UNIVERSITÉ DU BURUNDI
GRENIER DU SAVOIR DU BURUNDI
Dépôt institutionnel officiel
https://repository.ub.edu.bi

Efficacité et innocuité des combinaisons thérapeutiques à base d'artemisinine dans le traitement du paludisme simple a plasmodium falciparum : cas de la combinaison artesunate-amodiaquine au centre de sante Mutoyi.

Gusuguru, Dickson; Directeur de thèse : Pr Ndayikunda Claudette

2021-08
UB, Faculté de Médecine
https://repository.ub.edu.bi/handle/123456789/789

Document téléchargé depuis le **Grenier du Savoir du Burundi** — https://repository.ub.edu.bi

UNIVERSITE DU BURUNDI

FACULTE DE MEDECINE

EFFICACITE ET INNOCUITE DES COMBINAISONS THERAPEUTIQUES A BASE D'ARTEMISININE DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME SIMPLE A *PLASMODIUM FALCIPARUM* : CAS DE LA COMBINAISON ARTESUNATE-AMODIAQUINE AU CENTRE DE SANTE MUTOYI.

Par

GUSUGUSU Dickson

Directeur de thèse :

Pr NDAYIKUNDA Claudette

Thèse présentée et soutenue publiquement en vue de l'obtention du grade de **Docteur en Médecine**

Bujumbura, 18 Août2021

IDENTIFICATION DES MEMBRES DU JURY

Président : Pr Martin MANIRAKIZA ;

Directeur : Pr Claudette NDAYIKUNDA ;

Membre : Dr Jean Claude NKURUNZIZA.

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE MEDECINE (2018-2019)

I. BUREAU DECANAL

1. Pr Jean Baptiste NGOMIRAKIZA : Doyen
2. Pr Martin MANIRAKIZA : 1er Vice-Doyen
3. Pr Désiré NISUBIRE : 2ème Vice-Doyen

II. PROFESSEURS EMERITES

1. Pr Evariste NDABANEZE
2. Pr Gabriel NDAYISABA
3. Pr Richard KARAYUBA
4. Pr Léodegal BAZIRA

III. PROFESSEURS ORDINAIRES

1. Pr Théodore NIYONGABO : Pathologies infectieuses et parasitaires
2. Pr Léopold NZISABIRA : Neurologie
3. Pr Gaspard KAMAMFU : Pneumologie
4. Pr Aloys NIYONGABO : Biochimie Structurale et Métabolique
5. Pr Frédéric NSABIYUMVA : Pharmacologie Spéciale, Endocrinologie
6. Pr Rénovât NTAGIRABIRI : Gastro-Entérologie, Hépatologie
7. Pr Elysée BARANSAKA : Cardiologie
8. Pr Jean Baptiste NGOMIRAKIZA : Hépatologie, Nutrition
9. Pr Gordien NGENDAKURIYO : Oto-Rhino-Laryngologie, Médecine légale
10. Pr Déogratias NIYUNGEKO : Pédiatrie

IV. PROFESSEURS ASSOCIES

1. Pr Salvator HARERIMANA : Obstétrique
2. Pr Serges BAHIMANGA : Pédiatrie

3. Pr Claudette NDAYIKUNDA : Hématologie fondamentale, Hématologie Clinique, Biochimie Pathologique
4. Pr Hélène BUKURU : Pédiatrie, Néonatologie
5. Pr Joseph NYANDWI : Néphrologie, Sémiologie et Physiologie Néphrologique
6. Pr Sylvestre BAZIKAMWE : Gynécologie –Obstétrique et Soins Maternels et Infantiles
7. Pr J. Claude NIYONDIKO : Anatomie, Pathologie chirurgicale
8. Pr Eugène NDIRAHISHA : Endocrinologie, Physiologie et Sémiologie Cardiaques
9. Pr François NDIKUMWENAYO : Physiologie, Education à la Citoyenneté
10. Pr Patrice BARASUKANA : Neuro-Anatomie et Sémiologie Neurologique
11. Pr Sébastien MANIRAKIZA : Imagerie Médicale
12. Pr Déogratias NTUKAMAZINA : Gynécologie-Obstétrique
13. Pr Alexis SINZAKARAYE : Rhumatologie et Médecine Physique et de Réadaptation
14. Pr Martin MANIRAKIZA : Pathologies Infectieuses et Parasitaire, Endocrinologie
15. Pr Levi KANDEKE : Ophtalmologie
16. Pr Pontien NDABASHINZE : Pédiatrie
17. Pr Léonard BIVAHAGUMYE : Anatomie Tête et Cou, Sémiologie Chirurgicale.

18. Pr Stanislas HARAKANDI : Soins Palliatifs et douleurs, Anesthésie-Réanimation.
19. Pr AMANI Moïbéni : Sémiologie Médicale, Physiologie et Sémiologie Digestive
20. Pr Gilbert NDAYIZEYE : Anatomie
21. Pr Paul BANDEREMBAKO : Urologie
22. Pr Louis NGENDAHAYO : Anatomie pathologie
23. Pr Désiré NISUBIRE : Biologie Moléculaire, Cytologie et Génétique
24. Pr Hermann NIMPAYE : Parasitologie, Entomologie Médicale
25. Pr Zacharie NDIZEYE : Méthodologie de la Recherche, Epidémiologie et Déontologie

V. CHARGES DE COURS

1. Dr Emmanuel GIKORO : Imagerie Médicale.
2. Dr Daniel NDUWAYO : Neurophysiologie
3. Dr NDAYISHIMIYE Alice : Pédiatrie
4. Dr MUREKATETE Chantal : Radiologie
5. Dr Jean Claude MBONICURA : Pathologie Chirurgicale
6. Dr Thierry SIBOMANA : Pneumologie
7. Dr ThotoShabani MAREBO : Urologie
8. Dr Jean Bosco BIZIMANA : Neuro-Anatomie, Neuro-chirurgie

VI. CHARGES D'ENSEIGNEMENT

1. Dr Jacques NDIKUBAGENZI : Hygiène, Epidémiologie et Socio anthropologie
2. Dr Sandra NKURUNZIZA : Initiation à la Sante Publique
3. Dr Désiré HABONIMANA : Epidémiologie, Méthodologie de la Recherche
4. Dr Jean Claude NKURUNZIZA : Administration des Services de Santé, Démographie

VII. MAITRES ASSISTANTS

1. Mme Claire NDAYIKENGURUKIYE : Immunologie, Bactériologie, Virologie et Mycologie
2. Ph Ramadhan NYANDWI : Pharmacologie Générale

VIII. ASSISTANTS

1. Dr Paulin BARAMBURIYE : Anatomie
2. Dr Roméo IRANKUNDA : Physiologie
3. Dr IRANGABIYE Eloi : Anatomie Pathologique
4. Dr NTAWUYAMARA Epipode : Dermatologie
5. Dr Evrard NIYONKURU : Anatomie Pathologie

IX. ENSEIGNANTS A TEMPS PARTIEL

1. Dr Elie MUPERA : Dermatologie
2. Dr Sylvère SAKUBU : Psychiatrie
3. Dr Gaspard MARERWA : Anatomie Pathologie Spéciale
4. Dr Thaddée BARANCIRA : Physique
5. Dr Léopold HAVYARIMANA : Chimie Générale et Organique

6. Dr KAYOYA Jean Bosco : Biostatistiques

7. Dr Juvénal MUYUKU : Stomatologie

8. Mr Bonaventure NIYOYANDOYE : Psychologie Générale

9. Mme Joëlle GATORE : Maths

10. Mr Ferdinand NCABWENGE : Anglais Médical

11. Mme Michelle MUKESHIMANA : Informatique

12. Mme Patricie BARAHINDUKA : Soins Infirmiers

13. Dr KAMO Emmanuel : Médecine du Travail

14. Dr Sylvain NIYONKURU : Sémiologie Chirurgicale I

15. Dr Canisius HAVYARIMANA : Sémiologie Chirurgicale II

16. Dr Didier KAMATARI : Anatomie

17. Dr NDAYIRORE Révérien : Urologie

18. Dr NIMUBONA Stève : Traumatologie

19. Dr BAMPOYE Freddy : Anesthésie- Réanimation

20. Dr NDAYISABA Carter : Anesthésie-Réanimation

DEDICACES

A Dieu le tout puissant, Créateur du ciel et de la terre, de m'avoir gardé jusqu'à ce jour.

A mon père ;

A ma regrettée mère ;

A mes frères et sœurs ;

A mes Oncles, mes Tantes, mes Cousins et mes Cousines ;

A mes amis ;

A mes collègues de la 36ème promotion de la Faculté de Médecine de Bujumbura ;

A tous les membres du Groupe scout Saint Gautier.

REMERCIEMENTS

A tous mes enseignants de l'Ecole Primaire SOS, du Lycée SOS Hermann Gmeiner et de la Faculté de Médecine de Bujumbura pour l'enseignement de qualité dont j'ai bénéficié auprès de vous.

Au Pr Claudette NDAYIKUNDA, directeur et promoteur de cette thèse, vous m'avez honoré en acceptant de travailler avec moi. Votre disponibilité, votre rigueur dans la démarche scientifique, votre amour pour le travail bien fait, vos immenses qualités humaines font de vous un maître exemplaire et respecté. Permettez-moi de réitérer l'expression de ma reconnaissance et de mon admiration.

Au Pr Martin MANIRAKIZA, Président du jury, vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos nombreuses tâches. Veuillez recevoir cher maître, toute ma considération et profonde gratitude.

Au Dr Jean Claude NKURUNZIZA, Membre du jury, c'est un immense honneur pour moi que vous ayez accepté de juger ce travail. Vous me faites un grand honneur. Veuillez trouver ici, Cher Maître, l'expression de mon profond respect.

A tous ceux qui, de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail, je dis sincèrement merci.

SIGLES ET ABREVIATIONS

% : Pourcentage

< : Inférieur à.

> : Supérieur à.

°C : Degré Celsius.

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AL : Artémether-Luméfantrine

An. Arabiensis : *Anopheles arabiensis*

An. Coluzzii : *Anopheles coluzzii*

An. Funestus : *Anopheles funestus*

An. Gambiae : *Anopheles gambiae*

An. Leesoni : *Anopheles leesoni*

ASAQ : Artésunate-Amodiaquine

Cp : Comprimé

CTA : Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

CYP2C8 : Cytochrome P2C8

DHA-PPQ : Dihydroartemisinine-Pipéraquine

dl : Décilitre.

ECT : Echec clinique tardif

EIQ : Ecart interquartile

ELISA : Enzyme-LinkedImmunoSorbentAssay

EPT : Echec parasitologique tardif

ETP : Echec Thérapeutique précoce

g/dl : Gramme par décilitre

GE : Goutte épaisse

Hb : hémoglobine

HRP2 : Histidin Rich Protein 2

IC : Intervalle de confiance

IgG : Immunoglobuline G

IPO : Input-Process-Output

Kg : Kilogramme.

