont ainsi synthétisés, la pamaquine (Schuleman), la quinacrine (Mausse et Mietsh), la choroquine aux Etats Unis en 1943 (Anderdag) l'amodiaquine, la primaquine (Burckhalter), les sulfamides, la pyriméthamine, chlorproguanil et la proguanil (3).

Le Dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT) fut utilisé comme insecticide en 1939 par Paul-MULLER (4) donnant l'espoir d'une éradication du paludisme.

En 1967 l'induction d'une immunité protectrice, chez l'homme à partir de l'injection de sporozoïtes irradiés fut obtenue (5).

2-Problématique :

Problème majeur de santé publique le paludisme est une érythrocytopathie parasitaire souvent fébrile, et hémolysante due à la présence et au développement dans l'organisme humain d'un hématozoaire du genre plasmodium transmis par la piqûre infectante d'un moustique hématophage : l'anophèle femelle.

Quatre espèces infestent l'Homme ; *P.falciparum*, *P.malariae*, *P.ovalae* et *P.vivax*.

Parmi les quatre espèces, *P.falciparum* reste le plus redoutable, responsable de la quasi-totalité de la mortalité liée au paludisme.

Maladie parasitaire dont l'histoire se confond avec celle de l'humanité, le paludisme continue d'être de nos jours l'une des affections les plus cruelles pour l'humanité.

C'est près de 3.3 milliards de personnes qui sont exposées aux risques liés au paludisme à travers le monde, 247 millions de cas cliniques surviennent chaque année et près de un millions de personnes en décèdent (6).

En 1992 à Amsterdam, l'OMS déclarait que le paludisme est une menace majeure pour la santé et un obstacle dans la voie du développement économique des individus, des communautés et des nations (7).

L'Afrique et principalement l'Afrique au sud du Sahara paye le plus lourd tribut. En effet près de 90% des cas et la plupart des décès dus au paludisme sont enregistrés dans les pays d'Afrique tropicale (6).

Dans cette partie du monde où sévit surtout *P.falciparum*, le paludisme est responsable d'environ 10% des hospitalisations, 20 à 30% des consultations ambulatoires. Le paludisme est l'une des principales causes de mortalité infantile dans les régions d'Afrique tropicale où il tue un enfant sur 20 avant l'âge de 5 ans. Il provoque l'anémie chez les femmes enceintes et accroît la vulnérabilité à d'autres maladies (7). En milieu rural, la plupart des enfants atteints de neuropaludisme décèdent avant leur admission à l'hôpital (7). Parmi les enfants admis à l'hôpital, 50 à 75% décèdent lors des premières heures qui suivent l'admission quelque soit le traitement entrepris (8).

S'il est vrai que le paludisme tue, il est aussi un énorme fardeau pour l'économie de nos états. En santé publique, il constitue 40% des dépenses de nos pays, c'est l'une des principales causes d'absentéisme scolaire, c'est aussi l'une des maladies les plus courantes parmi les jeunes adultes africains, qu'il frappe surtout en pleine saison des travaux agricoles. Les dépenses directes et indirectes dues au paludisme se sont élevées à 800 millions de \$ US en 1987 et à plus de 2 milliards de \$ US en 1997. (9)

Il apparaît dans la déclaration d'Abuja (2000) que le paludisme retarde le taux annuel de croissance économique des pays africains de 13% par an, entraînant ainsi une baisse de 37% du produit national brut en deçà du niveau probable en cas d'absence du paludisme et qu'une famille vivant en zone endémique peut dépenser jusqu'à 25% de son revenu annuel pour la prévention ou des traitements antipaludiques. (10)

Au Mali, le paludisme est la première cause de morbidité (15,6%) et de mortalité (13%) dans la population générale et 33% des motifs de consultation (11); il occupe la troisième place des affections fébriles avec 12.8% et responsable de 3.7% des hospitalisations dans les services de Médecine interne de l'hôpital du Point G (12).

Il touche surtout les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes.

C'est la première cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans, première cause de convulsions fébriles avec 49.07% des cas **(11)**. Les pertes économiques engendrées par cette maladie sont énormes :

-Des centaines de milliers de journées de travail perdues et d'absentéisme scolaire ; en 1968 il a été enregistré 680 000 cas de paludisme au Mali dont 230 000 concernaient des adultes et pour la majorité de ceux-ci la maladie a entraîné approximativement 6 jours d'incapacité ce qui fait un total d'environ 1 380 000 journées **(7)**.

-Coût économique de la prise en charge des cas : le coût moyen direct par cas grave de paludisme est estimé à 21 049 Francs CFA **(13)**.

-Coût de la prévention : Surtout celle de la lutte antivectorielle.

-Coût de la recherche sur le paludisme.

-Le nombre potentiel d'années de vie perdue liée au paludisme.

Les efforts et espoirs suscités par les stratégies de lutte contre le paludisme ont été vains par le développement et la diffusion de la résistance des anophèles aux insecticides et du plasmodium aux médicaments.

Des études au Sénégal ont établi la relation entre l'augmentation de la prévalence de la résistance à la chloroquine et l'accroissement de la morbidité et de la mortalité liées au paludisme **(14)**. Au Mali, plusieurs études ont montré une élévation croissante de la chloroquinorésistance **(15, 16, 17, 18)**; La sulfadoxine pyriméthamine utilisée comme médicament de deuxième ligne après la chloroquine, fait l'objet de résistance dans certaines zones d'endémie palustre **(16, 18, 19)**. Face à l'accroissement de la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques usuels, l'OMS recommande les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine **(20)**. Parmi les dérivés de l'artémisinine : l'artésunate (AS), l'arthémeter, la dihydroartémisinine préparés à partir des feuilles d'une plante, *Artemisia annua* connue en Chine pour ses propriétés

antipyrétiques**(21)**. Leur usage est associé à une diminution du portage des gamétocytes. Cependant, pour les protéger du phénomène de résistance et pour leur conférer une plus grande efficacité, leur combinaison à d'autres molécules à demi-vie plus longue s'avère être une meilleure stratégie.

Une étude menée en Gambie a mis en évidence l'efficacité et la bonne tolérance de l'association AS+SP **(22)**. D'autres études au Mali ont trouvé respectivement une clairance parasitologique de 100% à J14 **(23)**; une réponse clinique et parasitologique de 100% à J14 et 100% à J28 après correction moléculaire sur le même bras **(24)**.

Une étude multicentrique menée au Gabon, au Kenya, et au Sénégal a montré une bonne tolérance de l'association AS+AQ. Une plus grande efficacité de cette association par rapport à la monothérapie avec l'amodiaquine a été également observé **(25)**.

L'association arthémeter-luméfantrine (AL) expérimentée depuis 1997 a montré son efficacité par des taux de guérison de 87 à 97% **(18)**. A Sotuba au Mali, la combinaison a donné une réponse clinique et parasitologique de 100% à J14 et 99% à J28 **(26)**.

Une étude menée à Bancoumana a également témoigné de l'efficacité des associations AS+CQ, AS+SP et AS+AQ avec respectivement 90,9%,100%, 100% de réponse clinique et parasitologique à J14 **(24)**.

Des études menées en Ouganda 2004, 2005 et en Tanzanie en 2005 **(14, 28, 29)** ont montré que la combinaison AQ+SP était aussi efficace que les combinaisons à base d'artémisinine sur l'ensemble des sites. Cette combinaison était supérieure à l'association AS+AQ dans les zones de forte transmission **(30)**.

C'est dans ce cadre global que s'inscrit notre étude dont le but est d'évaluer l'efficacité de trois schémas de combinaison thérapeutique (AS+AQ, AS+SP, AQ+SP) dans une zone d'endémie palustre de l'Afrique de l'ouest.

1 Profil épidémiologique du paludisme :

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de pauvreté du monde, mais l'impact de la maladie en terme de santé publique (mortalité, morbidité et impact socio-économique) varie considérablement d'une région à l'autre.

Cette hétérogénéité du paludisme a très tôt imposé la nécessité d'une classification des zones où sévit la maladie en fonction du climat et de la végétation (Macdonald 1957) ou suivant la prévalence des splénomégalies chez les enfants de moins de 9 ans ; quatre niveaux d'endémicité furent ainsi déterminés ;

- ▶ Niveau hypo-endémique, moins de 25% de splénomégalies ;
- ▶ Niveau méso-endémique, de 25 à 50% de splénomégalies ;
- ▶ Niveau hyper endémique, de 50 à 75% de splénomégalies ;
- ▶ Niveau holo-endémique avec plus de 75%.

Cette classification fut adoptée par la conférence sur le paludisme de l'OMS en Afrique équatoriale en 1951 pour caractériser les diverses situations en Afrique tropicale.

Mais cette stratification seule ne rend pas compte de l'impact du paludisme en terme de santé publique ni de ses caractéristiques épidémiologiques ; d'autres facteurs entraînent des modifications locales à l'intérieur des strates ; il s'agit de :

-la présence de rivière ou de lacs, des barrages et des périmètres d'irrigation qui allongent la période de transmission pendant la saison sèche.

-l'urbanisation qui diminue la superficie des aires propices aux gîtes d'anophèles et pollue les eaux de surface les rendant impropres au développement de ces moustiques ; l'intensité de la transmission décroît de la périphérie au centre des villes.

Au Mali, on distingue 5 faciès épidémiologiques **(31)**.

▶ Zone de transmission saisonnière longue: (>6mois : Mai-novembre avec 1500 mm d'eau par an ; un portage parasitaire chez les enfants de moins de 5 ans avec un indice plasmodique à 80-85% et une prémunition, le paludisme y est holo-endémique).

▶ Zone de transmission saisonnière courte (3 mois : Sahel avec 200-800mm d'eau /an). Les enfants de 6 mois à 9 ans y sont plus affectés par la maladie. Le paludisme y est hyper endémique avec un indice plasmodique variant entre 50 et 75%.

▶ Zone subsaharienne : hypo endémique : 200mm d'eau /an le paludisme peut se manifester de façon épidémique l'indice plasmodique est inférieur à 5%.

▶ Zone urbaine (pollution des gîtes) : hypo endémique, l'indice plasmodique est inférieur à 10%.

▶ Zone de transmission bi modale ou plurimodale : c'est le delta intérieur du Niger et les zones de retenues d'eau et de riziculture (barrages), l'indice plasmodique est inférieur à 40%.

2 Chaîne épidémiologique :

2-1 Agents pathogènes et vecteurs :

Quatre espèces plasmodiales sont inféodées à l'homme. Il s'agit de :

☞ *Plasmodium falciparum*: Responsable de la quasi-totalité des décès dus au paludisme. Il représente 85-90% de la formule parasitaire au Mali.

☞ *Plasmodium malariae* : représente 10-14%

☞ *Plasmodium ovale* : avec moins de 1% **(32)**

☞ *Plasmodium vivax* : dont la présence a été confirmée au nord du Mali en 1988 dans nos populations blanches.

Le plasmodium est un sporozoaire apicomplexa ayant deux types de multiplication:

- une multiplication sexuée (sporogonie) chez le moustique ;
- une multiplication asexuée (schizogonie) chez l'homme.

La transmission du paludisme se fait par la piqûre infectante de l'anophèle femelle. Au Mali, ce sont les membres du complexe *Anopheles gambiae sl* et *Anopheles funestus* qui transmettent le paludisme entre 18 heures et 6 heures (33). Leur durée de vie moyenne est de 1 mois.

2-2 Cycle biologique du plasmodium :

Le cycle évolutif des espèces plasmodiales humaines se déroule chez le moustique et l'Homme. Le moustique du genre *Anophèles* est l'hôte définitif où s'effectue la multiplication sexuée ou sporogonie et chez l'homme se déroule le cycle asexué ou schizogonie. Cette dernière comprend 2 étapes. La schizogonie intra hépatique et la schizogonie intra érythrocytaire.

Au cours de la piqûre, l'anophèle injecte avec sa salive des sporozoïtes dans un vaisseau sanguin, ces sporozoïtes transitent dans la circulation avant d'atteindre le foie en 30-60 minutes pour un nombre d'entre eux, un grand nombre étant détruit dans différents tissus de l'organisme. Dès que la barrière formée des cellules de kupffer est franchie, le cycle intra hépatique commence.

Schizogonie intra hépatique :

Dans l'hépatocyte le développement et la multiplication des sporozoïtes repoussent en périphérie le noyau de la cellule formant une masse multinuclée appelée corps bleu. L'éclatement du corps bleu libère de nombreux mérozoïtes qui passent dans la circulation sanguine. Cette période correspond à la phase d'incubation du paludisme.

Schizogonie intra érythrocytaire :

Les mérozoïtes présentent une affinité pour tous les globules rouges quelque soit leur stade, ainsi chaque mérozoïte pénètre par endocytose dans une hématie et s'y transforme en trophozoïte.

Le trophozoïte se développe, grossit, son noyau se divise, il en résulte un schizonte qui se charge de pigment malarique ou mérozoïne. La multiplication des noyaux se fait en 8 à 24 heures selon les espèces et chaque division s'entoure d'une plage cytoplasmique formant ainsi un schizonte mûr ou corps en rosace. Parallèlement l'hémoglobine se dégrade.

Le corps en rosace dilaté et mûr éclate, cet éclatement contemporain de l'accès palustre libère des mérozoïtes qui vont infester des hématies saines et effectuer de nouveaux cycles schizogoniques érythrocytaires. Cette phase asexuée sanguine peut être soit évolutive du fait d'un inoculum parasitaire abondant soit résolutive par l'intervention de mécanismes immuns

L'apparition de la symptomatologie est variable d'un sujet à l'autre mais pour un individu donné il est fonction du nombre d'hématies parasitées. La lyse périodique des globules rouges, la libération des mérozoïtes et des déchets toxiques avec phénomènes immunologiques sont à l'origine de la symptomatologie palustre.

Par ailleurs chaque cycle érythrocytaire dure 48 heures pour *P. vivax*, *P. ovalae*, *P. falciparum* et 72 heures pour *P. malariae*

Après plusieurs cycles schizogoniques apparaissent dans les hématies des éléments à potentiel sexuel, les gamétocytes mâles et femelles indispensables à la poursuite du cycle.