LDH : Lactate Déshydrogénase

MSP 1 : Merozoite Surface Protein-1

MSP 2 : Merozoite Surface Protein-2

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P. ovale : *Plasmodium ovale*

P.berghei : *Plasmodium berghei*

P.falciparum : *Plasmodium falciparum*

P.knowlesi : *Plasmodium knowlesi*

P.malariae : *Plasmodium malariae*

P.vivax : *Plasmodium vivax*

PA : Parasite Asexué

PCR : Polymérase Chain Reaction

Pf : *Plasmodium falciparum*

Pfcrt : *Plasmodium falciparum* chloroquine-resistance transporter

Pfk13 : *Plasmodium falciparum* Kelch13 propeller domain

Pfmdr1 : *Plasmodium falciparum* multidrug-resistance 1

PNILP : Programme National Intégré de Lutte contre le Paludisme

RCPA : Réponse clinique et parasitologique adéquate

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

TDR : Test de Diagnostic Rapide

TPf : Trophozoïte de *Plasmodium falciparum*

UPR : Unfolded Protein Response

µl : microlitre.

LISTE DE FIGURES

Figure 1 : Cadre conceptuel..... 3
Figure 2 : Répartition des cas de paludisme dans le monde en 2019..... 8
Figure 3 : Cycle évolutif de *Plasmodium falciparum*..... 12
Figure 4 : Diagramme d'inclusion..... 37

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1. Répartition des patients selon le sexe 38
Graphique 2. Répartition des patients selon la tranche d'âge 39
Graphique 3. Répartition des patients selon la résidence (localité) 39
Graphique 4. Répartition des patients selon le portage de gamétocytes à l'inclusion 45
Graphique 5. Répartition des patients inclus selon le taux d'hémoglobine au jour 0. 46
Graphique 6. Evolution de la température axillaire du jour 0 au jour 3 49
Graphique 7. Evolution de la proportion de patients fébriles lors du suivi 51
Graphique 8. Taux d'hémoglobine entre le Jour 0 et le Jour 28 52
Graphique 9. Evolution de la proportion de patients porteurs de parasites asexués lors du suivi 53
Graphique 10. Evolution de la proportion de patients porteurs de gamétocytes lors du suivi 54
Graphique 11. Courbe de survie de Kaplan Meier avant la correction PCR 57
Graphique 12. Courbe de survie de Kaplan Meier après la correction PCR 60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Critères de gravité du Paludisme (OMS 2000)..... 14
Tableau II : Motifs de non inclusion dans l'étude..... 36
Tableau III : Répartition des patients selon le poids 40
Tableau IV : Répartition des patients selon la taille..... 40
Tableau V : Répartition des patients selon le rapport poids/taille 41
Tableau VI : Signes cliniques à l'inclusion..... 41
Tableau VII : Répartition des patients selon la présence ou non de fièvre à l'inclusion..... 42
Tableau VIII : Température (°C) selon la tranche d'âge des patients à l'inclusion 42
Tableau IX : Répartition des patients selon la tranche de densité parasitaire à l'inclusion..... 43
Tableau X : Densité parasitaire des patients selon le sexe à l'inclusion 44
Tableau XI : Densité parasitaire des patients selon la tranche d'âge à l'inclusion. 44
Tableau XII : Répartition des patients selon le portage de gamétocytes et la tranche d'âge à l'inclusion 45
Tableau XIII : Répartition des patients selon le portage de gamétocytes et le sexe à l'inclusion..... 46
Tableau XIV : Moyenne du taux d'hémoglobine selon la tranche d'âge..... 47
Tableau XV : Moyenne du taux d'hémoglobine selon le sexe à l'inclusion..... 47
Tableau XVI : Moyenne du taux d'hémoglobine selon la présence de gamétocytes à l'inclusion..... 48
Tableau XVII : Répartition des patients en fonction du temps de clairance thermique 50
Tableau XVIII : Temps de clairance thermique en fonction de la tranche d'âge.. 50
Tableau XIX : Répartition des cas d'échec thérapeutique selon leur jour de survenue (Avant la correction PCR) 55
Tableau XX: Classification des patients selon la réponse thérapeutique au jour 28 (analyse per protocolavant la correction PCR)..... 56
Tableau XXI : Résultats de l'analyse PCR 57
Tableau XXII : Répartition des cas de réinfection par *P. falciparum* selon l'âge.. 58

Tableau XXIII : Répartition des cas de réinfection par *P. falciparum* selon le sexe 58

Tableau XXIV : Classification des patients selon la réponse thérapeutique au jour 28 (après la correction PCR)..... 59

Tableau XXV : Répartition des patients selon les évènements indésirables de l'ASAQ 61

Tableau XXVI : Motifs de non inclusion selon les auteurs 62

Tableau XXVII : Age moyen selon les auteurs..... 63

Tableau XXVIII : Densité parasitaire à l'inclusion selon les auteurs 65

Tableau XXIX : Indice gamétocytaire à l'inclusion selon les auteurs 66

Tableau XXX : Pourcentage de patients sans parasitémie (PA) aux jours 2 et 3 selon les auteurs..... 69

Tableau XXXI : Réponse thérapeutique au jour 28 avant la correction par la PCR selon les auteurs..... 71

Tableau XXXII : Réponse thérapeutique au jour 28 après la correction par la PCR selon les auteurs..... 72

Tableau XXXIII : Evènements indésirables sous traitement par ASAQ selon les auteurs 74

TABLE DES MATIERES

IDENTIFICATION DES MEMBRES DU JURY i
LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE MEDECINE (2018-2019) ii
DEDICACES vii
REMERCIEMENTS viii
SIGLES ET ABREVIATIONS ix
LISTE DE FIGURES xii
LISTE DES GRAPHIQUES xiii
LISTE DES TABLEAUX xiv
TABLE DES MATIERES xvi
AVANT-PROPOS xxii
0. INTRODUCTION 1
a. Contexte et justification 1
b. Cadre conceptuel 3
c. Questions de recherche 4
d. Objectifs 4
CHAPITRE I. GENERALITES 6
I.1. Quelques définitions 6
I.2. Répartition géographique du Paludisme 8
I.3. Etiopathogénie du Paludisme 9
I.3.1. Mode de transmission du paludisme 9
I.3.2. Vecteurs du paludisme 9
I.3.3. Agent pathogène du paludisme 10
I.3.4. Physiopathologie du paludisme 11
I.3.4.1. Cycle parasitaire de *Plasmodium falciparum* 11
I.4. Diagnostic du paludisme 13
I.4.1. Manifestations cliniques du Paludisme 13
I.4.1.1. Accès palustre simple 13
I.4.1.2. Paludisme grave 13
I.4.2. Diagnostic biologique du paludisme 14
I.4.2.1. Tests de diagnostic rapide 14

I.4.2.2. Goutte épaisse et frottis sanguin 15
I.4.2.3. Amplification par Polymérase Chain Reaction 16
I.5. Traitement du paludisme 16
I.5.1. Classification des antipaludiques 16
I.5.2. Pharmacologie de l'artésunate et de l'amodiaquine et mécanismes de résistances. 17
I.5.2.1. Artésunate 17
I.5.2.2. Amodiaquine 19
I.5.2.3. Combinaison artésunate-amodiaquine 20
I.5.3. Schéma thérapeutique au Burundi 21
I.5.3.1. Traitement du paludisme simple 21
I.5.3.1.1. Objectifs du traitement 21
I.5.3.1.2. Moyens thérapeutiques 21
I.5.3.2. Traitement du paludisme grave 22
I.5.3.2.1. Objectif du traitement 22
I.5.3.2.2.Moyens thérapeutiques 22
I.5.4. Surveillance de l'efficacité des traitements antipaludiques 23
I.5.4.1.Tests in vivo 23
I.5.4.2. Tests in vitro 24
I.5.4.3. Marqueurs moléculaires de résistance 24
CHAPITRE II. MATERIEL ET METHODE 25
II.1. Cadre et lieu de l'étude 25
II.2. Période et type d'étude 25
II.3. Population cible 26
II.4. Déroulement du test d'efficacité thérapeutique 26
II.4.1.Description du centre de santé de Mutoyi 26
II.4.2. Taille de l'échantillon 26
II.4.3. Critères d'inclusion 27
II.4.4. Critères d'exclusion 27
II.4.5. Dépistage et recrutement des patients. 28
II.4.6. Administration du médicament antipaludique 28

II.4.7. Evaluation clinique 29
II.4.8. Examen microscopique 29
II.4.9. Dosage du taux d'hémoglobine 31
II.4.10. Génotypage des plasmodies 31
II.4.11. Retrait d'un participant à l'étude / patient perdu de vue 32
II.4.12. Considérations éthiques 32
II.4.12.1.Approbation du comité d'éthique 32
II.4.12.2. Consentement éclairé 32
II.4.12.3. Autorisations administratives 33
II.5. Collecte et traitement des données 33
CHAPITREIII. RESULTATS 36
III.1.Profil du dépistage 36
III.2. Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients à l'inclusion 38
III.2.1. Caractéristiques démographiques 38
III.2.1.1. Sexe 38
III.2.1.2. Age 39
III.2.1.3. Résidence 39
III.2.2. Caractéristiques cliniques 40
III.2.2.1. Paramètres anthropométriques 40
III.2.2.1.1. Poids 40
III.2.2.1.2. Taille 40
III.2.2.1.3. Rapport Poids/Taille 41
III.2.2.2. Signes cliniques à l'inclusion 41
III.2.2.2.1. Température axillaire à l'inclusion 42
III.2.2.2.1.1. Température selon l'âge 42
III.2.2.3 Prise préalable d'un antipaludique. 43
III.2.3. Caractéristiques parasitologiques 43
III.2.3.1. Densité parasitaire 43
III.2.3.1.1. Densité parasitaire selon le sexe 44
III.2.3.1.2. Densité parasitaire selon la tranche d'âge 44

III.2.3.2. Portage gamétocytaire 45
III.2.3.2.1. Portage de gamétocytes selon la tranche d'âge 45
III.2.3.2.2. Portage de gamétocytes selon le sexe..... 46
III.2.4. Caractéristiques biologiques 46
III.2.4.1. Taux d'hémoglobine..... 46
III.2.4.1.1.Moyenne du taux d'hémoglobine selon la tranche d'âge à l'inclusion . 47
III.2.4.1.2.Moyenne du taux d'hémoglobine selon le sexe à l'inclusion 47
III.2.4.1.3. Moyenne du taux d'hémoglobine selon la présence de gamétocytes à l'inclusion 48
III.3. Efficacité thérapeutique de l'ASAQ 48
III.3.1. Efficacité clinique..... 49
III.3.1.1. Température 49
III.3.1.2. Temps de clairance thermique 50
III.3.1.2.1. Temps de clairance thermique en fonction de la tranche d'âge. 50
III.3.1.3. Evolution de la proportion de patients fébriles du jour 0 au jour 7 51
III.3.2. Evolution du taux d'hémoglobine sous traitement par ASAQ..... 52
III.3.3. Efficacité parasitologique 53
III.3.3.1. Temps de clairance parasitaire..... 53
III.3.3.2. Portage de gamétocytes 54
III.3.3.3. Réponse thérapeutique avant la correction PCR 55
III.3.3.3.1. Répartition des cas d'échec thérapeutique selon leur jour de survenue 55
III.3.3.3.2. Classification des patients selon la réponse thérapeutique au jour 28 (analyse per protocol avant la correction PCR)..... 56
III.3.3.3.3. Analyse de survie selon Kaplan Meier (avant la correction PCR) 57
III.3.3.4. Résultats de l'analyse PCR 57
III.3.3.4.1. Répartition des cas de réinfection par *P.falciparum* selon la tranche d'âge 58
III.3.3.4.2. Répartition des cas de réinfection selon le sexe 58
III.3.3.5. Réponse thérapeutique après correction PCR..... 59
III.3.3.5.1. Classification des patients selon la réponse thérapeutique au jour 28 (analyse per protocol après la correction PCR)..... 59
III.3.3.5.2 Analyse de survie selon Kaplan Meier (après la correction PCR) 60

III.4.Innocuité du traitement 61
CHAPITREIV. DISCUSSION ET COMMENTAIRES 62
IV.1. Des motifs de non inclusion 62
IV.2. Des caractéristiques démographiques, cliniques, parasitologiques et biologiques à l'inclusion 63
IV.2.1. Caractéristiques démographiques 63
IV.2.1.1. Age 63
IV.2.1.2. Sexe 64
IV.2.2. Des caractéristiques cliniques 64
IV.2.3. Caractéristiques parasitologiques 65
IV.2.3.1. Densité parasitaireà l'inclusion 65
IV.2.3.2. Gamétocytes 66
IV.2.4. Taux d'hémoglobine à l'inclusion 66
IV.3. Efficacité thérapeutique de l'ASAQ 67
IV.3.1. Efficacité clinique 67
IV.3.2. Evolution du taux d'hémoglobine 68
IV.3.3.Efficacité parasitologique 69
IV.3.3.1. Clairance parasitaire 69
IV.3.3.2.Clairance gamétocytaire 70
IV.3.3.3. Réponse thérapeutique au jour 28 avant la correction parla PCR 71
IV.3.3.4. Réponse thérapeutique au jour 28 après la correction par la PCR 72
IV.4. Innocuité du traitement 74
CHAPITREV. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS 75
V.1. Conclusion 75
V.2. Recommandations 76
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 78
ANNEXES 86
1. Définition du paludisme grave à *P. falciparum* 86
2. Médicaments ayant une activité antipaludique non utilisables pendant les tests d'efficacité thérapeutique 87
3. Posologie de l'artesunate-amodiaquine 87

4. Classification des réponses au traitement 88
5.Formulaire de dépistage 89
6. Calendrier des activités de suivi 91
7. Formulaire de consentement éclairé 93
8. Dossier individuel du patient 95
9. Approbation du comité national d'éthique 104
10. Serment de Genève 105
RESUME 106

AVANT-PROPOS

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus meurtrière au monde et l'une des premières causes de morbi-mortalité au Burundi.

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine constituent le traitement de première ligne du paludisme simple.

En raison du risque d'émergence des résistances à ces médicaments antipaludiques, l'OMS recommande que les antipaludiques utilisés soient testés tous les 24 mois afin d'évaluer leur efficacité ainsi que leur innocuité.

En abordant ce travail, nous avons voulu évaluer l'efficacité ainsi que l'innocuité de l'artésunate-amodiaquine, une des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine qui était utilisée dans le traitement du paludisme simple dans notre pays.

Nous vous souhaitons un bon moment de lecture et de découverte.

0. INTRODUCTION

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus répandue et la plus meurtrière dans le monde. Elle constitue un véritable problème de santé publique, par son impact négatif sur la santé et l'économie des populations [1].

En 2019, le nombre de cas de paludisme est estimé à 229 millions dans le monde. La même année, le nombre de décès dus au paludisme a été estimé à 409 000 [1].

Les enfants de moins de 5 ans sont les plus vulnérables face au paludisme. En 2018, ils ont représenté 67 % (272 000) des décès associés au paludisme dans le monde [2].

À elle seule, la région Afrique de l'OMS a enregistré 94 % des décès liés au paludisme dans le monde en 2019. L'Afrique subsaharienne constitue le principal foyer du paludisme. Ainsi, l'Afrique subsaharienne a enregistré 94% des cas de Paludisme, soit 215 millions des cas, loin devant la région Asie du Sud-Est (3%) et la région Méditerranée orientale (2 %) [1].

Au Burundi, le paludisme est la principale cause de morbidité et de mortalité dans la population générale. En effet, Il représente 58,8% de l'ensemble des consultations externes enregistrées dans les formations sanitaires en 2018 et 53,8% dans la tranche d'âge des enfants de moins de 5 ans. Il est responsable de 35.8% des décès hospitaliers [3].

Plasmodium falciparum est le parasite du paludisme le plus prévalent dans la région Afrique de l'OMS ; il est en effet à l'origine de 97 % des cas de paludisme estimés en 2019 [1].

a. Contexte et justification

Actuellement, les dérivés de l'artémisinine constituent le moyen le plus efficace dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum*. Ils constituent le pilier principal du traitement des formes simples et compliquées du paludisme en combinaison avec les molécules antipaludiques partenaires. Les efforts visant au

contrôle et à l'élimination du paludisme reposent en grande partie sur l'efficacité de ces molécules.

Cependant, des cas de résistance à l'artémisinine ont été trouvés puis confirmées en Asie du Sud Est, à la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge [4].

D'autres foyers suspects ont été signalés dans la sous-région du Grand Mékong, mais n'ont pas été encore confirmés. En Afrique, la résistance à l'artémisinine n'a pas encore été confirmée mais des mutations du gène Pfk13 (marqueurs moléculaires de résistance partielle à l'artémisinine) ont été détectées au Rwanda à une faible prévalence sans que l'efficacité des CTA soit affectée [5].

Au Burundi, suite à la résistance du *Plasmodium falciparum* à la Chloroquine et à la Sulfadoxine-Pyriméthamine confirmée au début des années 2000, les combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) ont été choisies au Burundi comme traitement de première ligne. La combinaison fixe Artésunate-Amodiaquine (ASAQ) est utilisée au Burundi depuis Mai 2009 dans le secteur public et confessionnel [6].

Des études d'efficacité thérapeutique menées en 2002, en 2006ont montrés une efficacité de la combinaison Artésunate-Amodiaquine avec des taux d'efficacité respectifs de 95,3% et 94,7 %à travers les sites sentinelles du pays [6, 7].

Le renforcement de la pharmacovigilance et de la surveillance de l'efficacité des médicaments antipaludiques sont des éléments indispensables pour détecter les évènements indésirables inattendus et les pertes d'efficacité et pouvoir ainsi choisir les combinaisons les plus adaptées dans les politiques thérapeutiques nationales. Ainsi, l'OMS recommande que les tests d'efficacité thérapeutique des antipaludiques soient réalisés tous les 24 mois [8].

Au vu de ce contexte, nous avons choisi de mener une étude pour évaluer l'efficacité thérapeutique et l'innocuité de la combinaison Artésunate-Amodiaquine dans le traitement du Paludisme simple à *Plasmodium falciparum* dans notre pays.

b. Cadre conceptuel

Le cadre conceptuel de notre étude se base sur le modèle IPO (Input-Process-Output). Les données d'entrée sont les ressources nécessaires à la conduite de l'étude, à savoir les infrastructures, le matériel de diagnostic et le personnel qualifié. Le processus est la méthodologie de surveillance des médicaments antipaludiques telle que définie dans le protocole de l'OMS sur la surveillance des médicaments antipaludiques [8].Les données de sortie concernant l'efficacité et l'innocuité de l'ASAQ servent à la formulation de recommandations sur le traitement du paludisme simple à *P. falciparum*.

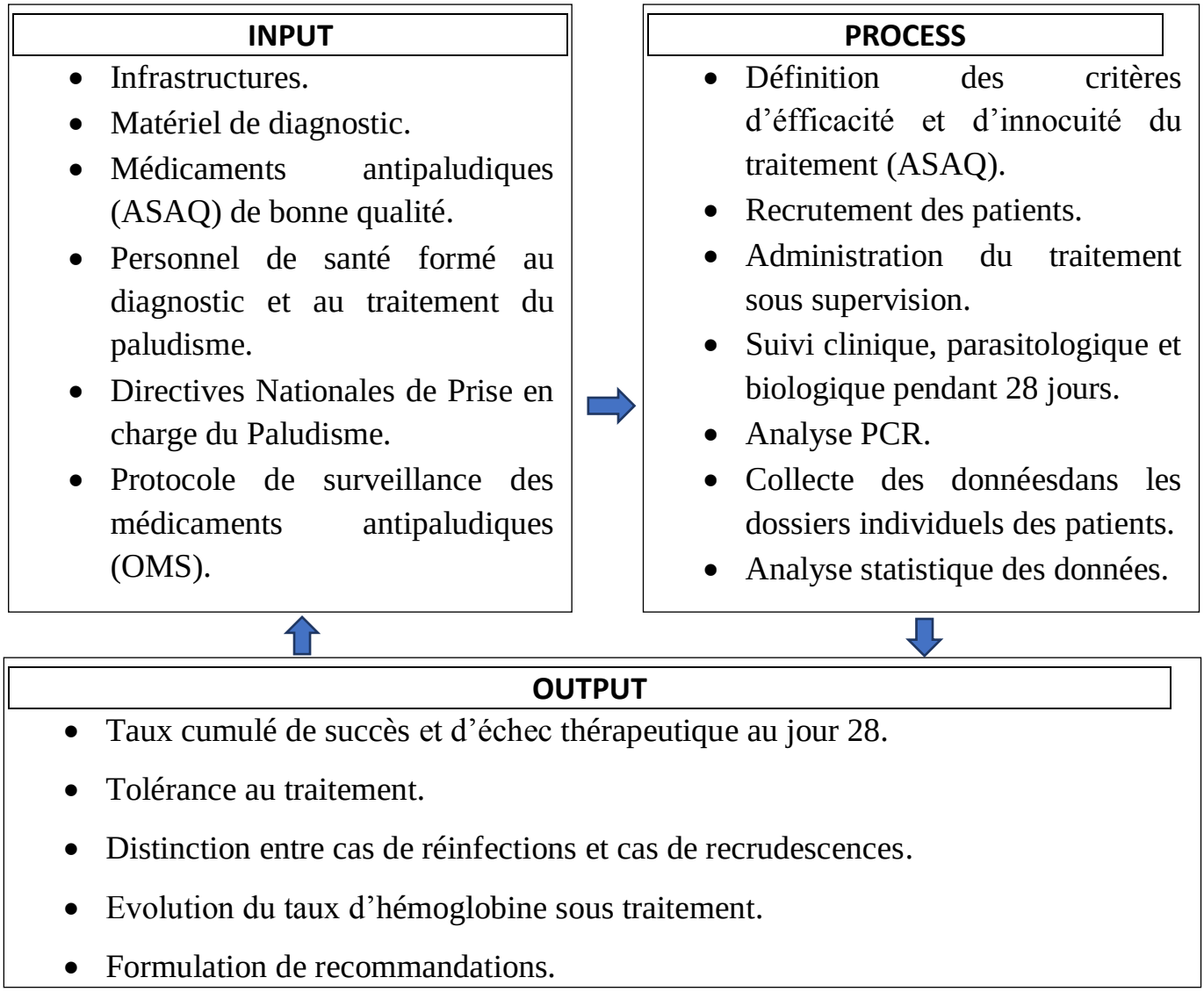


Figure 1 : Cadre conceptuel

c. Questions de recherche

En abordant cette étude, nous avons voulu répondre aux questions de recherche suivantes :

1. Quelle est l'efficacité actuelle de la combinaison artésunate-amodiaquine comme traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* au site de Mutoyi?
2. Quelles sont les évènements indésirables liés à la prise de l'artésunate amodiaquine ?
3. Quel impact la combinaison a-t'elle sur le taux d'hémoglobine des patients traités ?

d. Objectifs

1. Objectif général :

Evaluer l'efficacité thérapeutique et l'innocuité de la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine : Artésunate/Amodiaquine pour le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* au centre de santé de Mutoyi de la commune Bugendana.