La sporogonie :

En prenant son repas sanguin sur un sujet impaludé, l'anophèle femelle absorbe des trophozoïtes, des schizontes, des gamétocytes. Les éléments asexués sont digérés et seuls les gamétocytes ingérés assurent la poursuite du cycle. Dans l'estomac du moustique le gamétocyte mâle et femelle se transforment en gamète mâle et en gamète femelle. La fécondation du gamète femelle donne un œuf mobile l'ookinète qui traverse la paroi de l'estomac de l'anophèle et se fixe au niveau de sa face externe formant l'oocyste dans le quel s'individualisent les sporozoïtes; libérés par l'éclatement de l'oocyste ces derniers gagnent avec prédilection les glandes salivaires de l'anophèle qui devient alors infectieux et le reste pendant environ un mois.

La durée du cycle sporogonique varie de 10 à 40 jours selon la température et l'espèce plasmodiale.

3 Immunité antipalustre :

Face à l'infestation palustre l'organisme humain peut opposer différentes résistances.

L'immunité acquise au paludisme résulte d'un processus lent et progressif. Elle est incomplète de type non stérilisant et disparaît rapidement ; c'est la prémunition.

L'immunité passive materno-transmise ; c'est la transmission in utero des immunoglobulines G de la mère prémunie à son enfant le protégeant pendant les 6 premiers mois de la vie.

L'immunité innée contre le paludisme est exceptionnelle elle s'observe dans certaines hémoglobinopathies telle que la drépanocytose, la thalassémie le déficit en G6PD, dans ces cas il y a une inhibition de la pénétration ou du développement des parasites à l'intérieur des hématies

Le cas du groupe Duffy, les sujets ne présentant pas d'antigènes Duffy sur leurs hématies sont naturellement résistants à l'infection par *P. vivax*.

4 Physiopathologie :

Accès palustre simple :

Lors de l'éclatement des hématies parasitées, les pigments malariques appelés hémozoïnes sont libérés. Ils agissent sur le centre bulbaire de la thermorégulation provoquant ainsi la fièvre quand la parasitémie atteint un certain seuil.

Lorsque chez le malade les cycles endo-érythrocytaires du 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 des phagocytes mononuclés (monocyte, macrophage) chargé de débarrasser l'organisme aussi bien des pigments malariques que des débris érythrocytaires. L'anémie est causée par la lyse des globules rouges parasités, par la lyse des globules rouges non parasités après formation d'un complexe humun et par l'inhibition de l'érythropoïèse.

Neuropaludisme:

La séquestration des formes matures de *Plasmodium falciparum* au niveau du cerveau et d'autres organes nobles tel que le cœur, les poumons, les reins, la rate et le placenta **(34)** chez la femme enceinte, explique en parti la gravité du paludisme. Ce phénomène est appelé la cytoadhérence.

Cette séquestration implique les ligands parasitaires dont la plus caractéristique est le PfEMP1 (*Plasmodium falciparum* érythrocyte membrane protéine1). Les gènes qui codent pour cette protéine sont responsables de la variation antigénique (gènes var). Il existe de nombreux récepteurs tissulaires pour ces ligands dont la TSP

(thrombospondine), le CD36, l'ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1), mais aussi, la CSA (Chondroïtine sulfate A) au niveau du placenta. L'expression de ces récepteurs est amplifiée par la production de certaines cytokines dont le TNF- α et INF γ , contribuant ainsi à augmenter la séquestration des globules rouges parasités. Cependant d'autres hypothèses ont été évoquées:

-Le Rosetting qui constitue à l'adhésion de plusieurs globules rouges saines autour d'un globule rouge parasité.

-L'augmentation de la perméabilité de la barrière méningée entraînant une fuite du liquide céphalorachidien et un œdème cérébrale.

-La coagulation intra vasculaire disséminée.

-Les phénomènes immunopathologiques avec dépôt de complexes immuns.

Quelque soit le mécanisme, le ralentissement du flux capillaire intracérébral ou l'obstruction des capillaires provoque l'anoxie, voire tardivement une ischémie, responsable d'une hémorragie péri vasculaire et des lésions de la substance blanche qui ne sont pas sans séquelles.

5 Rappel sur la symptomatologie du paludisme :

Phase de primo invasion ou phase d'invasion : Elle dure 7 jours et est marquée par l'apparition d'une fièvre continue, avec un embarras gastrique, associé à des céphalées et myalgie. Cette phase peut évoluer vers l'accès pernicieux.

L'accès palustre simple: Caractérisé par des accès fébriles survenant à des rythmes plus ou moins réguliers associés à des signes d'accompagnement. Elle dure une dizaine d'heure durant lesquelles se succèdent trois stades : frisson, chaleur, sueur. Ces accès s'accompagnent par la splénomégalie et l'anémie.

Accès pernicieux ou neuropaludisme: Il se caractérise par une encéphalite aigue. Il est dû au tropisme cérébral de *Plasmodium*

falciparum, et survient surtout chez les enfants de moins de dix ans en zone d'endémie. Il se manifeste par une forte fièvre, des troubles neurologiques : Chez l'enfant (troubles de la conscience, convulsions, troubles du tonus, troubles psychiques), chez l'adulte (coma hypotonique sans convulsion ni signe focal) ; des manifestations viscérales, (l'ictère, l'anémie, l'œdème pulmonaire, l'insuffisance rénale fonctionnelle); la coagulation intra vasculaire disséminée. L'hypoglycémie s'accompagne souvent d'une acidose lactique et survient notamment chez les enfants et les femmes enceintes. D'autres critères de gravité peuvent s'y associer.

Le paludisme viscéral évolutif ou paludisme chronique: survient chez les individus insuffisamment prémunis qui sont exposés à des infestations répétées. On observe une anémie, une asthénie, une dyspnée, des œdèmes, une splénomégalie un amaigrissement.

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.

Accès palustres graves à *P. falciparum* : Les critères de gravité du paludisme ont été actualisés par l'OMS en 2000. Ces critères sont les mêmes chez l'adulte et chez l'enfant, ce sont :

- 1- Neuropaludisme (score de Glasgow < 9, score de Blantyre <2 chez l'enfant de moins de < 5ans)
- 2- Troubles de la conscience (score de Glasgow <15 et >9)
- 3- Convulsions répétées (> 1/ 24 heures)
- 4- Prostration

- 5- Syndrome de détresse respiratoire
- 6- Ictère (clinique)
- 7- Acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L)
- 8- Anémie grave (Hb < 5g/dl ou Ht < 15%)
- 9- Hyperparasitémie (> 4% chez le sujet non immun ou > 20% chez le sujet immun).
- 10- Hypoglycémie (< 2,2 mmol/L).
- 11- Hémoglobinurie macroscopique.
- 12- Insuffisance rénale :
 - adulte : diurèse < 400 mL/kg/24h. ou créatininémie > 265 µmol/L
 - enfant : diurèse < 12mL/kg/24h. ou créatininémie élevée pour l'âge
- 13- Collapsus circulatoire (TAS <50 mm Hg avant 5 ans, TAS < 80 mm Hg après 5 ans).
- 14- Hémorragie anormale.
- 15- Oedème pulmonaire (radiologique)

6- Les antipaludiques

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 l'hématozoaire ou de bloquer sa croissance afin de prévenir ou de guérir le paludisme.

Nous distinguons les schizonticides érythrocytaires et les schizonticides hépatiques (35 ; 36).

6-1 Schizonticides érythrocytaires :

a) Les amino-4-quinoléines: les principaux sont

-La chloroquine:

La nivaquine® comprimé dosée à 100 mg de base de diphosphate de chloroquine, et la nivaquine forte® 300 mg de base.

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

Le sirop pour enfant dosé à 25 mg de base par cuillère mesure. On le trouve aussi en ampoule pour injection intra musculaire.

Le traitement se fait en 3 jours: 10 mg/kg/jour à J1 sans dépasser 600mg, 10 mg/kg/jour à J2 et 5 mg/kg le troisième jour, sans dépasser 300mg. Réserve au paludisme simple son efficacité de nos jours est compromise du fait de la Chimiorésistance croissante.

-L'amodiaquine: Ce sont la Flavoquine® et le Camoquin®, il s'agit de comprimés dosés à 200 mg de base de chlorhydrate d'amodiaquine. Le sirop est dosé à 50 mg de base pour 5ml. La posologie est de 25 à 30mg/kg à répartir en 3 jours.

b) Les amino-alcools:

-La quinine: Elle se présente sous forme: de comprimé à base de chlorhydrate ou de sulfate de quinine (Quinine, Quinidine, Cinchonine, Cinchodine)) et d'ampoule injectable à base de dichlorhydrate de quinine (Paluject®), de formiate de quinine (Quinoforme®), de gluconate de quinine (Quinimax®).

La posologie est de 25 à 30 mg/kg/jour toutes les 8 h par voie intraveineuse ou intra rectale.

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

-Halofantrine: Il se présente sous forme de comprimé dosé à 250 mg (Halfan®).

Le traitement comporte 3 doses à 8 mg/ kg toutes les 6 heures.

Il est conseillé de renouveler la cure 7 jours plus tard pour éviter la rechute.

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

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

- **Lumefantrine** : Amino alcool apparenté à l'halofantrine, elle est utilisée en combinaison thérapeutique avec l'artémether pour le traitement de l'accès palustre simple.

c) Antifolates :

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

-**Les antifoliques:** Ils inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS) qui est une enzyme intervenant dans la synthèse d'acide folique. Les produits essentiels sont

La famille de sulfone : sulfamethoxyypyrazine

La famille de sulfonamide : la sulfamethoxazole, la sulfadoxine

-**Les antifoliniques :** Il s'agit essentiellement du chlorproguanil, du triméthoprime, proguanil (paludrine® dosé à 100 mg par comprimé) et de la pyriméthamine qui est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase (DHFR).

→**L'association** : sulfadoxine+ pyriméthamine (Fansidar®) constituent une association thérapeutique contre le paludisme Il se trouve sous forme de comprimé (500 mg de sulfadoxine/ 25 mg de pyriméthamine) et sous forme injectable (400 mg de sulfadoxine et de 20 mg de pyriméthamine)

La posologie est de 1 comprimé pour 20 kg (sans dépasser 3 comprimés) en prise unique.

d) Les antibiotiques : Ce sont

La Doxycycline : (Vibramycine®, Doxy 100®), en traitement curatif elle est administrée à 200 à 400 mg/j en une prise, en chimioprophylaxie 100 mg/j.

La clindamycine: (Dalacin C®). Elle est moins efficace que la doxycycline.

e) Les Endoperoxides: Ce sont les dérivés de l'artémésinine

Issus d'un arbuste chinois (le quinghao), ils possèdent la plus grande rapidité d'action: l'artésunate par exemple réduit le nombre de plasmodium d'environ 10000 par cycle asexué (37). 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 (38). Les principaux alcaloïdes sont:

-L'artésunate ou Arsumax®, Plasmotrim®, Arinate® en comprimés, sa posologie est de 4 mg/kg/jour le premier jour et 2 mg/kg les 4 jours suivant.

-L'arthémeter, il est aussi connu sous le nom de Paluther®, d'Artesiane® (forme injectable et en suspension), de nos jours il est utilisé dans le traitement du paludisme grave.

La posologie est de 160 mg le premier jour, 80 mg par jour pendant les 4 jours suivants chez l'adulte

Chez l'enfant: 3,2 mg/ kg le premier jour, 1,6 mg/ kg/j les 4 jours suivants.

-Artéether : Elle est semblable à l'arthémeter, et à un tropisme cérébral incriminé dans les cas de neurotoxicité.

-Dihydroartémisinine : Elle est difficilement utilisable en thérapeutique du fait de son instabilité.

6-2 Schizonticides hépatiques :

-Diphosphate de primaquine (Primaquine®), les comprimés dosés à 7,5 mg de base. Il s'agit d'une amino-8-quinoléine.

Ce médicament est essentiellement indiqué dans le traitement du paludisme à *plasmodium vivax et plasmodium ovale* et est très actif sur les gamétocytes de toutes les espèces.

La dose préconisée chez l'adulte est de 15 mg/jour pendant 14 jours ou 45 mg une fois par semaine pendant 8 semaines. Sa tolérance est moyenne voire mauvaise.

-Proguanil : Paludrine®. De nos jours il est utilisé en chimioprophylaxie en association avec la chloroquine.

- Pamaquine, Pentaquine, Tafénoquine

6-3 Gametocytocides : Amino-8-quinoléine (Primaquine, Tafenoquine).

Ils peuvent être responsables d'une hémolyse chez les patients déficients en G6PD.

6-4 Sporontocides: Ce sont, Pyriméthamine, Triméthoprime, Proguanil.

7 Mécanisme d'action et effets secondaires des produits de l'étude :

7-1 Amodiaquine :

Mécanisme d'action : Il serait analogue à celui de la quinine : l'amodiaquine pénètre dans l'érythrocyte infecté d'une manière spécifique et empêche le parasite de polymériser l'hème en un produit insoluble appelé hemozoin, ce qui conduit à la mort du parasite.

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

Effets indésirables : Asthénie ; anorexie; nausée ; vomissement ; diarrhée très rare ; leucopénie; agranulocytose polynévrite ; hépatite.

Elle possède des propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires. L'amodiaquine donne une association synergique avec la SP et l'AS. En effet, des études ont montré que l'association AQ+SP aboutissait à un meilleur résultat clinique et parasitologique que celui obtenu une fois administrés séparément. Aussi d'autres études ont trouvés de meilleurs résultats parasitoclinique sur la combinaison AS+AQ comparé à AQ en monothérapie (25). Des études menées sur différents sites ont prouvé son efficacité et sa tolérance (23, 27). Au Mali la combinaison AS+AQ a montré son efficacité et sa bonne tolérance (23).

7-2 La sulfadoxine-pyriméthamine

Mécanisme d'action : La sulfadoxine est un antifolique qui inhibe la dihydroptéroate synthéase (DHPS). Son rôle est la potentialisation des antifoliniques, notamment la pyriméthamine. Cette dernière inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR). Les deux agissent en synergie comme inhibiteur enzymatique pour bloquer la synthèse des acides aminés du parasite.

Pharmacocinétique : Les deux médicaments sont bien absorbés après administration orale.

La demi-vie plasmatique est de 8 jours pour la sulfadoxine et 4 jours pour la pyriméthamine. Tout comme la sulfadoxine, la pyriméthamine passe dans le lait maternel, traverse la barrière placentaire et est éliminé dans les urines.

Effets indésirables : Ce sont les réactions cutanées, nausées, vomissement, la leucopénie, l'agranulocytose, la thrombopénie, l'ictère.

Son association à l'artésunate a enregistré une réponse clinique et parasitologique meilleure à la SP en monothérapie. Aussi AS+SP a montré son efficacité et sa tolérance sur différents sites (23, 27).