2. Objectifs spécifiques :

1. Décrire le profil du dépistage ainsi que les motifs de non inclusion des patients dépistés mais non inclus dans l'étude ;
2. Décrire et analyser les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et parasitologiques des patients inclus dans l'étude ;
3. Mesurer l'efficacité clinique et parasitologique de la combinaison Artésunate /Amodiaquine (ASAQ) chez des enfants âgés de 6 à 120 mois (6 mois à 10 ans) atteints de paludisme simple à *P. falciparum* ;
4. Distinguer une recrudescence d'une réinfection au moyen d'une analyse par amplification génique (PCR) ;
5. Evaluer le temps de clairance thermique après traitement par ASAQ;

6. Evaluer le temps de clairance parasitaire ainsi que l'évolution du portage gamétocytaire après traitement par ASAQ ;
7. Evaluer l'évolution du taux d'hémoglobine après le traitement par ASAQ;
8. Evaluer l'innocuité du traitement en relevant la nature et la fréquence des évènements indésirables et des évènements indésirables graves.

CHAPITRE I. GENERALITES

Le paludisme, aussi appelé malaria, est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et au développement dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis par des moustiques femelles infectés, appartenant au genre *Anopheles* [9]. Cinq espèces de protozoaires causent le paludisme chez l'homme *(P. falciparum, P. vivax, P. malariae, P. ovale et P. knowlesi).*

I.1. Quelques définitions

1. Le paludisme simple : Il est défini comme la survenue d'une parasitémie palustre en présence d'une fièvre et d'autres symptômes, mais sans signes de gravité ou de dysfonctionnement des organes vitaux [10].

2. Efficacité du médicament : Capacité d'un médicament antipaludique à atteindre l'objectif thérapeutique lorsqu'il est administré à une dose recommandée qui est bien tolérée et présente une toxicité minimale [10].

3. Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine : Une association d'un dérivé de l'artémisinine et d'un antipaludique à durée d'action plus longue et dont le mode d'action est différent. La combinaison est dite fixe lorsque deux médicaments antipaludiques sont présentés ensemble dans la même préparation (comprimé, gélule, poudre, suspension ou granulé) [10].

4. Temps de clairance parasitaire : c'est le délai entre la première administration de médicaments et le premier examen au cours duquel la microscopie montre qu'aucun parasite n'est présent dans le sang.

5. La résistance à l'artémisinine (et à ses dérivés) correspond à une clairance parasitaire retardée après un traitement par artésunate en monothérapie, ou après un traitement avec une thérapie combinée à base d'artémisinine (CTA) [11].

6. Echec thérapeutique : Incapacité à éliminer la parasitémie palustre ou à prévenir une recrudescence après l'administration d'un médicament antipaludique, que les symptômes cliniques soient résolus ou non [10].

7. Récurrence : Réapparition d'une parasitémie asexuée après un traitement ayant pour cause une recrudescence, une rechute ou une nouvelle infection [10].

8. Réinfection : Nouvelle infection à la suite d'une première infection ; elle peut être différenciée de la recrudescence grâce au génotype des parasites qui est souvent (mais pas toujours) différent de celui ayant causé l'infection initiale [10].

9. Recrudescence : À la suite d'un traitement antipaludique, réapparition d'une parasitémie asexuée avec le(s) même(s) génotype(s) ayant causé l'affection initiale, en raison d'une élimination incomplète des parasites asexués. La recrudescence se distingue de la réinfection avec un parasite caractérisé par un génotype identique ou différent et de la rechute observée dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale* [10].

10. Innocuité des médicaments : Caractéristiques d'un médicament se rapportant à son risque de nocivité [10].

11. Evènement indésirable : Toute manifestation médicale nocive survenant chez une personne exposée à un produit biologique ou chimique, et qui ne présente pas nécessairement de lien de cause à effet avec le produit [10].

12. Evènement indésirable grave : Toute manifestation médicale nocive survenant chez une personne exposée à un produit biologique ou chimique, qui ne présente pas nécessairement de lien de cause à effet avec le produit, et qui entraîne le décès, la nécessité d'hospitaliser le patient ou de prolonger son hospitalisation, une invalidité ou incapacité importante, ou met en jeu le pronostic vital [10].

13. Effet indésirable : Réaction nocive et non voulue à un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme [10].

I.2. Répartition géographique du Paludisme

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde. Géo-localisée aux zones tropicales et subtropicales, elle est un problème de santé majeur pour plus de 3,2 milliards de personnes mais elle représente également un risque important pour des millions de voyageurs [12].

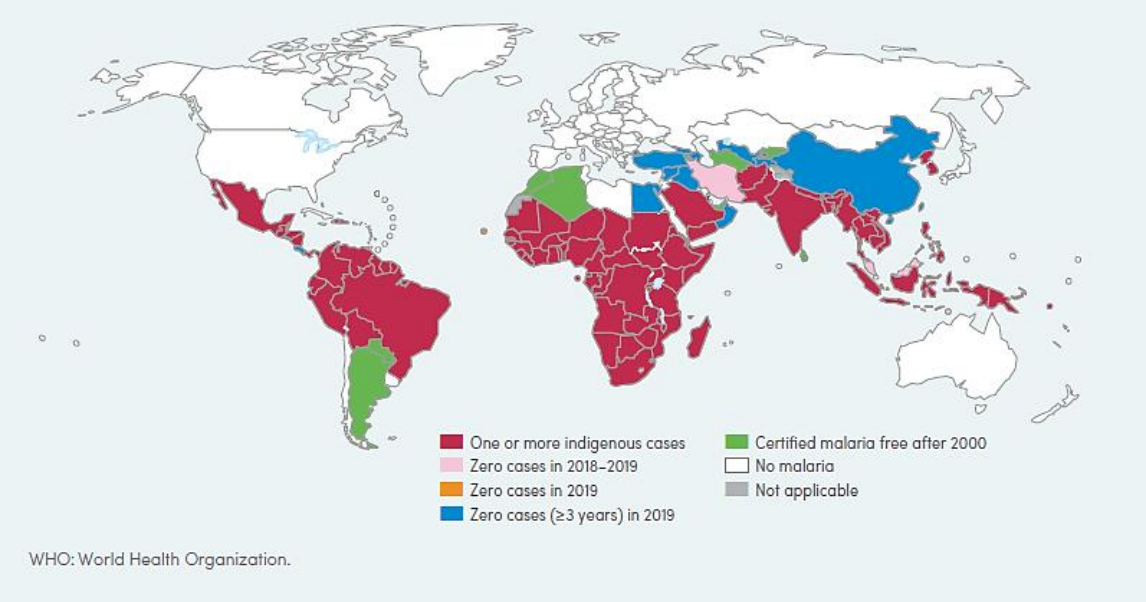


Figure 2 : Répartition des cas de paludisme dans le monde en 2019 [1]

En 2019, le paludisme était présent dans 87 pays où il survient sur un mode épidémo-endémique. Les zones d'endémie sont essentiellement l'Afrique intertropicale, l'Asie du Sud-est, une partie de l'Océanie, l'Inde et l'Amérique du Sud [1].

A l'échelle mondiale, 29 pays comptabilisent à eux seuls 95 % des cas de paludisme. Le Nigeria (27%), la République Démocratique du Congo (12%), l'Ouganda (5%), le Mozambique (4%) et le Niger (3%) concentrent 51% des cas dans le monde. 95% des décès ont été recensés dans 32 pays, principalement des pays de la région subsaharienne.

Au Burundi, le paludisme est la principale cause de morbidité et de mortalité dans la population générale. En effet, il représente 58,8% de l'ensemble des consultations externes enregistrées dans les formations sanitaires en 2018 et 53,8% dans la tranche d'âge des enfants de moins de 5 ans. Il est responsable de 35.85%

des décès hospitaliers [3]. La majeure partie du pays est une zone de transmission permanente durant toute l'année avec des recrudescences saisonnières (2 pics, en avril-mai et novembre-décembre). Ainsi l'endémicité palustre varie d'un endroit à l'autre selon la climatologie et l'altitude [13].

Trois faciès épidémiologiques sont décrits au Burundi en lien direct avec les différents types climatiques :

- la zone hyper endémique en dessous de 1.400 m d'altitude où la transmission est intense (plaine de l'Imbo et du Kumoso);
- la zone méso à hypo endémique située à des altitudes entre 1.400 et 1.750 mètres où la transmission varie de moyen à faible transmission avec un potentiel épidémique élevé (Hauts plateaux centraux);
- la zone non endémique située au-dessus de 1.750 mètres d'altitude où on observe des cas importés (crête Congo Nil) [13].

I.3. Etiopathogénie du Paludisme

I.3.1. Mode de transmission du paludisme

Le parasite est transmis du sujet infecté au sujet réceptif par la piqûre d'un moustique vecteur. Une seule piqûre de moustique peut suffire pour contracter un paludisme. Cependant d'autres voies de transmission du paludisme existent. C'est le cas de la transmission transplacentaire avec survenue de Paludisme congénital ainsi que la transmission transfusionnelle ou par greffon [12].

I.3.2. Vecteurs du paludisme

Le vecteur du paludisme est un moustique culicidé du genre *Anopheles*. Seule la femelle est hématophage et transmet la maladie.

Au Burundi, environ neuf espèces d'anophèles sont présentes dont deux sont des vecteurs primaires principalement impliqués dans la transmission du paludisme : les complexes*Anopheles gambiae* et*Anopheles funestus*. 5 espèces de vecteurs appartenant à ces deux complexes sont présentes dans le pays. Il s'agit d'une part

de *An. arabiensis* (25,47%), *An. coluzzii* (1,91%), *An. gambiae* (72, 35%) et des hybrides *An. gambiae/coluzzii* (0,25%) pour le complexe *An. gambiae* et d'autre part, de *An. funestus* (96%) et*An. leesoni* (4%) pour le complexe*An. Funestus*[13].

I.3.3. Agent pathogène du paludisme

L'agent pathogène du paludisme est un parasite de la classe des protozoaires appartenant au genre *Plasmodium*. Cinq espèces de protozoaires du genre Plasmodium peuvent infecter l'homme : *P. falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae* et *P. knowlesi* (dernière espèce identifiée chez l'homme pour ce parasite qui infecte préférentiellement les singes). Ce sont des parasites intracellulairesdont la multiplication est asexuée chez l'homme et sexuée chez le vecteur (l'anophèle femelle).

Plasmodium falciparum est le plus répandu dans les régions tropicales et intertropicales. C'est l'espèce plasmodiale la plus répandue au Burundi (entre 81,6% et 92,3 % des cas) [14, 15]. Sa longévité est inférieure à 2 mois mais peut dépasser ce délai et exceptionnellement attendre une année. C'est l'espèce la plus redoutable car responsable des formes graves du paludisme. Son développement nécessite une température supérieure à 18 °C. Morphologiquement, le frottis sanguin montre la présence de trophozoïtes annulaires tandis que les autres formes restent dans les capillaires profonds. Les trophozoïtes ont un aspect en bague à chaton. Les gamétocytes ont une forme falciforme [16].

Chez *Plasmodium falciparum*, de nombreux antigènes codés par des gènes en copie unique possèdent un très grand nombre d'allèles, pouvant parfois être regroupés en familles alléliques de séquence primaire très différentes telles que MSP1 et MSP2. Cette caractéristique est utile pour distinguer les cas de recrudescence et de réinfection par génotypages des plasmodies [17].

Plasmodium vivax atteint les zones à climat plus tempéré. Sa durée de vie peut atteindre 3 mois. Il est relativement rare en Afrique.

Plasmodium ovale de longévité similaire à *P. vivax* est retrouvé essentiellement en Afrique tropicale. Au Burundi, *Plasmodium ovale* représente entre 1,32 et 5,8% des cas. Très proche de *P. vivax,* son cycle érythrocytaire dure 48heures [15].

Plasmodium malariae localisé sous forme de foyers dans toutes les régions d'endémie palustre peut avoir une longévité de dizaine d'années. Elle représente entre 6,32% et 12,5% des cas au Burundi [14,15].

I.3.4. Physiopathologie du paludisme

I.3.4.1. Cycle parasitaire de *Plasmodium falciparum*

Le cycle de développement du *Plasmodium* nécessite deux hôtes obligatoires : l'homme et le moustique. Chez l'homme s'effectue la multiplication asexuée ou schizogonie. Chez l'anophèle femelle s'effectue le cycle sexué ou sporogonie [16].

Chez l'homme : Il se déroule en deux phases : une phase hépatique (ou exo-érythrocytaire) et une phase sanguine (ou érythrocytaire).

La phase hépatique : L'anophèle femelle infestée en piquant l'homme lui inocule dans le sang, le parasite sous forme de sporozoïtes. Ceux-ci restent dans la circulation sanguine pendant une demi- heure avant de pénétrer dans les cellules du foie. Une fois dans l'hépatocyte, les sporozoïtes restent quiescents (hypnozoites) pour *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax* ou par multiplication nucléaire, ils deviennent des schizontes intra hépatocytaires (corps bleus). Cette phase dure 7 à 21 jours en fonction de l'espèce plasmodiale, elle est cliniquement muette et correspond à la phase d'incubation de la maladie.

La phase sanguine : La rupture des corps bleus libère des mérozoïtes qui pénètrent les globules rouges par endocytose, et se transforment en trophozoïtes. Le trophozoïte grossit et se transforme en schizonte sanguin qui est appelé corps en rosace à maturité et qui contient de nombreux mérozoïtes dont le nombre varie selon l'espèce plasmodiale. L'éclatement de l'hématie libère les mérozoïtes dans la circulation sanguine. Chaque mérozoïte envahit une nouvelle hématie, poursuivant ainsi le cycle intraérythrocytaire. Au cours de la multiplication dans les hématies,

le parasite va produire au dépend de l'hémoglobine un pigment appelé l'hémozoïne. Le cycle sanguin dure 48 heures chez le *P.falciparum, P.vivax et P.ovale*, 72 heures chez le *P.malariae*. Après plusieurs cycles schizogoniques sanguins, certains mérozoïtes se différencient en élément à potentiel sexué : les gamétocytes. Ceux-ci ne poursuivront leur développement que s'ils sont absorbés par un anophèle femelle.

Chez l'anophèle : Encore appelé cycle sporogonique, il débute dès l'infection de l'anophèle femelle ayant piqué un porteur de gamétocytes. Les gamétocytes passent dans son estomac, le gamétocyte femelle (ou macro-gamétocyte) se transforme et devient immobile. Le gamétocyte mâle (micro-gamétocyte) va subir une ex-flagellation qui l'allongera et le rendra mobile. La fécondation du macro-gamétocyte par le micro-gamétocyte aboutit à la formation d'un œuf mobile dans la lumière du tube digestif appelé ookinète. Celui-ci va traverser et aller s'enkyster sur sa face externe formant un oocyste. Une fois mûr l'oocyste éclate et libère des sporozoïtes qui vont gagner les glandes salivaires de l'anophèle d'où ils seront inoculés à l'homme lors d'une nouvelle piqûre. La durée du cycle chez l'anophèle est de 10 à 40 jours selon la température extérieure et les espèces.

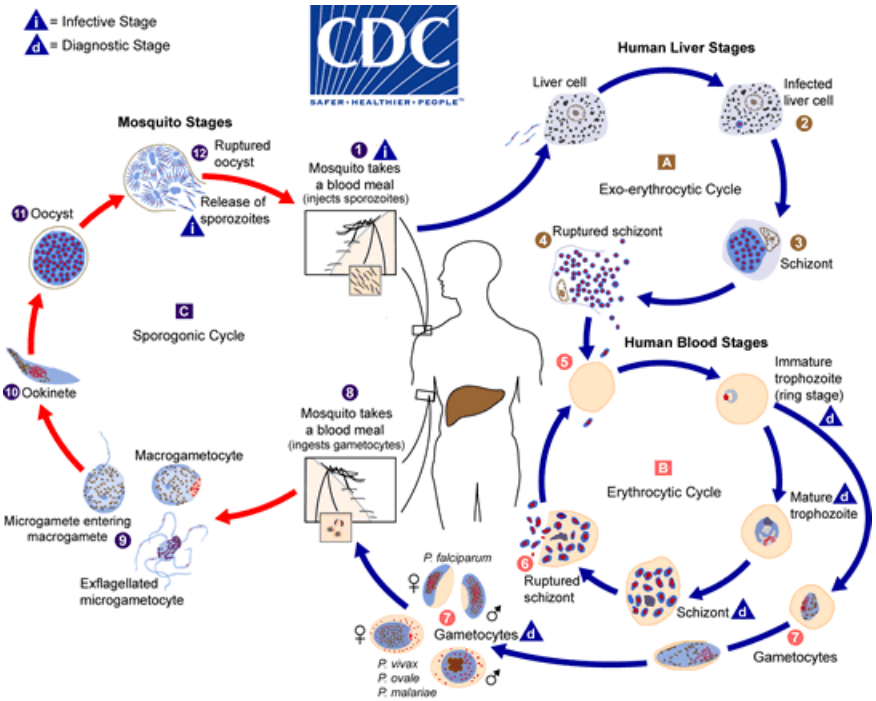


Figure 3 : Cycle évolutif de *Plasmodium falciparum* [18]

I.4. Diagnostic du paludisme

I.4.1. Manifestations cliniques du Paludisme

I.4.1.1. Accès palustre simple

C'est la forme habituelle du sujet non immun, souvent appelée forme de primo-invasion. Le tableau clinique est celui d'une fièvre intermittente d'apparition progressive, associant des céphalées, myalgies, arthralgies à des troubles digestifs souvent au premier plan (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) [19].

I.4.1.2. Paludisme grave

Le paludisme grave survient surtout chez les sujets non- immuns soit brutalement, soit après des manifestations cliniques non reconnues comme ceux d'un paludisme. Elle survient surtout lors d'infestations par *P.falciparum*, mais des cas graves ont été recensés lors d'atteintes dues à *P.vivax* et *P.knowlesi*. Dans la forme typique, c'est un coma d'intensité variable associé à une fièvre élevée (40°), respiration stertoreuse, pouls accéléré. Des convulsions peuvent apparaître surtout chez l'enfant. L'examen clinique peut noter des signes négatifs comprenant une hypotonie généralisée, une absence de signes en foyer et une nuque souple.

D'autres formes cliniques du paludisme existent, citons par exemple, la fièvre bilieuse hémoglobinurie et le paludisme viscéral évolutif [19].

Tableau I : Critères de gravité du Paludisme (OMS 2000) [20]

Prostration	extrême faiblesse
Troubles de la conscience	- adulte : score de Glasgow modifié <10 - enfant de moins de 5 ans : score de Blantyre < 3
Convulsions répétées	(> 1/24 heures)
Détresse respiratoire	respiration acidosique (définition clinique)
Ictère	ictère clinique ou biologique (bilirubinémie totale > 50 µmol/L)
Hémoglobinurie macroscopique	urines rouges foncées ou noires hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette absence d'hématurie microscopique
Collapsus circulatoire	tension artérielle systolique < 80 mmHg chez l'adulte tension artérielle systolique < 50 mmHg chez l'enfant avant 5 ans
Œdème pulmonaire	définition radiologique
Saignement anormal	définition clinique
Anémie grave	- adulte : hématocrite < 20% ou hémoglobine plasmatique < 7 g/dL - enfant : hématocrite < 15% ou hémoglobine plasmatique < 5 g/dL
Hypoglycémie	(< 2,2 mmol/L) (< 0,4 g/L)
Acidose métabolique	bicarbonates < 15 mmol/L ou pH < 7,35
Hyperlactatémie	lactates plasmatiques > 5 mmol/L
Hyperparasitémie	(> 4% chez le sujet non immun ou > 20% chez le sujet immun)
Insuffisance rénale	- adulte : diurèse < 400 mL/24h ou créatininémie > 265 µmol/L après réhydratation - enfant : diurèse < 12mL/kg/24h ou créatininémie élevée pour l'âge

I.4.2. Diagnostic biologique du paludisme

L'OMS recommande que tous les cas suspects de paludisme soient confirmés par un test de diagnostic avant tout traitement [19]. La microscopie est la méthode de référence du diagnostic du paludisme.