7-3 Artésunate :

Mécanisme: mal élucidé, son mécanisme d'action probable est la production de radicaux libres oxygénés entraînant le blocage de la réplication de l'ADN et de la synthèse protéique parasitaires.

Pharmacocinétique : Administré par voie orale, l'absorption de l'artésunate est rapide, il arrive aux concentrations maximales après 45 à 90 minutes, il est métabolisé en dihydroartémisinine qui a aussi une action antipaludique. Le temps de demi-vie d'élimination est environ de 1 à 2 heures.

L'artésunate a une bonne tolérance et la neurotoxicité observée lors d'essais prolongés chez l'animal n'a pas été observée chez l'homme.

Ce médicament est utilisé comme molécule de base dans les combinaisons de molécules utilisées pour le traitement de l'accès palustre simple. Plusieurs combinaisons dont AS+AQ et AS+SP ont ainsi été utilisées et se sont montrées efficaces avec une bonne tolérance.

8-CHIMIORESISTANCE :

Définition :

La résistance se définit comme étant la capacité d'une souche parasitaire à survivre et ou à se multiplier malgré l'administration et l'absorption du médicament à des doses égales ou supérieures à celle habituellement recommandée en respectant les limites de tolérance du sujet **(37)**

Les facteurs incriminés dans l'émergence de la chimiorésistance :

Les facteurs liés au médicament: Il s'agit de sa demi-vie longue et sa résistance croisée.

Les facteurs liés à l'homme : Son rôle de réservoir de souches résistantes, le manque d'immunité.

Facteurs liés au parasite : Il s'agit des mutations génétiques.

Facteurs liés aux vecteurs: L'affinité entre certains vecteurs et les souches résistantes de parasite (40).

Stratégies de lutte Contre la chimiorésistance:

Plusieurs stratégies sont mises en œuvre pour freiner, si non empêcher l'émergence de la chimiorésistance (41). Parmi ces stratégies la combinaison thérapeutique semble être la plus prometteuse (22).

9-Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques :

Principe: Ce traitement consiste à mettre à profit l'association synergique de deux ou plusieurs médicaments afin d'améliorer leur efficacité thérapeutique et de retarder l'apparition d'une résistance à chacun des constituants de cette association (20).

A ce principe, s'ajoutent deux définitions pour clarifier la démarche de l'OMS.

Selon l'OMS la combinaison thérapeutique dans le cadre du paludisme est l'administration simultanée d'au moins deux schizontocides sanguins, dont les modes d'action sont indépendants et dont les cibles biochimiques intra parasitaires sont différentes.

Certains antipaludiques tels que la sulfadoxine pyriméthamine sont utilisés comme des produits simples en ce sens qu'aucun de leurs constituants ne serait administré en monothérapie pour traiter le paludisme.

Les associations peuvent ainsi être classées en deux types :

Combinaisons sans artémisinine : Dont

Chloroquine+Sulfadoxine-pyriméthamine.

Amodiaquine + Sulfadoxine-pyriméthamine : serait objet de cette étude.

Sulfadoxine-pyriméthamine + Mefloquine.

Quinine + tétracycline ou Doxycycline **(43)**.

Quinine + Sulfadoxine pyriméthamine.

Atovaquone+ Proguanil.

Azithromycine+Chloroquine

Combinaisons à base d'artémisinine: Ces associations à base d'artémisinine ont plusieurs avantages :

La réduction sensible et rapide de la biomasse parasitaire.

La disparition rapide des symptômes *Plasmodium falciparum* polychimiorésistant.

La réduction de la charge gamétocytaire pouvant diminuer la transmission.

L'absence de résistance attestée pour l'instant à l'artémisinine et dérivés.

Le peu d'effet indésirable signalé.

Les inconvénients des combinaisons à base d'artémisinine sont liés surtout à leurs coûts élevés **(44)**.

Quelques combinaisons à base d'artémisinine :

Artesunate + Chloroquine

Artesunate + Amodiaquine: Cette association est objet de cette étude.

Artesunate + Mefloquine

Artesunate + Sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine

Artesunate + Sulfadoxine-pyriméthamine : Cette association est objet de cette étude.

Arthémeter + Lumefantrine

Dihydroartémésinine+Piperaquine

Artesunate+Atovaquone + Proguanil.

Artesunate+Pyronaridine

Au Mali : les CTA recommandées par le PNLP sont :

Artesunate + Amodiaquine

Arthémeter + Lumefantrine

3-JUSTIFICATION:

La résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques constitue un véritable problème de lutte contre la maladie.

Longtemps considérée comme médicament de première ligne dans le traitement de l'accès palustre simple, la chloroquine est de nos jours sujette à une efficacité très limitée.

En Afrique de l'ouest, la chloroquinorésistance prend de l'ampleur **(14)** et au Mali des études menées témoignent de son évolution croissante **(15, 16, 17, 18)** dans différents faciès épidémiologiques.

La Sulfadoxine-pyriméthamine (SP) qui était utilisée comme médicament de deuxième intention garde son efficacité dans la prévention du paludisme pendant la grossesse. Cependant, au Mali nous assistons à un début d'apparition de la résistance à ce médicament **(16, 18, 19)**.

Face à l'accroissement de la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques usuels, l'OMS préconise les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine pour protéger les nouveaux antipaludiques **(20)**.

Dans la droite ligne de la proposition de l'OMS, le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) au Mali a recommandé pour la prise en charge des cas de paludisme simple, l'association Artésunate + Amodiaquine et Artéméther + Luméfantrine.

Au moment où nous initions cette étude, ces combinaisons à base d'artémisinine n'étaient pas disponibles et leur accessibilité dans différentes zones reculées du pays était très limitée. C'est dans cette optique que nous avons testé d'autres combinaisons disponibles dont AS+SP et surtout l'AQ+SP qui avaient été proposées par Roll Back Malaria dans le traitement de l'accès palustre non compliqué comme alternatives aux CTA dans les zones où les molécules qui la composent sont efficaces. Aussi, la nécessité de tester d'autres combinaisons sans artémisinine pourrait servir en cas d'éventuelle résistance des parasites

aux combinaisons utilisées, en plus des difficultés d'approvisionnement de ces molécules.

Si cette combinaison s'avérait efficace et bien tolérée, elle pourrait être une bonne alternative au Mali du fait de son cout moins élevé et de sa disponibilité par rapport aux combinaisons à base d'artémésinine proposées par le PNLN.

Objectif Général :

Evaluer l'efficacité clinique et parasitologique de trois schémas de traitement antipaludique dans la prise en charge du paludisme non compliqué à Faladiè: AS+AQ ; AS+SP ; AQ+SP.

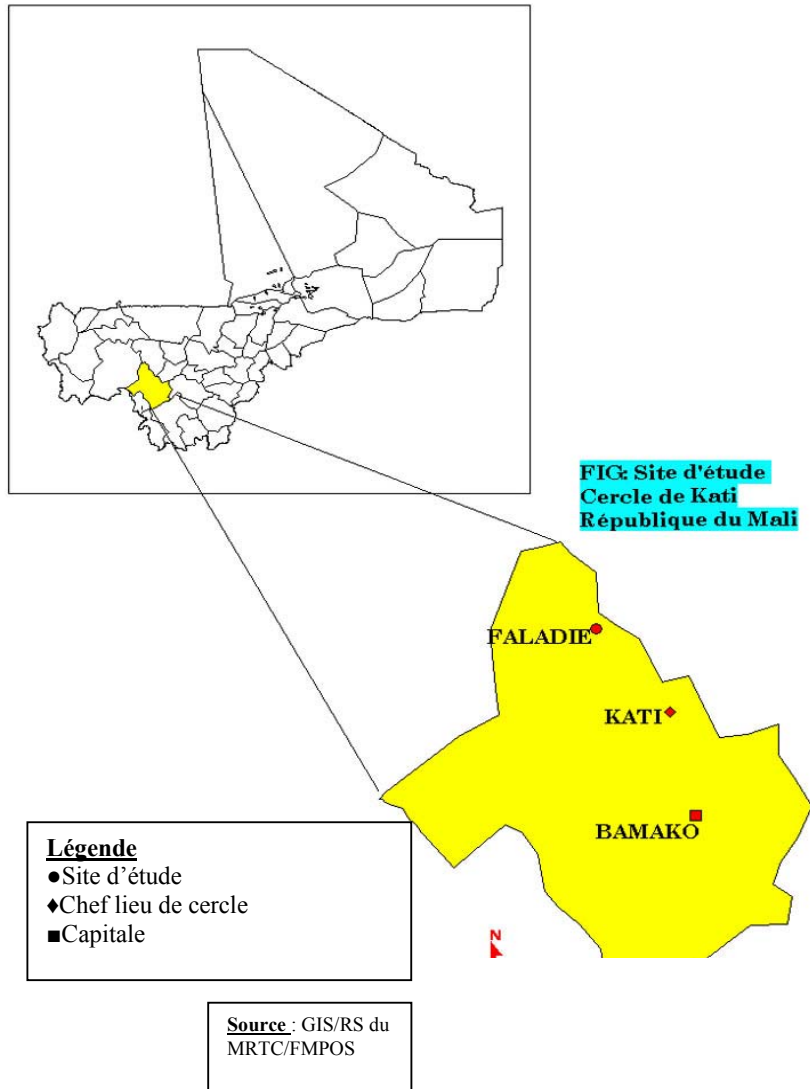
Objectifs spécifiques :

- 1) Comparer la réponse clinique et parasitologique adéquate dans les différents bras
- 2). Comparer la clairance parasitaire et thermique dans les différents bras
- 3). Comparer le taux d'hémoglobine dans les différents bras
- 4) Comparer la tolérance dans les différents bras.

1 Lieu d'étude :

Le village de Faladiè est le chef lieu de la commune de N'TJIBA.

Il est situé à 60Km au nord ouest de Kati et à 80Km de Bamako.



1-1 Limites géographiques de la commune rurale de N'TJIBA :

La commune de N'TJIBA est limitée à l'est par la commune de Jedougou, à l'ouest par la commune de Bozofala, au nord par le village de Daban, et au sud par la commune de Kalifabougou.

1-2 Situation géographique du village de Faladié :

Faladié (le chef lieu de la commune de N'TJIBA) est situé dans la zone de savane sud soudanienne du Mali. Le village est limité au nord par Bouala, au sud par Konkou-Zambougou, à l'Ouest par Sognèbougou et à l'Est par N'téguédo. Le village est situé à 60 Km de Kati et à 80 Km de Bamako.

1-3 Climat et végétation :

Climat : Est caractérisé par deux saisons : la saison sèche et la saison pluvieuse. En saison pluvieuse les habitants s'occupent des travaux champêtres et en saison sèche des travaux d'aménagement.

La saison des pluies dure 3 à 4 mois (juillet à octobre) correspondant à la période du paludisme avec un pic en octobre et la saison sèche de 8 à 9 mois (novembre à juin)

Végétation :

La végétation est dense et on y rencontre de grands arbres : le caïlcédrat, le néré, le karité, etc.... La végétation est la savane.

Hydrographie :

On y rencontre quelques cours d'eau saisonniers. Nous avons le Kôba (grand marigot) qui est au Nord du village et le Tomba qui est à l'Est, la mare Taya qui est à l'Ouest. Les cours d'eau sont exploités par les femmes en saison sèche.

Quantité de pluie tombée durant hivernage 2005 :

Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Sept	Oct.	Nov.	Total
9,7m	23,7mm	95,2mm	271,7mm	340,6mm	180 mm	37,7mm	10,7mm	939,3mm

1-4 Population :

Avec environ ces 2910 habitants selon le recensement démographique du Département d'épidémiologie des affections parasitaires (DEAP) de décembre 2001, le village de Faladiè comprend les Bambara (l'ethnie majoritaire) qui cohabitent avec les peuhls, soninkés, maures, etc.

La religion occupe une place importante dans la vie des habitants. C'est ainsi que l'islam occupe presque les 70 %, le christianisme 20 % et l'animisme 10 % de la population locale. Le village de Faladiè comprend quatre quartiers : Bamanan- king, Dioula-king, la Mission et le Camp.

Activité économique

L'activité économique est basée sur l'agriculture et l'élevage. 90 % de la population est agriculteur.

Le marché local offre des produits agricoles comme le sorgho, le maïs, l'arachide, le mil, le riz, les légumes (salade, choux,), les tubercules (pomme de terre, manioc, patate, igname,). Les fruits sont produits en fonction des saisons sur le marché (mangue, goyave, pastèque, melon).

L'élevage, seconde activité reste essentiellement pratiqué par les peuhl, qui élèvent les bovins, les ovins, les caprins.

1-5 Infrastructures socio sanitaires:

Le village dispose d'une école fondamentale, d'une medersa, d'une mosquée et d'une église.

Le système de santé est constitué d'un dispensaire tenu par les religieuses malienne et un médecin. Ce centre est la seule structure de santé de la commune et constitue notre base d'étude.

2- Type d'étude:

Il s'agit d'un essai clinique randomisé comparatif ouvert à trois bras de combinaison de molécules utilisées pour traiter les enfants de 6 mois à 59 mois souffrant de paludisme non compliqué.

Bras 1 : Artésunate à la dose de 4 mg/kg/jr pendant 3jours + Amodiaquine à la dose de 10 mg/kg/jr pendant 3jours

Bras 2 : Artésunate à la dose de 4 mg/kg/jr pendant 3jours +Sulfadoxine pyriméthamine à la dose de 25 mg/kg/jr de Sulfadoxine en prise unique.

Bras 3: Amodiaquine à la dose de 10 mg/kg/jr pendant 3jours + Sulfadoxine pyriméthamine à la dose de 25 mg/kg/jr de Sulfadoxine en prise unique.

3- Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée de juin 2005 à janvier 2006 dans le village de Faladiè.

4- Population d'étude :

Il s'agit des enfants âgés de 6 mois à 59 mois habitant dans le village de Faladiè.

4-1 Critères d'inclusion :

- Etre âgé de 6 à 59 mois.
- Avoir une infection mono-spécifique à *P.falciparum*.
- Avoir une parasitémie mono-spécifique à *P.falciparum* comprise entre 2000 et 200000 trophozoides / μ l de sang.
- Ne pas développer d'autres pathologies pouvant compromettre l'inclusion.
- Avoir une température axillaire non corrigée supérieure ou égale à 37,5°Centigrades.
- Etre capable de prendre le médicament par voie orale avec absence d'antécédents allergiques à l'une des molécules utilisées.
- Avoir l'assentiment du parent ou du tuteur

4-2 Critères de non inclusion :

- Avoir un âge < 6 mois ou > 59 mois.
- Avoir une infection polyspécifique.
- Avoir une densité parasitaire initiale < 2000 ou > 200000 formes asexuées/µl de sang.
- Ne pas manifester un signe de paludisme sévère ou compliqué.
- Avoir une température axillaire inférieure à 37,5°C Centigrades
- Avoir un antécédent allergique à l'une des molécules utilisées.
- Etre incapable de se présenter aux visites programmées ou toute autre condition susceptible de compromettre le respect des procédures de l'étude.
- Ne pas obtenir l'assentiment des parents ou du tuteur.

4-3 Randomisation :

C'était une randomisation par bloc de 20 où chaque bras était représenté par une couleur inscrite sur un papier dur. Ainsi le chiffre 1 correspondait à AS+AQ le chiffre 2 à AS+SP et le chiffre 3 à AQ+SP. Les trois bras de traitement étaient à nombre égale et avaient donc la même chance d'être tirés. Nous prenions soins de les mélanger bien avant de demander à l'accompagnant de fermer les yeux pour le tirage d'un numéro. Dans chaque bras un nombre équitable de sujet avait ainsi été répartis et inclus dans l'étude.

4-4 Echantillonnage : Sur la base d'une étude réalisée en 2002 sur le site de Bancoumana, (Fofana et al. 2002), 100% des souches de parasites étaient sensibles à l'AS+AQ qui est notre bras de référence. En supposant que les autres bras de traitement (AQ+SP, AS+SP) auront une efficacité au moins égale à celle du bras de comparaison, une puissance de 80% sera nécessaire pour détecter une différence de 6% entre les autres bras de traitement (AQ +SP et AS+SP) et la référence en prenant un risque alpha

de 5%. La taille minimale de l'échantillon est de 126 enfants par bras de traitement. Après ajustement de 4% de perdu de vue, le nombre d'enfants par groupe de traitement est de 133.

5-Les variables :

5-1. Variables cliniques :

- la fréquence cardiaque
- la fréquence respiratoire
- la splénomégalie
- la température
- le poids
- l'âge
- le sexe

5-2. Variables biologiques :

- la parasitémie
- le taux d'hémoglobine

6. Les techniques de mesure des variables :

6-1-. Examen clinique : Comprenait 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.

6-2. Examens para cliniques : Permettait d'évaluer les variables biologiques qui sont la parasitémie, le taux d'hémoglobine.

a) Goutte épaisse :

Matériel et reactifs :

- Lames neuves
- vaccinostyles stériles
- alcool à 90°
- coton hydrophile
- marqueur indélébile
- boîte OMS de conservation des lames
- bac de coloration
- tubes Falcon
- râtelier
- chronomètre
- huile paraffine
- crayon de papier
- solution de Giemsa
- microscope
- groupe électrogène
- eau tamponnée (PH = 7.2)

Réalisation :

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

- Marquer sur la lame le numéro d'identification de l'enfant avec l'initial et son heure de prélèvement.
- Désinfection de la pulpe du doigt avec un tampon d'alcool (le majeur ou l'annulaire de la main gauche).
- Essuyer l'alcool avec un tampon sec.

-Piquer d'un coup sec à l'aide d'un vaccino style stérile la partie latérale de la pulpe digitale.

-Essuyer la première goutte de sang au coton sec.

-Recueillir les gouttes suivantes pour confectionner la goutte épaisse.

-Procéder rapidement à la défibrillation en exerçant des mouvements circulaires d'écrasement en utilisant le bout d'une seconde lame.

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

Coloration :

Les gouttes épaisses séchées, étaient colorées le même jour dans une solution de Giemsa à 10% pendant 20mn.

Lecture des lames et estimation de la parasitémie :

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

La charge était exprimée en nombre de parasites par mm³ de sang sur la base de 7 500 leucocytes comme moyenne leucocytaire par mm³ de sang.

Exemple : Soit N la parasitémie par mm³ de sang, A le nombre de parasites comptés et B le nombre de leucocyte correspondant (300).

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

b) Dosage du taux d'hémoglobine et réalisation des confettis:

Matériel :

-alcool à 90°

-vaccino style stérile

-coton sec

- microcuvettes test.
- un appareil hemocue

Réalisation :

A la suite de la seule ponction capillaire pour la confection de la goutte épaisse, nous avons fait en même temps les prélèvements pour le taux d'hémoglobine et la réalisation des confettis.

Il s'agissait pour les confettis : D'exercer une pression sur le doigt jusqu'à l'apparition de la première goutte de sang. Essuyer cette première goutte avec du coton sec.

Déposer 2 à 3 gouttes de sang au même endroit sur les zones du papier prévues à cet effet.

Pour le taux d'hémoglobine :

S'assurer que la goutte est assez suffisante pour remplir la microcuvette test en un seul temps et sans bulles d'air.

-Ouvrir une boîte de Microcuvettes tests, en prendre une et la refermer immédiatement.

-Amener la pointe de la microcuvette au centre de la goutte de sang et laisser le sang remonter par capillarité jusqu'à remplissage. Essuyer l'excès de sang de la microcuvette, en évitant de toucher l'orifice de remplissage avec le papier hygiénique.

-Placer la cuvette remplie sur la porte cuvette.

- Pousser le porte cuvette à fond dans la chambre de mesure.

- La concentration en hémoglobine s'affiche sur l'écran en g/dl (gramme par décilitre) après un bip sonore.

- Noter le sur le cahier de résultat de l'Hémocue, et le numéro d'étude du volontaire.

- Sortir la microcuvette de l'appareil et la jeter dans la poubelle pour objets tranchants.

-Mettre vos initiales pour chaque entrée.

7- Personnels et tâches:

Le premier poste : composé d'un interne en médecine, chargé de l'identification des patients, de l'examen clinique de tous les enfants venant pour la consultation. Les sujets susceptibles de remplir les critères d'éligibilité étaient invités au 2^{ème} poste après avoir été brièvement informés du prélèvement sanguin à faire pour la confection de la goutte épaisse ; les autres étaient traités sur place et gratuitement.

Le 2^{ème} poste : Il était tenu par un interne en pharmacie chargé des examens biologiques (réalisation de la goutte épaisse et du taux d'hémoglobine). Les sujets à inclure étaient ensuite reçus au 3^{ème} poste.

Le 3^{ème} Poste : Il était tenu par un médecin et un guide lettré.

Le médecin était chargé d'obtenir le consentement éclairé et signé du parent ou tuteur dont l'enfant répondait aux critères d'inclusion et de remplir le CRF après avoir effectué un examen clinique. Pour chaque enfant il fallait aussi la signature d'un témoin. Le guide notait dans un cahier, l'adresse complète de l'enfant pour faciliter sa localisation. Les malades inclus étaient invités de nouveau au 2^{ème} poste pour prélèvement capillaire en vue de la détermination du taux d'hémoglobine, de la réalisation de confettis pour PCR.

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

8- Déroulement pratique de l'étude :

8-1 Préalables :

Le protocole de recherche finalisé a été soumis au comité d'éthique de la FMPOS de l'université de Bamako pour approbation. L'équipe de recherche a effectué une visite de prise de contact au village, au cours de cette visite, différentes réunions ont été organisées avec les notabilités, les autorités communales et les responsables du dispensaire de Faladiè. Au cours de ces réunions le déroulement pratique et les modalités de l'étude leur a été expliqué, l'équipe a reçu l'encouragement et l'approbation des uns et des autres.

8-2 Calendrier :

Activités	Jours de suivi							
	J0	J1	J2	J3	J7	J14	J21	J28
Consentement ID/Age/Poids/Sexe/antécédents médicaux	X							
Traitement : AS+AQ ; AS+SP ; AQ+SP	X	X	X					
Examen clinique*	X	X	X	X	X	X	X	X
Goutte épaisse*	X		X	X	X	X	X	X
Confettis PCR*	X		X	X	X	X	X	X
Hémoglobine*	X				X	X		X

*Jours programmés et de visites imprévues

8-3 Traitement et suivi des enfants :

En fonction de l'ordre d'inclusion, tous les traitements étaient administrés sur le site d'étude par les investigateurs. Si le produit donné était vomi dans les 30 minutes suivant l'administration, une nouvelle dose complète était donnée. Si le produit était vomi entre 30 et 60 minutes suivant l'administration, une demi-dose était administrée à nouveau. Si le volontaire vomissait cette nouvelle dose, un traitement par voie parentérale était entrepris. Le volontaire était ensuite retiré de l'étude après lui avoir expliqué les raisons de son retrait.

Le traitement était administré une fois par jour pendant 3 jours (Jour 0, 1, 2). Une surveillance active était faite après l'inclusion (Jour 0) pendant les jours : 1, 2, 3, 7, 14, 21 et 28. La surveillance passive était assurée à tout moment et ceci pendant toute la durée des 28 jours de suivi. Les examens cliniques et les examens de laboratoire étaient réalisés comme décrits ci-dessus. En cas d'échec thérapeutique un traitement à base de quinine était institué conformément aux directives du programme national de lutte contre le paludisme.

9- Critères de jugement et d'efficacité thérapeutique :

9-1 Guérison clinique et parasitologique : C'est la classification de la réponse thérapeutique l'OMS de 28 jours (**43**). Elle regroupe les réponses thérapeutiques en :

Echec thérapeutique précoce **ETP**

Echec thérapeutique tardif **ETT** qui se divise en échec clinique tardif **ECT** et échec parasitologique tardif **EPT**.

Réponse clinique et parasitologique adéquate **RCPA** considérée comme l'absence d'**ETP** et d'**ETT**

La réponse au traitement est classée comme **ETP** si le malade présente au moins l'une des conditions suivantes:

- Apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave les jours 1, 2 ou 3 avec goutte épaisse positive.
- Parasitémie à Jour 2 supérieure à la parasitémie du Jour 0 quelle que soit la température.
- Parasitémie à jour 3 avec température axillaire $\geq 37,5$ ° Celsius.
- Parasitémie à jour 3 $\geq 25\%$ de la parasitémie à jour 0.

L'ETT regroupe : l'ECT et l'EPT.

La réponse au traitement est classée comme **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 $\geq 37,5$ ° Celsius (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 **EPT** en cas de présence de parasitémie à n'importe quel jour de Jour 7 à jour 28 avec une température axillaire $< 37,5$ Celsius sans répondre à aucun critère de l'ETP ou de l'ECT précédemment définis.

9-2 Détermination des cas de réinfections versus recrudescences : Elle est basée sur la mise en évidence des différents marqueurs de polymorphisme MSP1 (Protéine de Surface des Merozoïtes1), MSP2 (Protéine de Surface des Merozoïtes2).

9-3 Autres critères d'évaluation dans les trois bras de traitement :

- Clairance de la parasitémie ;
- Clairance de la fièvre ;
- Taux de portage des gamétocytes ;
- Taux d'hémoglobine ;

- Evolution de la splénomégalie ;
- Incidence d'événement indésirable clinique.

10- Considérations éthiques

Le protocole a été soumis à l'approbation du comité d'éthique de la FMPOS de Bamako avant son exécution sur le terrain. Tous les examens complémentaires effectués dans le cadre de l'étude ont été pratiqués gratuitement. Les informations recueillies auprès des enfants inclus ne sont utilisées que pour les besoins de l'étude et les numéros d'identification ont garanti l'anonymat. Les pratiques thérapeutiques auxquelles les enfants ont été soumis ne nuisent point à leur santé. Les enfants étaient inclus seulement après l'assentiment éclairé des parents, ceux-ci bénéficiaient ensuite d'un suivi médical et recevaient gratuitement tous les soins et médicaments nécessaires au rétablissement de leur santé.

11- Contrôle de qualité :

En fin de journée, les résultats parasitologiques et hématologiques étaient portés dans les dossiers des sujets concernés. Nous avons procédé au contrôle de qualité local et quotidien de toutes les activités qui ont également fait l'objet d'un suivi externe effectué par les agents agréés du MRTC de l'université de Bamako. Les cahiers d'observation (CRF) étaient gardés dans une armoire à clé et dont l'accès était limité aux investigateurs de l'étude.

12- Saisie et Analyse des données

Les données étaient enregistrées sur des fiches d'enquête pré-établies. La saisie a été faite sur Access et l'analyse sur SPSS version 10.0. Les résultats ont été présentés sous forme de tableaux et de graphiques. Les tests statistiques utilisés étaient le test de khi2 (χ^2) et le test exact de Fisher, dans le cas où les effectifs théoriques étaient moins de 5. L'analyse de variance a servi à la comparaison des moyennes

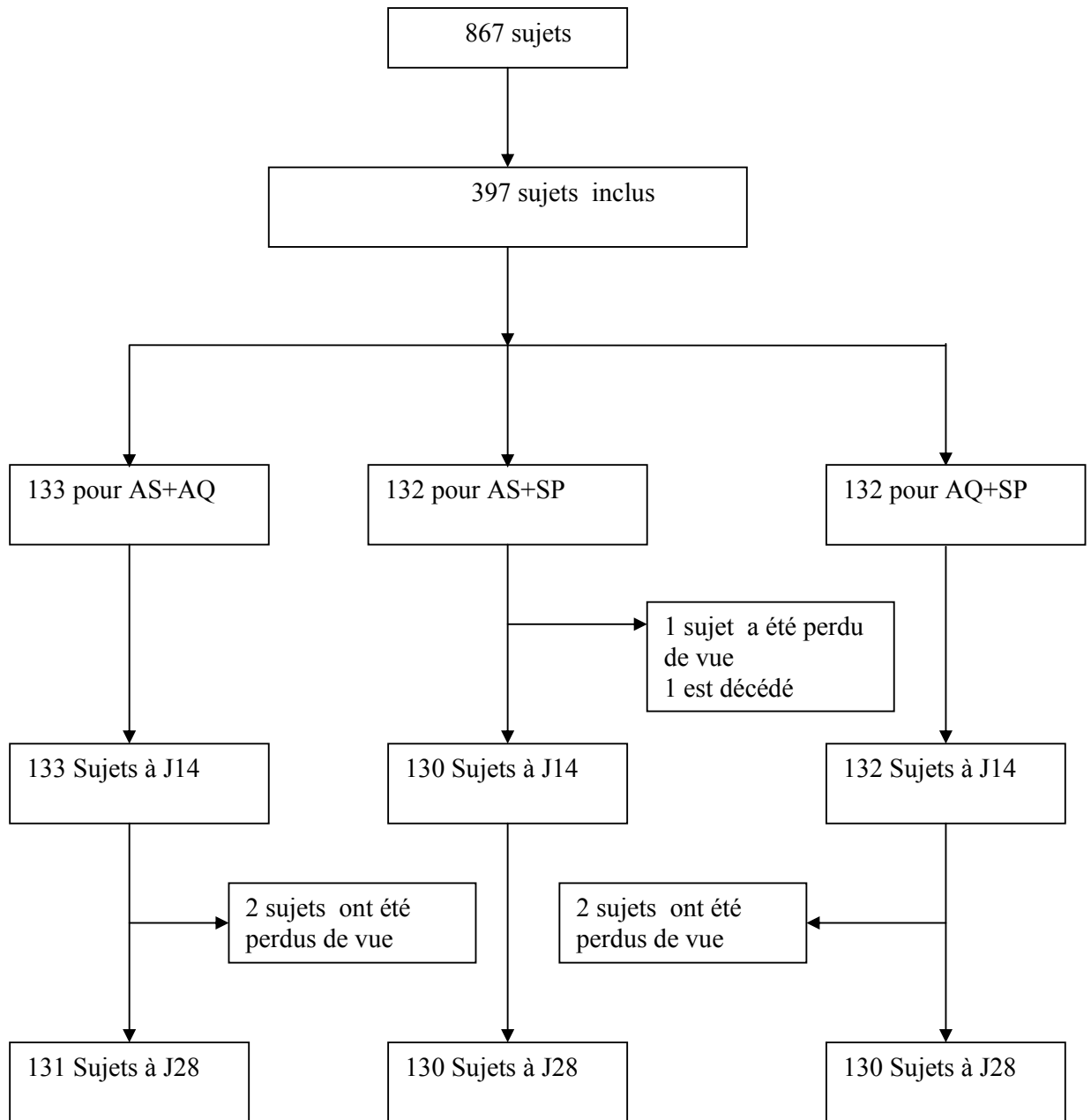


Figure-1 : Itinéraire des patients de l’inclusion à la fin du suivi.