I.4.2.1. Tests de diagnostic rapide

Ces techniques utilisent des bandelettes antigéniques et permettent un diagnostic rapide sur sang total. Les antigènes recherchés sont des protéines spécifiques d'espèce ou de genre. C'est une chromatographie sur papier où sont fixés des anticorps dirigés contre l'Histidin Rich Protein 2 (HRP2) de *P. falciparum* et/ou contre la pLDH (lactate déshydrogénase) de Plasmodium [19].

Les tests TDRs sont simples à utiliser, rapides et n'exigent ni électricité, ni matériel spécial. La spécificité est élevée. Parfois, les TDRs donnent un résultat erroné. En cas de faible parasitémie, le TDR peut révéler un résultat négatif ; Il peut rester positif après négativation microscopique pendant plusieurs jours. En effet, l'HRP2 n'est pas liée à la persistance des parasites circulants. Elles peuvent donner des faux positifs si présence de facteurs rhumatoïdes. Leur efficacité dans le diagnostic du paludisme à *P.falciparum* est menacée par l'apparition de mutations.

I.4.2.2. Goutte épaisse et frottis sanguin

La Goutte Epaisse (GE) est une technique de micro-concentration des parasites sur une petite surface. Elle consiste à déposer une goutte de sang sur une lame porte-objet propre. Le sang est écrasé par un mouvement en spirale à l'aide d'un coin d'une autre lame. Après séchage, l'étalement est coloré au Giemsa dilué au 1/10ème pendant 10 à 15 minutes. La lecture se fait au microscope optique à l'objectif 100. Il apporte comme le frottis le diagnostic de certitude par la mise en évidence des parasites. La goutte épaisse permet cependant de détecter des parasitémie plus faible. Le seuil de détection est de 10 à 20 parasites asexués /µl. La GE est plus sensible que le frottis, mais les hématies sont détruites et les parasites sont déformés rendant la reconnaissance de ces derniers plus difficile. Les prélèvements sont réalisés avant tout traitement curatif puis examinés en urgence par un biologiste qualifié et expérimenté.

Le frottis sanguin est un étalement mince sur une lame porte-objet. La coloration du frottis sanguin se fait dans les mêmes conditions que celles décrites pour la GE, toutefois, la préparation est préalablement fixée au méthanol avant la coloration au Giemsa dilué au 1/10ème. Dans ce cas, les érythrocytes sont conservés avec les parasites. Le frottis permet de mettre en évidence les hématozoaires intra érythrocytaires. Le frottis facilite le diagnostic d'espèces. Il permet également de mettre en évidence les différentes formes évolutives notamment au cours du paludisme à *P. falciparum*, les schizontes et les gamétocytes [19].

I.4.2.3. Amplification par Polymérase Chain Reaction

Utilisés pour la détection de parasitémie faible, pour l'identification des espèces plasmodiales par amplification génomique d'une séquence d'ADN choisie et identification de séquences spécifiques par électrophorèse. La technique est rapide avec une grande sensibilité et une spécificité élevée. Elles nécessitent cependant un personnel qualifié et a un coût élevé. Il est peu adapté pour le diagnostic de routine (d'urgence) et est utilisé surtout pour la recherche.

I.5. Traitement du paludisme

I.5.1. Classification des antipaludiques

Les antipaludiques sont classés en fonction de leur mode d'action et de leur structure chimique. On distingue :

1. Schizonticide érythrocytaires :

- Amino-4-quinoleines : chloroquine, amodiaquine, pipéraquine.
- Amino-alcools : quinine, méfloquine, halofantrine, luméfantrine.
- Sesquiterpènes : artémisinine et ses dérivés : dihydroartémisinine, artéméther, Artésunate.
- Antimétabolites :
  - Anti foliques : sulfadoxine, dapsone
  - Antifoliniques : proguanil, pyriméthamine
  - Antibiotiques : cyclines, clindamycine
  - Analogues de l'ubiquinone : atovaquone.

2. Schizonticides intrahépatiques :
   - Amino 8 quinoléines : primaquine, tafénoquine
   - Anti métabolites : proguanil, cyclines.
3. Gamétocytocides :
   - Amino -8-quinoléines : primaquine, tafénoquine.

4. Associations d'antipaludiques à effet synergique schizonticide :

L'action synergique schizonticide de plusieurs molécules permet d'augmenter l'efficacité des médicaments antimalariques et d'obtenir une protection mutuelle des produits contre l'acquisition de résistance des plasmodies, essentiellement de *P. falciparum.*

Certaines de ces associations sont :

- Sulfadoxine-Pyriméthamine
- Quinine + tétracyclines
- Artésunate + Amodiaquine
- Artemether + Luméfantrine
- dihydro artémisinine + pipéraquine (DHA - PPQ)

I.5.2. Pharmacologie de l'artésunate et de l'amodiaquine et mécanismes de résistances.

I.5.2.1. Artésunate

L'artésunate est un dérivé de l'artémisinine qui est une lactone sesquiterpènique avec deux atomes d'oxygène liés par un pont peroxyde au-dessus d'un cycle à sept atomes de carbone avec sept centres d'asymétrie autorisant un grand nombre de stéréo-isomères [19].

Le mécanisme d'action de l'artésunate n'est pas parfaitement élucidé, mais il semble que l'artésunate exercerait son activité antiparasitaire grâce à sa structure endoperoxyde. Il entraine une alkylation de l'hème, contrariant son agrégation, inhibant ainsi la formation d'hémozoïne. Cette action sur l'hème permet la restitution rapide du potentiel ferrique du patient [21].

L'artésunate est comme tous les autres dérivés de l'artémisinine actif sur les parasites du stade endo-érythrocytaire y compris les schizontes et les gamétocytes. Il est cependant inactif sur les formes du stade extraérythrocytaires du parasite (mérozoïtes, sporozoïtes, et les schizontes à localisation hépatique).

Administrée per os, l'artésunate est rapidement absorbé puis convertie en dihydroartemisinine qui en constitue le métabolite actif. La dihydroartemisinine est métabolisée par le tube digestif et le foie et excrétée par les urines.

Par voie intraveineuse, l'artésunate contribue directement à l'activité antipaludique contrairement à la voie per os où l'activité antipaludique est essentiellement dévolue à la dihydroartemisinine.

L'artésunate est généralement bien toléré. Il a les mêmes effets indésirables que les autres dérivés de l'artémisinine : réactions d'hypersensibilité, troubles digestifs, toux, rash, étourdissement, hémolyse retardée. Il n'existe aucune preuve de la tératogénicité des dérivés de l'artémisinine mais l'usage de l'artésunate est sujet à précaution dans le traitement du paludisme pendant la grossesse, surtout au premier trimestre.

L'artésunate est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux dérivés de l'artémisinine.

Pour le traitement du paludisme simple, l'artésunate est indiqué en combinaison avec d'autres molécules partenaires et la dose recommandée per os est de 4mg/kg/jour.

Pour le paludisme grave, la dose est de 2,4mg/kg chez les patients ayant plus de 25 kg et de 3mg/kg pour ceux ayant moins de 25kg et les moins de cinq ans par voie injectable IM ou IV. La voie intra rectale est utilisée en traitement de pré-référence.

Mécanismes de résistance à l'artémisinine et à ses dérivés

La résistance à l'artémisinine et à ses dérivés se définit comme l'élimination tardive du parasite suite à un traitement à l'artésunate par monothérapie ou avec une CTA. En 2013, il a été mis en évidence un polymorphisme sur le gène PFk13 du chromosome 13 de *P.falciparum* qui était associé à une diminution des clairances parasitaires en Asie du Sud Est [22].

Les mutations situées au niveau du locus « k13 propeller» confèrent aux souches qui en sont porteuses une résistance in vivo et in vitro à l'artémisinine. Deux mécanismes majeurs de résistance qui ont été proposés indépendamment mais

n'ont pas encore été validés : l'activation de la voie UPR (unfolded protein response) permettant aux parasites de réparer les protéines endommagées et la dysregulation d'une enzyme, la phosphatidylinositol-3‑ kinase du parasite ce qui aboutit à la résistance à l'artémisinine [23].

I.5.2.2. Amodiaquine

L'amodiaquine est une amino-4-quinoléine dont la structure et le mécanisme d'action sont similaires à ceux de la chloroquine.

Il est converti en désethylamodiaquine, son métabolite actif et agit par accumulation dans la vacuole du parasite et par interférence avec la détoxification de l'hème. L'amodiaquine est efficace contre certains parasites résistants à la chloroquine mais il existe des résistances croisées [21].

L'amodiaquine est rapidement absorbée à travers la paroi du tube digestif puis est rapidement convertie en désethylamodiaquine qui est à l'origine de l'activité antipaludique du médicament.

L'amodiaquine est utilisée en combinaison avec l'artésunate dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*. Il n'est pas utilisé en chimio prophylaxie du fait de son risque d'hépatotoxicité et d'agranulocytose en cas d'accumulation.

La combinaison artésunate-amodiaquine est généralement bien tolérée mais est associée à une plus grande incidence de troubles gastro-intestinaux (nausée, douleurs abdominales) comparés aux autres CTA. Les autres effets secondaires retrouvés sont : la toux, l'anorexie, insomnie, fatigue et dans une moindre mesure des arythmies, bradycardie, prurit, vomissements, troubles transitoires de l'accommodation et opacification de la cornée. D'autres effets indésirables associés à l'amodiaquine sont l'hépatotoxicité et la neutropénie [21].

L'amodiaquine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue et doit être évitée en cas d'antécédents d'atteinte hépatique, d'hépatotoxicité, de neutropénie ou de rétinopathie. La dose recommandée est de10mg/kg/jour.

Mécanismes de résistance à l'amodiaquine

Peu d'études ont explorés les bases moléculaires de la résistance à l'amodiaquine. Les études réalisées émettent l'hypothèse de certains points communs entre l'amodiaquine et la chloroquine. La résistance à l'amodiaquine semble être liée aux gènes pfcrt et pfmdr1 et à des mécanismes d'efflux [24].

I.5.2.3. Combinaison artésunate-amodiaquine

Selon l'OMS, une CTA est une association d'un dérivé de l'artémisinine et d'un antipaludique à durée d'action plus longue et dont le mode d'action est différent.

L'avantage de combiner deux médicaments antipaludiques est que cela augmente les taux de guérison et prévient l'émergence des résistances au traitement. Les médicaments partenaires dans une combinaison doivent être indépendamment efficace [19]. La combinaison est dite fixe lorsque deux médicaments antipaludiques sont présentés ensemble dans la même préparation (comprimé, gélule, poudre, suspension ou granulé). Cela résulte en une meilleure efficacité du traitement car favorisant l'adhérence.

La combinaison artésunate-amodiaquine est disponible en association fixe sous la forme de comprimés sécables séparés contenant respectivement 25/67,5mg, 50/135 mg ou 100/270 mg d'artésunate et d'amodiaquine.