Trois cent quatre vingt dix-sept (397) enfants ont été inclus dans cette étude, et repartis entre les trois groupes de traitement. Parmi eux 131, 130, 130 ont complété leur suivi respectivement pour les groupes AS+AQ, AS+SP et AQ+SP.

Un cas de voyage et un cas de décès ont été enregistrés dans les bras AS+SP à J7. A J28, deux cas de voyage ont été recensés dans le bras AS+SP et dans le bras AQ+SP. Cependant, la proportion des perdus de vue était comparable entre les différents bras de traitement ($p>0,05$).

Tableau-I : Caractéristiques cliniques et biologiques de base des sujets à l'inclusion

Bras Caractéristiques	AS+AQ N=133	AS+SP n=132	AQ+SP N=132	P
Age moyen \pm SD (mois)	34,49 \pm 15,97	36,08 \pm 15,97	37,56 \pm 16,07	0,24
Poids moyen \pm SD (kg)	12,76 \pm 3,30	12,77 \pm 3,42	13,21 \pm 3,49	0,89
Sexe masculin n(%)	72(54,1)	64(48,8)	82(62,1)	0,08
Prise d'antipaludique n(%)	11(8,5)	4(3)	7(5,3)	0,29
Splénomégalie n(%)	38(28,6)	40(30,3)	49(37,1)	0,26
Température moyenne \pm SD	38,59 \pm 0,77	38,52 \pm 0,78	38,58 \pm 0,76	0,37
Moyenne géométrique de la parasitemie / μ l	24,113.4	22,8468.8	24,051.7	0,54
Gamétocytémie n(%)	1(0,8)	8(6,1)	1(0,8)	0,006
Taux d'hémoglobine moyen \pm (g/dl)	9.83 \pm 1,80	9,71 \pm 1,67	9,98 \pm 1,59	0,15

La proportion de sujet porteur de gamécyte était plus élevée sur le bras AS+SP comparé aux autres bras. La différence était statistiquement significative (p=0,006). Les autres caractéristiques étaient également réparties entre les différents bras de traitement.

Tableau-II : Répartition des sujets inclus selon les réponses parasitologiques et cliniques dans les différents bras de traitement à J14.

Bras Réponses Parasitocliniques	AS+ AQ n (%)	AS+SP n (%)	AQ+SP n (%)
ETP	0 (0)	2 (0,015)	0 (0)
ECT	2(1,5)	1 (0,07)	0 (0)
EPT	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)
RCPA	124 (98)	129 (99)	130(100)

Les trois bras de traitement étaient comparables par rapport à la survenue des échecs thérapeutiques et par rapport à la réponse clinique et parasitologique adéquate $p > 0,05$.

Tableau-III : Répartition des sujets inclus selon les réponses parasitologique et clinique dans les différents bras de traitement à J28 sans la correction moléculaire.

Bras \ Réponses Parasitocliniques	AS+AQ n (%)	AS+SP n (%)	AQ+SP n (%)
ETP	0 (0%)	2 (1,5%)	0 (0%)
ECT	14 (10,7%)	2 (1,5%)	1 (0,8%)
EPT	44 (33 ,6%)	8 (6,2%)	2 (1,5%)
RCPA	73 (55,7%)	119 (90,8%)	127 (97,7%)

Les résultats montrent que, les bras étaient comparables par rapport à la survenue des échecs thérapeutiques précoces. En revanche, plus de cas d'échecs cliniques tardifs étaient observés dans le groupe de l'AS+AQ (10,7%) par rapport aux groupes AS+SP (1,5%) et AQ+SP (0,8%) avec respectivement, $p=0,003$; $p=0,003$. Aussi, nous avons observé plus d'échecs parasitologiques tardifs dans le bras AS+AQ (33 ,6%) par rapport aux bras AS+SP (6,2%) et AQ+SP (1,5%) avec respectivement $p=4.10^{-5}$, $p=1.10^{-6}$.

Enfin, la proportion de RCPA était plus faible dans le groupe AS+AQ (55,7%) que dans les groupes AS+SP (90,8%) et AQ+SP (97,7%) avec respectivement $p=0,013$ et $p=0,005$.

Tableau-IV : Répartition des sujets inclus selon les réponses parasitologique et clinique dans les différents bras de traitement à J28 après la correction moléculaire

Bras \ Réponses Parasitocliniques	AS+AQ n (%)	AS+SP n (%)	AQ+SP n (%)
ETP	0 (0%)	2 (1,6%)	0 (0%)
ECT	2(1,5%)	1 (0,8%)	0 (0%)
EPT	4 (3 ,1%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)
RCPA	124(95,4%)	125 (96,9%)	129 (99,2%)

Après correction moléculaire les trois bras de traitement étaient comparables pour l'ensemble des paramètres.

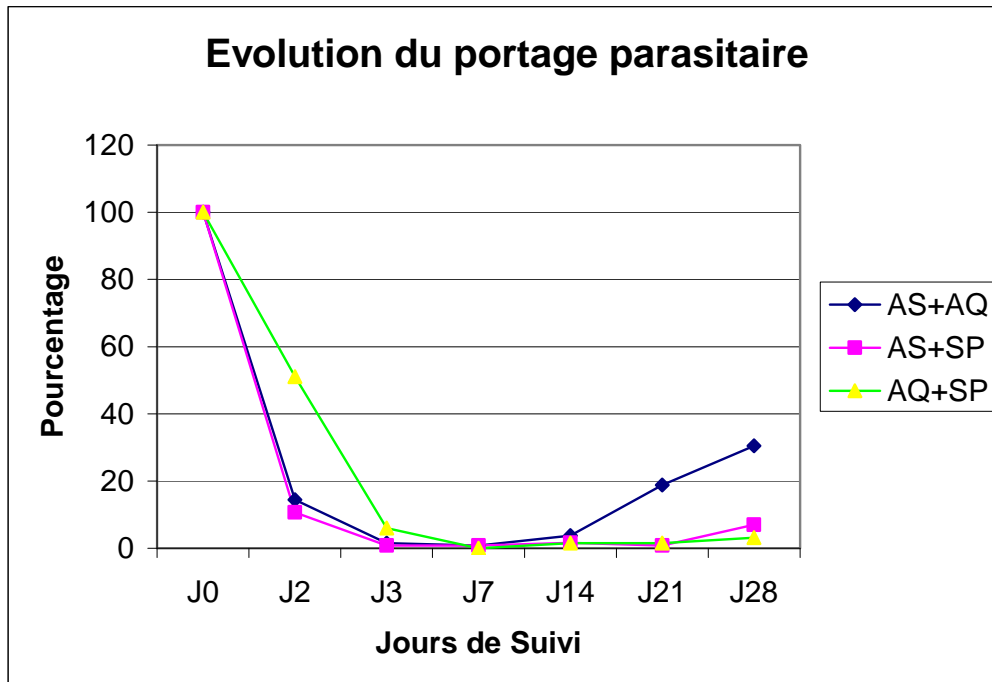


Figure 2: Clairance parasitaire dans les trois groupes de traitement.

Le portage parasitaire était significativement réduit dans les trois bras de J0 à J3 pour s'annuler à J7. A J2 cette réduction était plus importante dans les bras AS+AQ (10,4%) et AS+SP (10,7%) par comparaison à AQ+SP (51,1%). La différence était significative $p=0,001$.

De J14 à J28, il y avait une reapparition de la parasitémie notamment dans le groupe AS+AQ où la parasitémie était statistiquement plus élevée à J21 et J14, comparée à celle de AS+SP et de AQ+SP, $p<0,05$, mais il n'y avait pas de différence entre les bras AS+SP et AQ+SP.

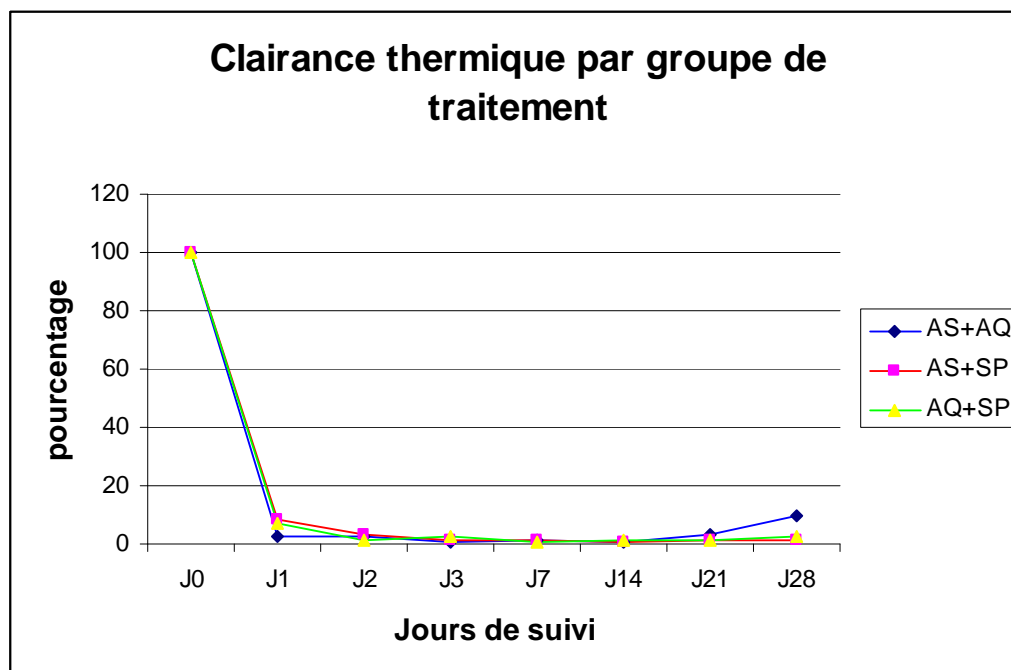


Figure-3 : Clairance thermique dans les trois groupes de traitement de J0 à J28:

Dans chaque bras de traitement, la température a considérablement chuté de J0 à J1 puis de J1 à J3 ($p < 0,05$). A J1, Cette décroissance était plus importante dans le bras AS+AQ que dans les deux autres bras, avec une différence significative par comparaison au bras AS+SP ($p = 0,02$). Mais sa différence avec le bras AQ+SP n'était pas significative.

A J28, la fièvre réapparaît davantage dans le groupe AS+AQ (9,6%), comparé à AS+SP (1,6%) et à AQ+SP (2,3%); la différence était significative avec respectivement $p = 0,006$ et $p = 0,015$.

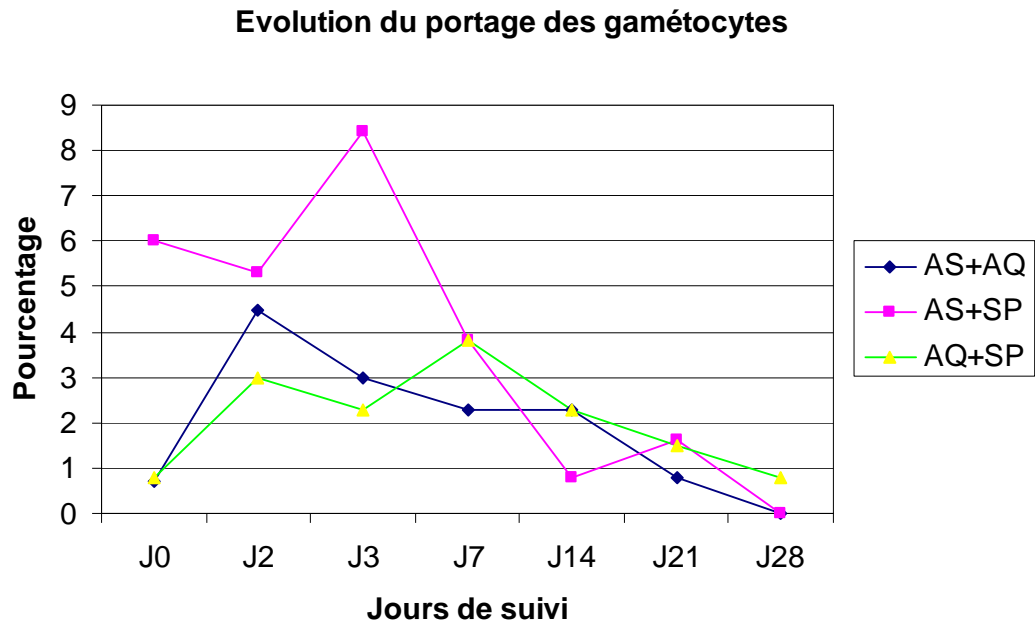


Figure-4: Evolution de la gamétocyttémie dans les trois groupes de traitement de J0 à J28 :

Dans les bras AS+AQ, AQ+SP nous avons observé une élévation de la gamétocyttémie à J2 puis une décroissance en dent de scie jusqu'à J28.