Il est utilisé dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

La posologie est à adapter en fonction du poids à raison de 4 mg /kg d'artésunate et de 10mg /kg d'amodiaquine 1 fois par jours pendant 3 jours.

I.5.3. Schéma thérapeutique au Burundi

I.5.3.1. Traitement du paludisme simple

I.5.3.1.1. Objectifs du traitement

L'objectif primordial du traitement est d'assurer la guérison rapide du malade (suppression de l´infection). Les objectifs secondaires sont de prévenir l'évolution des formes simples vers les formes sévères (potentiellement mortelles) et l'apparition des résistances [6].

I.5.3.1.2. Moyens thérapeutiques

Depuis décembre 2019, le traitement de première ligne du paludisme simple au Burundi est une association à base d'artémisinine de deux antipaludiques : l'Artémether-Luméfantrine pendant 3 jours. Avant cette date, la combinaison Artésunate-Amodiaquine constituait le traitement de première ligne du paludisme simple. La première prise de ce traitement doit être supervisée par un agent de santé. L'Artémether-Luméfantrine est disponible en combinaison fixe sous forme de comprimés hydrosolubles pour les enfants et de comprimés pour les autres contenant20mg +120 mg respectivement. Selon le poids, le nombre de comprimés par blister varie ainsi : (20 mg + 120 mg) Blister de 6 ; 20 mg + 120 mg Blister de 12 ; 20 mg + 120 mg Blister de 18 ; 20 mg + 120 mg Blister de24. La dose totale recommandée est de 6 prises de 1 à 4 comprimés en fonction du poids corporel : Une prise de 1 à 4 comprimés au moment du diagnostic puis 5 prises de 1 à 4 cp dans l'intervalle de 8h – 20h – 32h – 44h et 56 heures après la première prise.

Le traitement de deuxième ligne du paludisme simple est la dihydroartemisinine + pipéraquine cp (DHA - PPQ) en combinaison fixe en cas d'échec thérapeutique. Ce traitement est disponible en combinaison fixe sous forme de comprimés dispersibles de : 20 mg+160 mg Blister de 3 ; 40 mg + 320 mg Blister de 3 ; 40 mg + 320mg Blister de 6 ; 40 mg + 320 mg Blister de 9 ; 40 mg + 320 mg Blister de 12. La dose recommandée est de 6 prises en raison de 1 à 3 comprimés en fonction du poids corporel.

La quinine associée à la clindamycine est utilisée en cas de contre-indication aux CTA. La Quinine est disponible en sulfate de quinine comprimé enrobé dosé à 100mg, 300 mg et 500 mg, la Clindamycine est présentée sous forme de gélule de 150 mg et 300 mg [6].

I.5.3.2. Traitement du paludisme grave

I.5.3.2.1. Objectif du traitement

Le principal objectif du traitement du paludisme grave est de prévenir le décès, les objectifs secondaires étant la prévention des séquelles, de la recrudescence, de la transmission et de l'émergence de la résistance [6].

I.5.3.2.2.Moyens thérapeutiques

Le traitement de choix du paludisme grave est l'Artésunate injectable en IV/IM à raison de 2,4 mg/kg chez l'adulte et 3 mg /kg chez l'enfant de moins de 20 à H0, H12 et H24, puis une fois par jour jusqu'à ce que le patient soit capable d'avaler et continuer avec les CTA pendant 3 jours.

La Quinine injectable en perfusion est utilisée en l'absence de l'artésunate injectable : une dose de charge de Quinine sel 20mg/kg de poids corporel est administrée en perfusion intraveineuse lente (IVL) dans un sérum glucosé à 5% ou 10% en 4 heures. Après la dose de charge et un repos de 4 heures puis, la dose d'entretien de 10 mg/kg dans du sérum glucosé à perfuser est administrée toutes les 8 heures. Dès que le patient est en mesure d'avaler, passer aux CTA en traitement complet de trois jours.

En plus de l'option mise en route, un traitement adjuvant doit être instauré le cas échéant [6].

I.5.4. Surveillance de l'efficacité des traitements antipaludiques

La résistance aux antipaludiques se définit comme la capacité d'une souche parasitaire à survivre et/ou à se multiplier malgré l'administration et l'absorption d'un médicament donné en doses égales ou supérieures à celles habituellement recommandées mais qui restent dans les limites de tolérance du sujet. Elle est à différencier de l'échec thérapeutique qui se définit comme une incapacité à éliminer les parasites du sang du patient ou à prévenir leur recrudescence après l'administration d'un antipaludique.

La résistance aux médicaments antipaludiques est donc un des facteurs qui peuvent conduire à un échec thérapeutique. D'autres facteurs notamment une posologie inadéquate, une mauvaise observance du traitement par le patient, la mauvaise qualité des médicaments, les interactions médicamenteuses peuvent contribuer à l'échec thérapeutique.

L'OMS recommande que les tests d'efficacité thérapeutiques des antipaludiques soient réalisés tous les 24 mois [8]. Trois méthodes sont couramment utilisées pour surveiller la sensibilité de *P. falciparum* aux antipaludiques :

- Les tests in vivo ;
- Les tests in vitro ;
- Les tests moléculaires

I.5.4.1.Tests in vivo

La méthode de référence de surveillance des résistances est le test in vivo de l'OMS. Ils consistent à administrer une dose standard d'antipaludique à des malades infectés par *P. falciparum* et à suivre pendant au moins 28 jours la disparition des manifestations cliniques et de la parasitémie. Les examens clinique et parasitologique se font aux joursJ0, J1, J2, J3 puis à J7, J14, J21et J28. Les résultats sont ensuite classés selon des critères cliniques et parasitologiques en proportion de patients ayant un échec thérapeutique précoce (ETP), un échec clinique tardif (ECT), un échec parasitologique tardif (EPT) ou une réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) [8].

Afin de distinguer une réinfection d'une recrudescence de l'infection, la PCR constitue une excellente technique pour en faire la distinction et devrait être associée à toute étude de pharmacorésistance en zone d'endémie [8].

I.5.4.2. Tests in vitro

Le test in vitro est un test de phénotypage, qui consiste à évaluer la sensibilité des isolats de Plasmodium testés en les mettant en culture en présence de concentrations croissantes des molécules antipaludiques étudiées (seule ou en association). Il permet de mesurer l'effet direct d'une drogue sur les parasites.

I.5.4.3. Marqueurs moléculaires de résistance

Ce sont des méthodes de génotypage ou d'identification des variantes génétiques, réalisées sur l'ADN du parasite. Il s'agit de chercher les mutations des gènes du parasite impliqués dans la résistance aux antipaludiques par l'utilisation des techniques de biologie moléculaire. Les génotypes de résistance sont déterminés après amplification de l'ADN par PCR. Ces méthodes sont très sensibles. Elles requièrent cependant un matériel sophistiqué et un personnel qualifié. Ce sont également des techniques très coûteuses.

CHAPITRE II. MATERIEL ET METHODE

II.1. Cadre et lieu de l'étude

Les données de notre étude ont été obtenues auprès du Programme National Intégré de Lutte contre le Paludisme.

Le PNILP a été créé en Janvier 2009 et sa mission est de doter à la population vivant sur le territoire Burundais des outils et services les plus efficaces de lutte contre le paludisme de manière efficiente et équitable [13].

Dans l'organigramme du Ministère de la Santé Publique et de la Lutte contre le SIDA, le PNILP dépend de la Direction Générale des Services de Santé et de la Lutte contre le Sida [25].

Il est constitué des unités suivantes :

- l'unité de Prise en charge (PEC) ;
- l'unité de Lutte Anti-Vectorielle (LAV);
- l'unité Suivi – Evaluation ;
- l'unité d'Information, d'Education, et de Communication pour le Changement de Comportement (IEC/CCC) ;
- l'unité chargée de l'administration et de la gestion des ressources matérielles et financières ;

Ces unités sont sous la direction des chefs d'unités qui sont coordonnés par un Directeur assisté d'un Directeur-adjoint.

II.2. Période et type d'étude

Notre travail est une étude expérimentale de type essai clinique non randomisé réalisée du 08 Mai 2019 au 11 Juillet 2019 portant sur tous les patients ayant été traités pour Paludisme simple à *P. falciparum* avec la combinaison ASAQ au site de Mutoyi et suivis dans le cadre d'un test d'efficacité thérapeutique de ce médicament antipaludique.

II.3. Population cible

L'étude porte sur des patients atteints de paludisme simple à *P. falciparum*, âgés de 6 à 120 mois (6 mois à 10 ans), qui viennent en consultation au centre de santé de Mutoyi.

II.4. Déroulement du test d'efficacité thérapeutique

Le test d'efficacité thérapeutique de l'ASAQ au site de Mutoyi a été réalisé sur les patients âgés de 6 à 120 mois (6 mois à 10 ans), ayant été traité pour Paludisme simple à *P. falciparum* avec la combinaison ASAQ. Le test a été conduit selon le protocole de l'OMS sur la surveillance de l'efficacité des antipaludiques de 2009 [8].

II.4.1.Description du centre de santé de Mutoyi

Le centre de santé de Mutoyi est situé dans les plateaux centraux au centre du pays dans la commune de Bugendana de la province de Gitega et à 40km de la ville Gitega. Il est situé dans la Province Sanitaire de Gitega et dans le District Sanitaire de Mutaho. Son aire d'attraction est de 33.568 habitants. Il est situé dans une zone de transmission modérée du paludisme.

II.4.2. Taille de l'échantillon

Comme il n'y a pas de données récentes, le taux d'échec thérapeutique de l'ASAQ au Burundi est inconnu, le taux de 5 % a été retenu. Pour un niveau de confiance de 95 %, une précision estimée à environ 5 %, 73 patients au moins devaient être inclus dans l'étude. $n = Z^2 \times p \times q / (d)^2$. Avec $p = 0,05$; $q = 0,95$; $z^2 = (1,96)^2$; $d2 = (0,05)^2$; $n = 73$.

Ce nombre a été majoré de 20 % pour tenir compte des personnes perdues de vue et des retraits au cours de la période de suivi de 28 jours. Ainsi, au moins 88 patients devraient être inclus dans l'étude. Un total de 92 patients a été inclus dans l'étude.

II.4.3. Critères d'inclusion

- âge compris entre 6 et 120 mois (6 mois à 10 ans);
- infection mono spécifique par *P. falciparum* détectée par examen microscopique;
- parasitémie comprise entre 1000 - 200.000 parasites /µl (formes parasitaires asexuées) ;
- température axillaire ≥37,5°C ou antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures;
- capacité à prendre des médicaments par voie orale ;
- possibilité et volonté de respecter le protocole pendant la durée de l'étude et de respecter le calendrier de consultations ;
- consentement éclairé écris du père ou de la mère, ou du tuteur.