Dans le bras AS+SP nous avons observé une réduction de la gamétocyttémie à J2, puis une augmentation à J3, suivi d'une réduction drastique jusqu'à J28. Cette augmentation à J3 était significative ($p=0,03$) comparée aux autres bras. La comparaison deux à deux ne montrait pas de différence significative aux autres jours de suivi. Pour chaque bras, la diminution de la gamétocyttémie était significative ($p<0,05$).

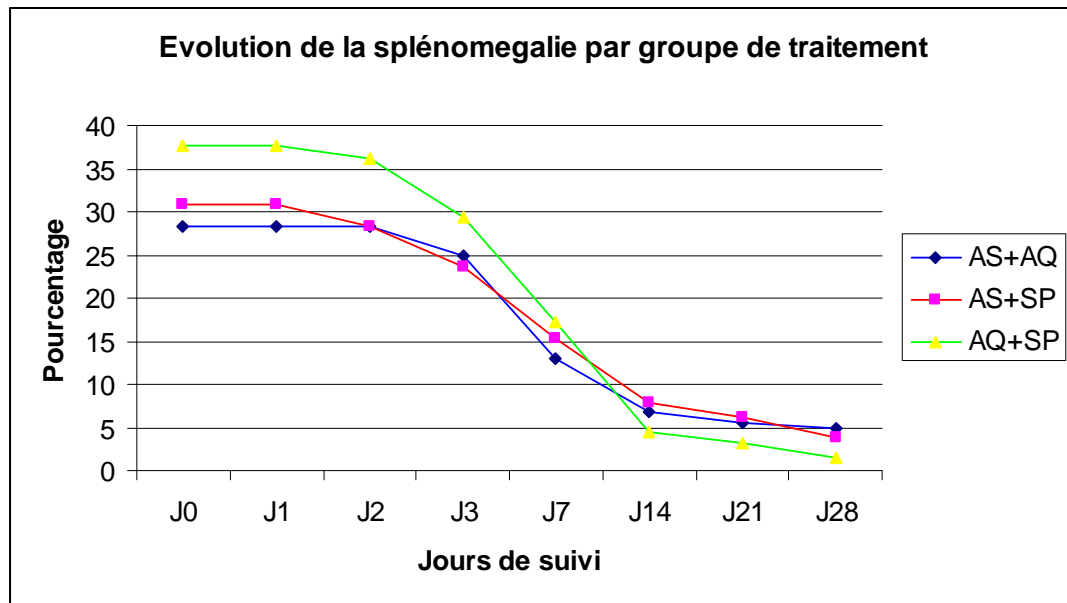


Figure-5 : Evolution de la splénomégalie dans les trois groupes de traitement de J0 à J28 :

La proportion de sujet ayant une splénomégalie a connu une baisse importante de J0 à J28 dans tous les bras de traitement avec $p=10^{-6}$ pour chaque bras. Cependant les trois bras étaient comparables aux différents jours de suivi $p>0,05$.

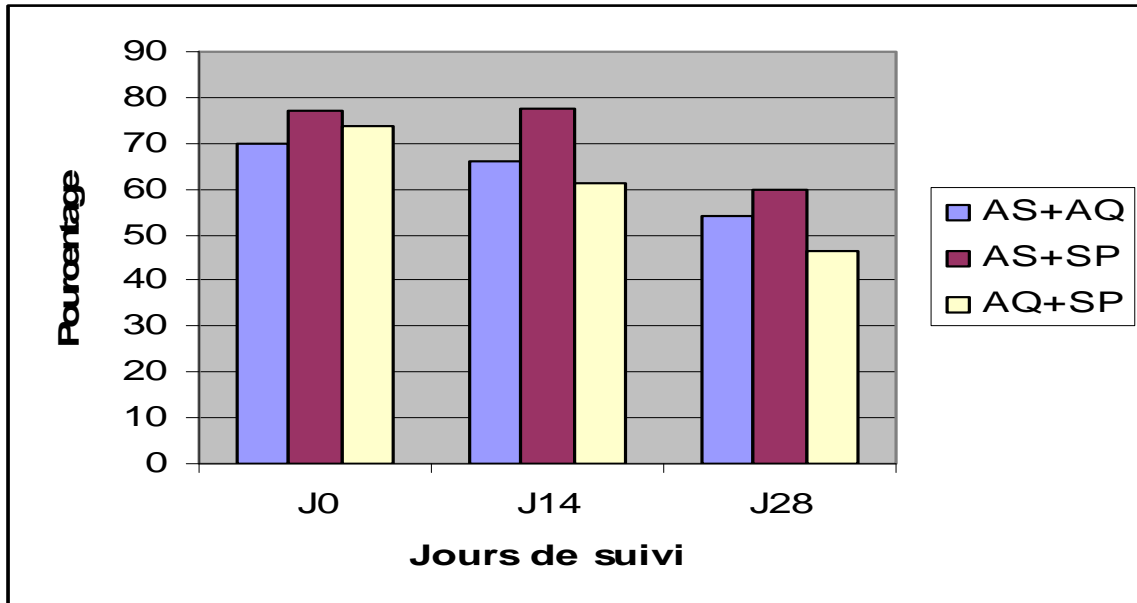


Figure-6: Evolution de l'anémie dans les trois groupes de traitement de J0 à J28:

A J14, il y avait une différence entre les trois bras ($p=0.01$) avec un taux plus élevé dans le bras AS+SP. Les comparaisons AS+SP vs. AS+AQ ($p=0.03$) et AS+SP vs. AQ+SP ($p=0.0046$) donnaient une différence statistiquement significative, mais les bras AS+AQ vs. AQ+SP n'était pas différents ($p=0.48$).

A J28, l'association AQ+SP enregistrait une meilleure réponse sur l'anémie comparée à l'AS+ SP ($p=0.02$) mais pas à l'AS+AQ ($p=0.17$)

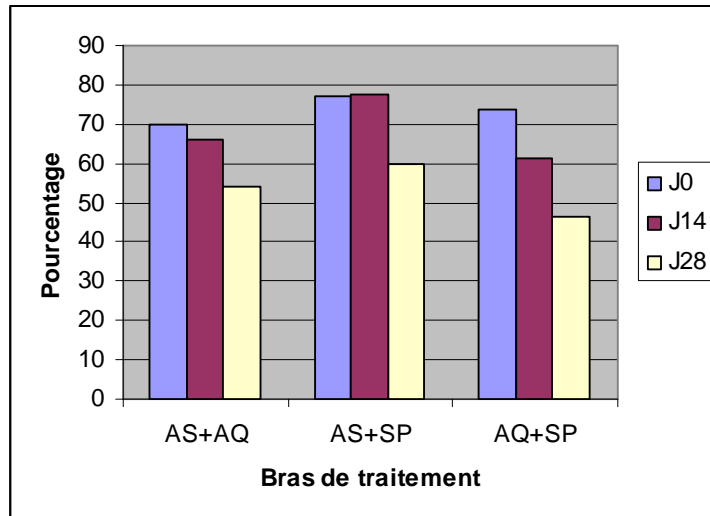


Figure-7: Gain en taux d'hémoglobine dans les trois groupes de traitement de J0 à J28:

La proportion de patients porteurs d'anémie diminuait significativement de J0 à J28 sur les trois bras avec respectivement 69,9% et 54,3% pour AS+AQ ($p=0,0007$); 77,3% et 59,8% pour AS+SP ($p=0,024$); 73,5% et 46,2% pour AQ+SP ($p=0,002$).

Tableau-V: Distribution des événements adresses dans les trois groupes de traitement :

Effets secondaires Bras	Douleurs Abdominales	Vomis- seme ² nts	Céphalées	Prurits	Diarrhées	Asthénie léthargie	Convulsions trouble de la conscience	Signes Resp
AS+AQ	5	5	3	2	5	0	0	6
AS+SP*	0	6	2	2	6	0	2	9
AQ+SP	2	9	2	6	4	0	0	6

*Un sujet décédé à J7 alors qu'il avait une goutte épaisse négative. Les causes du décès n'ont pas été élucidées.

Les effets adresses les plus fréquents étaient: La toux, les vomissements, la diarrhée, les céphalées, les douleurs abdominales. Nous avons enregistré deux cas de convulsion dans le bras AS+SP. Cependant, la différence entre les bras de traitement en terme de fréquence des événements adresses n'était pas significative ($p>0,05$).

1 Méthodologie :

Nous avons choisi Faladié à cause du niveau élevé de la résistance à la chloroquine et à la sulfadoxine pyriméthamine **(18)**. Ce site est aussi caractérisé par son endémicité au paludisme élevée et le bon rapport de confiance entre la population et l'équipe de recherche

Le test standard de 28 jours de l'OMS a été utilisé pour l'avantage qu'il a d'évaluer la réapparition tardive de la parasitémie et ou des manifestations cliniques **(46)**. Ce test a été également utilisé en Gambie en 1998-1999**(22)**, au Sénégal en 2002 **(25)**, Ouganda et au Ghana en 2005. **(29, 50)**. L'administration des médicaments au centre de santé était effectuée par l'équipe de recherche afin d'assurer une meilleure observance au traitement.

2 Résultats :

2-1 Réponses parasitocliniques :

Sans l'ajustement à la PCR, le bras AQ+SP était le meilleur en terme de RCPA comparé à AS+AQ ($p<0.001$) et à AS+SP ($p=0.016$). L'AS+SP était meilleure à l'AS+AQ ($p<0.001$). Ces résultats suggèrent que le bras AQ+SP prévient mieux contre les nouvelles infections du fait du niveau résiduel prophylactique des médicaments après le traitement comme cela avait été annoncé par les auteurs précédents **(47)**.

A J28 après Correction moléculaire, le taux de RCPA était 95,4%, 96,9% et 99,2% respectivement pour l'AS+SP, l'AQ+SP, et l'AQ+SP. Les trois bras étaient comparables ($p>0,05$).

Pour le bras AS+AQ, nos résultats confirment ceux obtenus, en 2005 à Bancoumana, en 2003 à Bougoula Hameau et en 2007 à Faladié où il avait été trouvé des taux respectifs de 100%, 99,4%, 99,9% de RCPA à J28 **(48)**. En 2003 au Kenya il avait été trouvé 80% de RCPA ; en 2005, Naeem Durrani et al en Afghanistan avaient trouvé 69,6% de RCPA.

Pour le bras AS+SP nos résultats se rapprochent de ceux de Bancoumana en 2002 et de Bouboula Hameau en 2003, avec respectivement 100% et 99,8% de réponse satisfaisante.

Charle O et al en 2006 avaient trouvé un taux d'échec thérapeutique comparable pour les bras AS+AQ et AQ+SP.

2-2 Clairance parasitaire :

A J2 et J3, la prévalence de la parasitémie était de 10,4% et 1,5% dans le bras AS+AQ, de 10,7% et 1% dans le bras AS+SP et de 51,1% et 6% dans le bras AQ+SP.

A J2 la comparaison AS+AQ avec AS+SP et AQ+SP montrait une différence statistiquement significative ($p=0,001$). Ceci pourrait s'expliquer par la rapidité d'action des dérivés de l'artémisinine. Ces résultats sont comparables à ceux observés lors des études de combinaison à base d'artémisinine à Bancoumana (23) à Sotuba (24), au Kenya, Sénégal, Gabon (25), en Gambie (22). Les parasites étaient tous éliminés au bout de 72 heures.

En Indonésie, Tjitra Emiliana et collègues en 1999 avaient trouvé 100% des gouttes épaisses négatives au bout de 48h avec la combinaison AS+SP (49).

A J21 et J28 la prévalence de goutte épaisse positive était plus élevée dans le groupe AS+AQ (18,8%, 30,5%) comparée à AS+SP (0,8%, 7%). La différence était significative avec $p=1.10^{-5}$ et $p= 0,006$ respectivement à J21 et J 28.

De même, ces taux étaient plus élevés dans le bras AS+AQ (18,8% ; 30,5%) par comparaison à AQ+SP (1,5% ; 3,1%). La différence était significative à J21 ($p= 4.10^{-5}$) et à J28 ($p= 1.10^{-6}$).

2-3 Clairance de la fièvre :

A J1, J2 et J3 nous avons trouvé respectivement 2,3%, 2,3% et 0,8% pour AS+AQ ; 8,3%, 3,1% et 1,3% pour AS+SP ; 6,8%, 1,5% et 2,3% pour AQ+SP. L'association AS+AQ était comparable à AS+SP et à AQ+SP à tous les jours de suivi sauf à J1 où elle enregistrait moins de cas de fièvre que AS+SP ($p=0,02$).

L'action synergique antipyrétique de l'artesunate et de l'amodiaquine pourrait expliquer ce résultat.

Nos résultats sont proches de ceux obtenus au Kenya, Gabon, Sénégal, où le taux de sujets apyrétiques dans le bras AS+AQ était respectivement de 96%, 97%, 94% à J1. En Indonésie, 100% des sujets étaient apyrétiques au 3^{ème} jour dans le groupe d'AS+SP ; ce résultat est comparable au notre.

A J21 et J28 le nombre de cas de fièvre était respectivement de 3,1% et 9,6% pour AS+AQ; de 1,6% et 1,6% pour AS+SP et de 1,5% et 2,3% pour AQ+SP.

L'association AS+AQ avait enregistré un taux statistiquement plus élevé au 28^{ème} jour, comparée à AS+SP ($p=0,006$) et à AQ+SP ($p=0,015$).

Ces résultats de fin de suivi peuvent s'expliquer par la longue durée d'élimination de la SP, assurant une longue protection des bras AS+SP et AQ+SP.

2-4 Gamétocytémie

L'association AS+AQ est restée comparable à AS+SP et AQ+SP tout au long du suivi avec $p>0,05$ sauf à J3 où le portage gamétocytaire était élevé chez les enfants soumis à AS+SP ($p=0.03$).

Les trois schémas se sont révélés efficaces quant à la réduction du portage gamétocytaire (figure4).

La réduction de la pression médicamenteuse par l'action synergique des deux médicaments mais également la rapidité d'action de l'artesunate sur la parasitémie, pourrait expliquer ces résultats.

Ceci confirme les résultats obtenus à Bancoumana en 2002 avec l'association AS+AQ et l'association AS+SP (23); au Kenya en 2002 par Adjuik M et al, sur AS+AQ (25) ; et en Ouganda en 2002 par Dorsey et al. avec AS+SP.

Contrairement à notre étude, Charles O et al. en 2006, sur 1055 enfants ont montré qu'à J28, l'association AQ+SP était associée à une réduction significative du taux de portage par comparaison à la combinaison AS+AQ.

2-5 Splénomégalie :

Comparée à AS+SP et AQ+SP, l'association AS+AQ ne montrait pas de différence significative aux différents jours de suivi $p > 0,05$

Par ailleurs nous avons obtenu une bonne réaction de chaque bras sur la splénomégalie avec $p = 1.10^{-6}$, $p = 1.10^{-6}$ et $p = 1.10^{-6}$ respectivement pour AS+AQ, AS+SP et AQ+SP.

Pour les bras AS+AQ et AS+SP, ces résultats confirment ceux de Bancoumana en 2005. Von Sedlein et al (1999) avaient trouvé en Gambie une fréquence plus élevée de splénomégalie avec la combinaison AS+SP comparativement à la SP en monothérapie.

2-6 Anémie :

A J14, l'association AS+AQ était meilleure à l'AS+SP ($p = 0.03$) mais similaire à AQ+SP ($p = 0.48$) sur la prévalence de l'anémie. Aussi AQ+SP enregistrait moins de cas d'anémie comparé à AS+SP ($p = 0,0046$).

A J28, l'association AQ+SP enregistrait une meilleure réponse sur l'anémie comparée à l'AS+ SP ($p = 0.02$) mais pas à l'AS+AQ ($p = 0.17$).

Ces résultats diffèrent de ceux d'Ouganda, du Ghana, de Rwanda en 2005 où les bras AQ+SP et AS+SP étaient comparables à J28. **(28, 29, 50).**

Nos résultats semblent confirmer ceux d'Ouganda en 2004 et 2005, où les bras AQ+SP et AS+AQ étaient comparables à J28 **(28, 29).**

Nous avons trouvé une réduction significative de l'anémie de J0 à J28 sur les différents bras avec $p=0,0007$, $p=0,024$ et $p=0,002$ respectivement dans les bras AS+AQ, AS+SP et AQ+SP.

Ce résultat était similaire à celui de Bancoumana en 2005 pour le bras AS+AQ **(23)**, mais diffère pour les bras AS+SP en Gambie **(22)**, où la combinaison ne réduisait pas significativement l'anémie.

2-7 Effets indésirables: Aucun effet indésirable grave n'a été enregistré au cours du suivi. Nous avons observé une bonne tolérance de l'ensemble des combinaisons.

De J0 à J3, nous avons enregistré des symptômes bénins en l'occurrence des céphalées, vomissements, douleurs abdominales, signes respiratoires, diarrhée et prurit qui constituent des effets secondaires possibles liés aux produits. AS+AQ restait comparable à AS+SP et à AQ+SP.

Nos résultats semblent confirmer ceux de Mockenhaupt et al (2005) pour AS+SP vs AQ+SP et ceux de Mutabingwa et al (2005) pour AS+AQ vs AQ+SP ou il n'y avait pas de différence entre les bras de traitement.

Conclusion:

Il ressort des résultats de notre étude que :

A J28, bien que l'association AS+AQ prévienne moins contre les nouvelles infections, après correction moléculaire elle était comparable à l'association AS+SP et à l'association AQ+SP en terme de réponse clinique et parasitologique adéquate.

La clairance de la fièvre était rapide sur les trois bras à J1 et J3. L'association AS+AQ a donné une meilleure réponse sur la clairance de la fièvre à J1 comparé à l'association AS+SP ($p=0.02$).

Par rapport à la clairance de la parasitémie, les bras AS+AQ et AS+SP étaient comparables à J2, J3 et J7. A J2, ces deux bras étaient meilleurs à l'AQ+SP ($p=0,001$).

A J3, plus de portage de gamétocytes étaient observés dans le bras AS+SP ($p=0.03$) alors que pendant les autres jours du suivi, les trois bras de traitement étaient comparables.

Les évènements indésirables survenus étaient également repartis entre les trois bras de traitement. Il faut cependant noter qu'un cas de décès est survenu dans le bras AS+SP.

Recommandations:

Aux chercheurs :

Multiplier les essais cliniques en vue d'une meilleure surveillance des combinaisons thérapeutiques.

Aux autorités sanitaires et au PNLP :

-Planifier une politique d'utilisation des combinaisons thérapeutiques en envisageant comme alternative aux ACTs utilisées au Mali, la combinaison AQ+SP dans le traitement du paludisme non compliqué.

1. **MacCallum, W. G.** On the haematozoan infections of birds. *Exp. Med.*, **1898** 3:117-136.
2. **Garnham P. C C.**, Malaria parasites and other haemosporida. Blackwell scientific, Oxfor, United kingdom .1948.
3. **CURD, F. H. S.,D. G. Davey, and F. L. Rose.**Studies on synthetic antimalarial drugs. X. Some biguanide derivatives as new type of malarial substances. With both therapeutic and causal prophylactic activity. *Ann.trop. Parasitol.* 1945; 39:208-216.
4. **FALCO E. A., L. G. Goodwin G. H. Hitchings, I. M. Rollo, and P. B Russel.** di aminopyrimidines a new series of antimalarials. *Br J. Pharmacol. Chemotherap.* 1951; 6 :185-200.
5. **NUSSENZWEIG R;S Wanderberg J, Most H, Orton C.** Protective immunity produced by the injection of x-irradiation sporozoites of plasmodium berghei. (1967) *Nature.14; 216(111:160-2).*
6. **ROUGEMONT A., Boisson M E., Dompierre S.P., Martaresche B., Bayle J., Ardissonne J.P., Defontaine M G., et Ranque J.**
Paludisme et anémie de la grossesse en savane Africaine. Etude épidémiologique, hématologique ; biologique et immunologique dans deux villages du Mali.
Bull. Soc. Path. Ex., 1977, 70(30à :263-273.
7. **DOUMBIA O.** Paludisme au Mali : passé présent et avenir
Thèse Med, Bamako 1977, n°21.
8. **WHRITE NJ.** Controversies in the management of severe *Falciparum* malaria. *Baillières's clin infet dis*, (1995), 2 (2): 309-30.
9. **O.M.S.** Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'O.M.S, (1997) n°36 : 269-274, n°38 : 285-290.

- 10.** <http://www.who.int/inf-pr-2000/en/pr2000-28.html>: 01 Février 2009.
- 11. DIAWARA FM :** Contribution à l'étude des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson à l'Hôpital Gabriel Touré de Bamako à propos de 108 cas.
Thèse Med Bamako 1989, p71, n°88.
- 12. HAIDARA Alpha Y :** Place du paludisme dans les syndromes fébriles en Médecine interne à l'Hôpital du point G. Thèse Med Bamako 1989, n°19.
- 13. KEITA M :** Prise en charge des formes graves et compliquées du paludisme à l'Hôpital Gabriel Touré : Clinique évolution et coût. *Thèse Med*, Bamako 2002, n°7.
- 14. TRAPE JF, PISON G, PREZIOSI MP,** et al. Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. *C R Acad Sci III* 1998; **321**: 689-97.
- 15-. CAMARA F.** Evolution de la chimiorésistance des souches maliennes de *Plasmodium falciparum* aux amino-4-quinoléïnes de 1985 à 1991. Thèse médecine, 1991. n°41
- 16. SOGOBA M.** Paludisme : Epidémiologie, chloroquino-résistance et étude de la réinfection après traitement au Fansidar® dans deux zones d'endémicité différentes au Mali. Thèse médecine 1999. n°67
- 17. TEKETE M.** Sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine dans deux villages de la savane malienne : Kollé et Bancoumana. Thèse pharmacie 2002. n°9
- 18. YATTARA O.** Evaluation de la sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à la sulfadoxine pyriméthamine, connaissance et attitudes pratiques des femmes sur le paludisme à Faladie (cercle de Kati)
Th. Med : Bamako, 2005.-81p.; 85.

- 19. FOFANA B.** Efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine sur *Plasmodium falciparum* et prévalence des mutations ponctuelles des gènes *dhfr* et *dhps* à Kollé. Thèse 2002. n°102
- 20. WORLD HEALTH ORGANISATION:** the use of antimalarial drugs. Report of a WHO Informal Consultation 13-17 Novembre 2000.
- 21. L. DELHAES, E. FREALLE, E. DUTOIT, D. CAMUS.** Riamet : un nouvel antipaludique pour le traitement curatif du paludisme. Médecine Tropicale 2002, vol 62, n°5, p.485.
- 22 : VON SEIDLEIN L, JAWARA M, COLEMAN R, DOHERTY T, WALRAVEN G, TARGETT G.** Parasitémie et gamétocytémie après traitement à la chloroquine, à la sulfadoxine-pyriméthamine, à l'association Artésunate+SP chez les enfants atteints d'accès palustre simple en Gambie. Trop Med Int Health. Février 2001 ; 6 (2) : 92-8.
- 23. 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 pharmacie 2003. n°45
- 24. TRAORE A. A :** Evaluation Comparée de la chloroquine et des combinaisons thérapeutiques a base d'artemesinine dans le traitement du paludisme simple: coarinate versus coarteme dans une zone de paludisme urbaine de Bamako(Sotuba).
Th. Medecine : Bamako ,2005. -57P.; 216.
- 25. 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*, vol 359, 20 avril 2002.

26. M. DANIS. Avancées thérapeutiques contre le paludisme en 2003. *Médecine tropicale* 2003, vol 63, n°3, p 267.

27. CHARLES O.OBONYO, ELIZABETH A. JUMA BERNHARDS R. OGUTU, JOHN M. VULULE AND JOSEPH LAU, Amodiaquine combined with sulfadoxine/pyriméthamine versus artemisinin-based combinations for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Africa: a meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006 Sep13.

28. SAEDKE ET AL; Combination treatments for uncomplicated falciparum malaria in Kampala, Uganda: randomised clinical trial, *Lancet* 364 (2004), pp. 1950–1957

29. YEKA ET AL; Artemisinin versus nonartemisinin combination therapy for uncomplicated malaria: randomised clinical trials from four sites in Uganda, *PLoS Med.* 2 (2005), p. e190.

30. ABACASSAMO ET AL; Efficacy of chloroquine, amodiaquine, sulphadoxine–pyrimethamine and combination therapy with artesunate in Mozambican children with non-complicated malaria, *Trop. Med. Int. Health* 2004 Feb; 9(2):200-8.

31. DOUMBO O ., Ouattara N. I., Koita O., Maharaux A., Touré Y. T., Traoré S.F ., Quilici M . Approche éco-géographique du paludisme en milieu urbain. La ville de Bamako au Mali. *Ecol hum.*, (1989), 8 (2, 3) : 15

32. Koita O : Contribution à l'étude épidémiologie du paludisme le long du tronçon malien de la route transsaharienne. *Thèse*, Pharmacie, Bamako 1985, 98pp, n°26.

33. TOURE Y. T; Bioécologie des anophèles (Dipteria – Culicidae) dans une zone rurale de savane soudanienne au Mali (village de Banambani).

Incidence sur la transmission du paludisme et de la filariose de Bancroft.

Thèse 3^{ème} cycle. Centre pédagogique supérieur, Bamako, 1979 :97p, n°

34. MacPherson, G.G., M.J. Warrell, N.J. White, S. Looareesuwan, and D.A. Warrell. Human cerebral malaria. A quantitative ultrastructural analysis of parasitized erythrocyte sequestration. *Am J Pathol* . 1985, **119**: 385-401.

35. ONGW LONGWORTH D.L. Drug-resistant malaria in childhood travelers. *Pediatr Clin North AM*. 1995 Jun; 42(3):649-64.

36. BOUCHAUD O, LE BRAS J, REGNIER B, SAIMOT G, VILDE J.L, YENI P. Paludisme : dans Médicaments anti-infectieux de Carbon C.1^{ère} édition. Paris : Flammarion Medecine-Sciences 1995, 506 p.

37. P. AMBROISE-THOMAS. Traitement du paludisme : prévenir les résistances par les associations d'antipaludiques. *Médecine Tropicale* 2000, vol 60, n°3 : 219-222.

38. N.J. WHITE, P. OLLIARO. Artemisinin and derivatives in the treatment of uncomplicated malaria. *Médecine Tropicale* 1998, vol 58, n°3:54S-56S.

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

- 40. CHANSOUDA Wongsrichanalai, Amy L. Richard, Walther H. Wernsdorf, and Steven R Meshnik.** Epidemiologie of drug-resistant malaria. *The lancet infectious diseases* 2002; 2:209-218.
- 41. NOSTEN F, M. VAN VUGT, R PRICE, C LUXEMBURGER, K L THWAY A BROKMAN, R MCGREADY, F. TER. KUILE, SL AREE SURWAN, AND N J WHITE:** Effect of Artesunate Mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and Mefloquine resistance in Western Thailand: a prospective study, *Lancet* 2000; 356: 217.302.
- 42. BLOLAND PB, LA CKRITZ EM, KAZEMB PN, WERE JBO, STEKETREE R, CAMPBEL CC.** Chloroquine: implications of drug résistance for evaluating malaria therapy efficacy and treatment policy in Africa. *J Infect Dis* 1993; 167: 932-937.
- 43. WORLD HEALTH ORGANISATION.** World malaria report 2008.
- 44. KINDERMANS J.M, PECOUL B.PETEZ-CAS. C, DEN BOER M, BERMAN D, COX INDRID :** Nouveaux protocoles nationaux pour le traitement du paludisme en Afrique : a quel coût et qui paiera ? Etude de cas, Burundi, Kenya, Rwanda, Tanzani, Ouganda.
- 45. GENTILLINI M et al.** Classification des splénomégalies (Hackett1944), 1986.
- 46. WHO.** Monitoring antimalarial drug resistance. A report of a WHO consultation, Geneva, Switzerland, 3–5 December 2001. World Health Organization, Geneva, WHO/CDS/RBM/2002.39.
- 47. White NJ.** Intermittent presumptive treatment for malaria. A better understanding of the pharmacodynamics will guide more rational policymaking. 2005 *PLoS Medecine* 2: 29-33
- 48. GUINDO D. et AL.** Comparaison de deux schémas de traitement à base d'artémisinine: Artemeter + Lumefantrine et Artesunate +

Amodiaquine dans la prise en charge du paludisme simple chez l'enfant à Faladiè.(Mali).

Thèse de médecine. 2008. No : 232

49. 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. Hyg.*, 65(4), 2001, pp. 309–317.

50. MOCKENHAUPT et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind trial on sulfadoxine–pyrimethamine alone or combined with artesunate or amodiaquine in uncomplicated malaria, *Trop. Med. Int. Health* **10** (2005), pp. 512–520.

51. WHRITE NJ., KRISHNA S. Treatment of malaria : some considerations and limitations of the current methods of assessment. *Tran R soc Med Hyg* 1989. 83: 767-777.

52. RAJU T. N. The nobel Chronicles. Paul Hermann Muller (1899-1965) *Lancet*, 353 (9159): 1196.

53. DREYFUS B, Breton-Gorius J, Rochant H, Reyes F, Verat JP: Hématologie, Flammarion, 2^{ème} Edition, 654pp.

54. Monica, P. E ; Ayisi, J.G ; Nahlen, B ; Schultz, L.J ; Misore, A ; Muga, R; Oloo A.J and Steketee, R.W : Efficacy of sulfadoxine-pyriméthamine for prevention of placental malaria in an area of Kenya with a high prevalence of malaria and human immunodeficiency virus infection.

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

56. MARTIN DANIS, JEAN MOUCHET. Paludisme, UREF. Edition Marketing (Ellipses) 1991.

Campagne pour l'accès aux médicaments essentiels (Médecine sans frontière. Janvier 2002).

57. G DORSEY, NJAMA, M.R. KAMYA, A. CATTAMANCHI, D. KYABAYINZE, S.G. STAEDKE, A GASASIRA AND P.J. ROSENTHAL D, Sulfadoxine/pyrimethamine alone or with amodiaquine or artesunate for treatment of uncomplicated malaria: a longitudinal randomised trial, *Lancet* 360 (2002), 2031–2038.

58. RWAGACONDO et al. Efficacy of amodiaquine alone and combined with sulfadoxine–pyrimethamine and of sulfadoxine–pyrimethamine combined with artesunate, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 68 (2003), pp. 743–747.

59. NAEEM AND AL; efficacy of combination therapy with artesunate plus amodiaquine compared to monotherapy with chloroquine, amodiaquine or sulfadoxine-pyrimethamine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* in Afghanistan *Tropical Medicine & International Health* .200510 (6), 521–529.

60. H. SANGHO ET AL; Evaluation de la chloroquinorésistance après deux années d'arrêt de la chimioprophylaxie chez les enfants de 0-9 ans dans un village d'endémie palustre au Mali : *Med. Trop.* 2004 ; 64 : 506-510.

Visites imprévues

Numero d'ordre: ____/

Jour de visite	J4-6	J8-13	J15-20	J22-27	Observation
Date de visite	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	
Heure de la visite	__h__	__h__	__h__	__h__	
Fièvre	O N	O N	O N	O N	
Cephalées	O N	O N	O N	O N	
Vomissements	O N	O N	O N	O N	
Diarrhée	O N	O N	O N	O N	
Dx abdominale	O N	O N	O N	O N	
Lethargie	O N	O N	O N	O N	
Tbles(conscience)	O N	O N	O N	O N	
Convulsions	O N	O N	O N	O N	
Symptome Resp	O N	O N	O N	O N	
Prurit	O N	O N	O N	O N	
Antipaludique	O N	O N	O N	O N	
Examen physique du malade					
Temp Axillaire(0C)	____.____	____.____	____.____	____.____	
Deshydratation	O N	O N	O N	O N	
Malnutrition	O N	O N	O N	O N	
Anemie/paleur	O N	O N	O N	O N	
Icteur/jaunice	O N	O N	O N	O N	
Detresse Resp	O N	O N	O N	O N	
Examen anormale du poumon	O N	O N	O N	O N	
Splenomegalie	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5	
Initial					

Tests laboratoires

Jour de visite	0	1	2	3	Observation
Date de visite	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	

Heure de visite	___h___	___h___	___h___	___h___	
Confettis PCR	O N	O N	O N	O N	
Confettis HPLC	O N	O N	O N	O N	
Plasma HPLC	O N	O N	O N	O N	
<i>Test in vitro</i>	O N	O N	O N	O N	
<i>P. falciparum</i>					
<i>G. falciparum</i>					
<i>P. malarea</i>					
<i>P. ovalé</i>					
HGB mg/dl	___:___	___:___	___:___	___:___	
Initial					

Examen physique du malade

Jour de visite	0	
Date de visite	__/__/__	
Temp Axillaire(0C)	____.____	
Deshydratation	O N	
Malnutrition	O N	
Anemie/paleur	O N	
Icteur/jaunice	O N	
Detresse Resp	O N	
Examen anormale du poumon	O N	
Splenomegalie	0 1 2 3 4 5	0
Initial		

Tests de laboratoire

Jour de visite	0	
Date de visite	__/__/__	
Heure de visite	__h__	
Confettis PCR	O N	
Confettis HPLC	O N	
Plasma HPLC	O N	
<i>Test in vitro</i>	O N	
<i>P. falciparum</i>		
<i>G. falciparum</i>		
<i>P. malarea</i>		
<i>P. ovalé</i>		
HGB mg/dl	____.____	
Initial		

Evaluation générale	ETP	ETT	RCPA	Perdu de vue	
Raisons:					

Traitement reçu		Numero d'ordre: ____/
Artésunate/Sulfadoxine-pyriméthamine (AS/SP)		____
Jour 0: Date __/__/____ Dose: AS (4mg/kg)=____mgs Repete la dose donnée si vomissement? Oui Non Si Oui, Dose totale ou la moitié de la dose. (encercler un)		Temps: __h__ SP (25mg/kg)=____Comprimé(s) Initial <input type="text"/>
Jour 1: Date __/__/____ Dose: AS (4mg/kg)=____mgs Repete la dose donnée si vomissement? Oui Non Si Oui, Dose totale ou la moitié de la dose. (encercler un)		Temps: __h__ Initial <input type="text"/>
Jour 2: Date __/__/____ Dose: AS (4mg/kg)=____mgs Repete la dose donnée si vomissement? Oui Non Si Oui, Dose totale ou la moitié de la dose. (encercler un)		Temps: __h__ Initial <input type="text"/>
Artésunate/Amodiaquine (AS/AQ)		____
Jour 0: Date __/__/____ Dose: AS (4mg/kg)=____mgs Repete la dose donnée si vomissement? Oui Non Si Oui, Dose totale ou la moitié de la dose. (encercler un)		Temps: __h__ AQ (10mg/kg)=____mgs Initial <input type="text"/>
Jour 1: Date __/__/____ Dose: AS (4mg/kg)=____mgs Repete la dose donnée si vomissement? Oui Non Si Oui, Dose totale ou la moitié de la dose. (encercler un)		Temps: __h__ AQ (10mg/kg)=____mgs Initial <input type="text"/>
Jour 2: Date __/__/____ Dose: AS (4mg/kg)=____mgs Repete la dose donnée si vomissement? Oui Non Si Oui, Dose totale ou la moitié de la dose. (encercler un)		Temps: __h__ AQ (10mg/kg)=____mgs Initial <input type="text"/>
Amodiaquine/Sulfadoxine-pyriméthamine (AQ/SP)		____
Jour 0:		Initial <input type="text"/>

Visites imprévues

Numero d'ordre: ____/

Jour de visite	J4-6	J8-13	J15-20	J22-27	Observation
Date de visite	__/__/	__/__/	__/__/	__/__/	
Heure de la visite	__h__	__h__	__h__	__h__	
Fièvre	O N	O N	O N	O N	
Cephalées	O N	O N	O N	O N	
Vomissements	O N	O N	O N	O N	
Diarrhée	O N	O N	O N	O N	
Dx abdominale	O N	O N	O N	O N	
Lethargie	O N	O N	O N	O N	
Tbles(conscience)	O N	O N	O N	O N	
Convulsions	O N	O N	O N	O N	
Symptome Resp	O N	O N	O N	O N	
Prurit	O N	O N	O N	O N	
Antipaludique	O N	O N	O N	O N	
Examen physique du malade					
Temp Axillaire(0C)	__-__	__-__	__-__	__-__	
Deshydratation	O N	O N	O N	O N	
Malnutrition	O N	O N	O N	O N	
Anemie/paleur	O N	O N	O N	O N	
Icteur/jaunice	O N	O N	O N	O N	
Detresse Resp	O N	O N	O N	O N	
Examen anormale du poumon	O N	O N	O N	O N	
Splenomegalie	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5	
Initial					

Tests laboratoires

Jour de visite	0	1	2	3	Observation
Date de visite	__/__/	__/__/	__/__/	__/__/	

	—	—	—	—	
Heure de visite	— <i>h</i> —	— <i>h</i> —	— <i>h</i> —	— <i>h</i> —	
Confettis PCR	<input type="radio"/> <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> N	<input type="radio"/> N	<input type="radio"/> N	
Confettis HPLC	<input type="radio"/> <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> N	<input type="radio"/> N	<input type="radio"/> N	
Plasma HPLC	<input type="radio"/> <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> N	<input type="radio"/> N	<input type="radio"/> N	
<i>Test in vitro</i>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> N	<input type="radio"/> N	<input type="radio"/> N	
<i>P. falciparum</i>					
<i>G. falciparum</i>					
<i>P. malarea</i>					
<i>P. ovalé</i>					
HGB mg/dl	— . —	— . —	— . —	— . —	
Initial					

FICHE SIGNALITIQUE

Nom: KONE

Prénom: Younoussou

Titre de la thèse: Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine *versus* Amodiaquine+ Sulfadoxine Pyriméthamine dans le traitement de l'accès palustre simple à Faladjè (Cercle de Kati)

Année de soutenance: 2008-2009

Ville de soutenance: Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la faculté de médecine de pharmacie et d'odonto-stomatologie.

Email : younoukone@mrtcbko.org

Secteur d'intérêt: Parasitologie

Résumé:

Nous avons effectué un essai clinique randomisé ouvert de juin 2005 à janvier 2006 dans le village de Faladiè comparant l'association AS+AQ à AS+SP et à AQ+SP. L'étude a porté sur les enfants de 6 mois à 59 mois souffrant de paludisme simple à *Plasmodium falciparum*. Les enfants inclus ont été repartis en groupe de 133, 132 et 132 respectivement pour les bras AS+AQ, AS+SP et AQ+SP. Sans correction moléculaire la meilleure ACPR était obtenue avec l'association AQ+SP (97,7%), suivi d'AS+SP (90,8%) et de AS+AQ 55,7%). Les trois bras étaient comparables après ajustement à la PCR avec 95,4%, 96,9%, 99,2% respectivement pour AS+AQ, AS+SP, et AQ+SP

A J2 les associations AS+AQ et AS+SP avaient une action plus rapide sur la parasitémie par rapport à AQ+SP $p=0,001$. A J21 et J28, une réapparition significative de la parasitémie était observé sous le bras AS+AQ comparé aux bras AS+SP et AQ+SP ($p<0,05$).

Sous les trois bras, nous avons obtenu une réduction significative de l'anémie de J0 à J28

De J0 à J3 la prévalence des événements adverses étaient également repartis entre les trois bras, $p>0,05$.

L'association AQ+ SP peut être une alternative à celle de AS+AQ recommandée au Mali dans le traitement de l'accès palustre non compliqué.

Mots clés : Essai clinique, Enfants, Paludisme simple, *Plasmodium falciparum*, AS+AQ, AS+SP, AQ+SP, ACPR, PCR.

Summary

We carried out a clinical trial randomized open from June 2005 to January 2006 in the village of Faladiè comparing association AS+AQ with AS+SP and AQ+SP. The study related to the 6 month old children to 59 months with uncomplicated malaria to *Plasmodium falciparum*. We had fixed a parasitic threshold of 2000 asexual forms/mm³. The children were included after a random pulling as follow: 133 for AS+AQ, 132 for AS+SP and 132 for AQ+SP. Before molecular correction, the best ACPR was obtained with association AQ+SP (55,7%) follow-up of AS+SP (90,8%) and AS+AQ (97,7%) The three arms were comparable after adjustment with the PCR with 95,4%, 96,9%, 99,2% respectively for AS+AQ, AS+SP, and AQ+SP.

In day2 the associations AS+AQ and AS+AP had a faster action on the parasitemia compared to AQ+SP, p=0,001

From day 0 to day 3 the prevalence of the adverses events had also set out again between the three arms p=0, 05

In J21 and J28 a significant reappearance of the parasitemia was observed on arm AS+AQ compared with arms AQ+SP and AQ+SP (p<0, 05)

On the three arms we obtained a significant reduction of the anaemia from day 0 to day 28

AQ+SP can be used as alternative to the AS+AQ that is recommended in Mali for the treatment of uncomplicated malaria.

Key Work: Clinical trial, Children, Uncomplicated malaria, AS+AQ, AS+SP, AQ+SP, *Plasmodium falciparum*, ACPR, PCR.

Summary

We carried out a clinical trial randomized open from June 2005 to January 2006 in the village of Faladiè comparing association AS+AQ with AS+SP and AQ+SP. The study related to the 6 month old children to 59 months with uncomplicated malaria to *Plasmodium falciparum*. We had fixed a parasitic threshold of 2000 asexual forms/mm³. The children were included after a random pulling as follow: 133 for AS+AQ, 132 for AS+SP and 132 for AQ+SP.

Before molecular correction, the best ACPR was obtained with association AQ+SP (55,7%) follow-up of AS+SP (90,8%) and AS+AQ (97,7%) The three arms were comparable after adjustment with the PCR with 95,4%, 96,9%, 99,2% respectively for AS+AQ, AS+SP, and AQ+SP. In day2 the associations AS+AQ and AS+AP had a faster action on the parasitemia compared to AQ+SP, p=0,001

From day 0 to day 3 the prevalence of the adverses events had also set out again between the three arms p=0, 05

In J21 and J28 a significant reappearance of the parasitemia was observed on arm AS+AQ compared with arms AQ+SP and AQ+SP (p<0, 05)

On the three arms we obtained a significant reduction of the anaemia from day 0 to day 28

AQ+SP can be used as alternative to the AS+AQ that is recommended in Mali for the treatment of uncomplicated malaria.

Key Work: Clinical trial, Children, Uncomplicated malaria, AS+AQ, AS+SP, AQ+SP, *Plasmodium falciparum*, ACPR, PCR.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Je le jure !