II.4.4. Critères d'exclusion

- présence de signes généraux de danger chez les patients âgés de moins de cinq ans ou de signes de paludisme à *P. falciparum* grave selon les définitions de l'OMS ;
- infection mixte ou infection mono spécifique par une autre espèce de Plasmodium, détectée par examen microscopique ;
- malnutrition sévère (Enfant dont la courbe de croissance se situe au-dessous de la courbe -3 (valeur du z)) ;
- état fébrile dû à des maladies autres que le paludisme ou à d'autres maladies sous-jacentes chroniques ou graves connues ;
- prise régulière de médicaments, qui risquerait de gêner la pharmacocinétique antipaludique ;
- antécédents d'hypersensibilité à l'un quelconque des médicaments testés ou utilisés comme traitement de remplacement, ou de contre-indication à ces médicaments ;
- vomissements persistants.

II.4.5. Dépistage et recrutement des patients.

Tous les patients consultant au centre de santé de Mutoyi et qui satisfaisaient aux principaux critères de recrutement lors du dépistage (âge, fièvre ou antécédents de fièvre, symptômes de paludisme, absence de signes de danger en rapport avec le paludisme, absence de signes de paludisme grave, absence de malnutrition sévère) ont été dépistés. Un formulaire de dépistage a été utilisé pour enregistrer les informations générales et les observations cliniques concernant chaque patient examiné. Si le patient satisfaisait aux critères cliniques, une recherche de parasitémie était effectuée.

Les personnes atteintes de paludisme simple, qui satisfaisaient aux critères d'inclusion dans l'étude, ont été recrutées et traitées par une combinaison thérapeutique à base d'Artémisinine : Artésunate/Amodiaquine (ASAQ) puis ont fait l'objet d'une surveillance pendant 28 jours. Lors du suivi, les données cliniques, paracliniques ainsi que les évènements indésirables des patients étaient consignés dans un dossier individuel.

II.4.6. Administration du médicament antipaludique

L'ASAQ (Artésunate/Amodiaquine), comprimé soluble en combinaison fixe de 25/67,5mg, 50/135 mg et 100/270 mg était administrée à raison de 4 mg/kg par jour pour l'Artésunate et de 10 mg/kg par jour pour l'Amodiaquine en prise unique par jour pendant trois jours. Les comprimés d'ASAQ ont été obtenus auprès du Programme Mondial de lutte contre le Paludisme à l'OMS Genève. Toutes les doses de médicament ont été administrées sous la supervision d'un agent qualifié. Les patients sont restés en observation pendant une période de 30 minutes après l'administration du médicament. Tout patient présentant des vomissements durant cette période a reçu de nouveau la même dose de médicament puis est resté en observation pendant 30 minutes supplémentaires. La persistance des vomissements constituait un critère de retrait de l'étude. Une fièvre de plus de 38°C était traitée avec du paracétamol. Pour les enfants de moins de cinq ans, des instructions étaient

données aux parents ou au tuteur sur l'enveloppement humide. Les autres médicaments ayant une action antipaludique étaient proscrits.

II.4.7. Evaluation clinique

Tous les patients ont fait l'objet d'une évaluation clinique. Un examen médical standard comprenant la prise de poids et la mesure de la température axillaire a été réalisé au départ (jour 0 avant l'administration de la première dose) et aux jours 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28. La fièvre était définie comme une température axillaire supérieure ou égale à 37,5°C. Le poids a été utilisé pour décider de l'inclusion ou de l'exclusion en fonction de l'état nutritionnel et pour calculer la dose (nombre de comprimés) à administrer. Les évènements indésirables étaient relevés lors de chaque visite et consignés dans le dossier individuel des patients.

II.4.8. Examen microscopique

Le prélèvement et l'analyse des gouttes épaisses et un frottis mince pour la numération des plasmodies ont été réalisés lors du dépistage, au jour 0, afin de confirmer l'inclusion des patients. Des gouttes épaisses ont été également examinées aux jours 2, 3, 7, 14, 21, 28 ou tout autre jour si le patient revenait spontanément et si une réévaluation parasitologique était nécessaire. L'étiquetage des prélèvements étaient anonyme (numéro de dépistage ou d'étude, jour du suivi, date).

Un Giemsa frais était préparé au moins une fois par jour, selon le nombre d'étalements à traiter. Des gouttes épaisses et un frottis coloré au Giemsa étaient examinés à l'aide de microscopes OLYMPUS CX21 au grossissement 1000 pour identifier les espèces plasmodiales et la densité parasitaire. Trois étalements de sang étaient préparés par patient : deux gouttes épaisses et un frottis. Pour le dépistage initial une coloration rapide d'un étalement (Giemsa à 10% pendant 10 à 15 minutes) était réalisée tout en conservant les autres. Si le patient était ensuite recruté, le deuxième étalement était coloré de manière plus minutieuse (avec Giemsa à 3%pendant 30 à 45 minutes) ; une coloration plus lente a été faite pour tous les étalements préparés lors des visites de suivi. Le numéro du patient, la date et le jour

du suivi étaient notés soit sur la partie dépolie de la lame, soit sur le verre au moyen d'un marqueur indélébile. La goutte épaisse du dépistage initial a été utilisée pour procéder à la numération des formes asexuées de plasmodies et des globules blancs dans un nombre limité de champs microscopiques.

La parasitémie adéquate aux fins du recrutement devait être égale ou supérieure à 1000 parasites /µl (formes parasitaires asexuées).

La deuxième goutte épaisse servait à calculer la densité parasitaire, en procédant à la numération des formes asexuées de plasmodies par rapport à200 globules blancs ou 500 globules blancs au moyen d'un compteur manuel. Dès lors qu'un champ était entamé, la numération devait être menée à son terme. Si l'on dénombrait plus de 500 plasmodies avant d'atteindre 200 globules blancs, la numération était interrompue après la lecture du dernier champ. Si après avoir compté 200 GB avec des parasites inférieurs à 100 il fallait continuer à compter jusqu'à 500 GB.

La densité parasitaire a été calculée, exprimée par le nombre de plasmodies asexuées par microlitre de sang, en divisant le nombre de ces formes asexuées par le nombre de globules blancs dénombrés et en multipliant ensuite le résultat par une densité de globules blancs supposée (8000 par µl).

Densité parasitaire/µl = nombre de plasmodies dénombrées x (8000) / Nombre de leucocytes dénombrés

La même technique a été utilisée pour procéder à la numération parasitaire sur chacun des étalements suivants. Si le nombre de formes asexuées était inférieure à 100 pour 200 globules blancs dans les gouttes épaisses de suivi, on a effectué une numération pour 500 globules blancs au moins (c'est-à-dire jusqu'à observation du champ contenant le 500^{e}leucocyte). L'étalement était considéré comme négatif lorsque l'examen de 1000leucocytes ne mettait en évidence aucune forme asexuée de plasmodies. La présence de gamétocytes sur un étalement réalisé au moment du recrutement ou du suivi était enregistrée, mais cette information ne contribuait pas à l'évaluation de base.

On a analysé également 100 champs de la deuxième goutte épaisse pour exclure les infestations mixtes ; en cas de doute, le frottis a été examiné pour confirmation. Si l'examen de ce frottis n'était pas concluant, le patient était exclu de l'analyse après avoir reçu l'intégralité du traitement et bénéficié d'un suivi complet. Deux techniciens de laboratoire qualifiés ont interprété l'ensemble des lames de manière indépendante, et le calcul des densités parasitaires a été obtenu en faisant la moyenne des deux numérations. Les étalements présentant des résultats discordants (différences entre les résultats des deux techniciens pour le diagnostic des espèces, la densité parasitaire (>50 %) ou la présence de plasmodies) ont été réexaminés par un troisième technicien indépendant qualifié expert. Signalons que la lecture était faite le même jour. La densité parasitaire a été faite en faisant la moyenne des deux numérations les plus proches.

II.4.9. Dosage du taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine a été déterminé avec des analyseurs d'hémoglobine HemoCue201. Le taux d'hémoglobine a été mesuré au jour 0, au jour 14 et selon les besoins au jour 28.

II.4.10. Génotypage des plasmodies

Pour distinguer entre une recrudescence (même souche parasitaire) et une réinfection (souche parasitaire différente), un génotypage a été effectué, compte tenu de la grande diversité génétique des gènes mspl, msp2 et glurp de *Plasmodium falciparum*. Pour ce faire trois gouttes de sang ont été recueillies sur un papier-filtre Whatman lors du recrutement et puis aux jours 7,14,21 et 28. Les profils génotypiques des souches ont été comparés avant et après la réinfection. Le génotypage a été réalisé par le laboratoire de l'Institut Tropical Suisse avec la facilitation de l'OMS Genève.

II.4.11. Retrait d'un participant à l'étude / patient perdu de vue

Tout patient qui ne pouvait pas répondre aux rendez-vous de suivi dans l'intervalle définie de 1 jour avant ou après le jour du rendez-vous fixé malgré tous les efforts déployés ou qui ne pouvait pas être retrouvé, était considéré comme perdu de vue et exclu de l'étude.

Les autres motifs pour le retrait de l'étude :

- Retrait du consentement
- Traitement non achevé quel que soit le motif
- Non-observation des dispositions relatives au recrutement
- Non-respect du protocole

Outre les motifs de retrait spécifiés, les patients ont été considérés comme étant retirés de l'étude si les résultats de la PCR ne peuvent être classés ou s'ils montrent que l'échec est dû à une réinfection par *P. falciparum* ou *P. vivax*.

II.4.12. Considérations éthiques

II.4.12.1.Approbation du comité d'éthique

Le test d'efficacité thérapeutique a obtenu l'approbation officielle du Comité national d'éthique et du Comité d'Ethique de l'OMS. Il a été enregistré au Pan African Clinical Trials Registry sous le numéro 5771.

II.4.12.2. Consentement éclairé

L'inclusion des enfants dans l'étude était conditionnée par le consentement des parents ou des tuteurs. La demande de consentement en kirundi, était lue entièrement au parent ou au tuteur. Les avantages et les risques potentiels du traitement leur ont été expliqués en détail. Le parent ou le tuteur devait répondre aux questions puis signer le document de consentement. Dans l'éventualité d'un patient qui ne savait pas lire ou écrire, un témoin sachant lire et écrire devait signer à sa place et le parent ou tuteur apposait son empreinte digitale.

II.4.12.3. Autorisations administratives

Dans le cadre de cette étude, les autorités administratives et sanitaires locales ont été informées à travers une réunion de mobilisation sociale et ont donné leur accord pour la réalisation de l'étude.

II.5. Collecte et traitement des données

Une demande d'autorisation de recherche a été adressée au Programme National intégré de Lutte Contre le Paludisme. Les données ont été collectées à partir des dossiers individuels des patients, du registre de dépistage et du registre des patients inclus disponibles au PNILP. Tous les dossiers étaient exploitables.

Les variables à l'étude étaient :

- Variables indépendantes :
  - ❖ les motifs de non-inclusion dans le test d'efficacité thérapeutique ;
  - ❖ les caractéristiques démographiques des patients inclus : Age, sexe et résidence ;
  - ❖ les caractéristiques cliniques des patients inclus : Poids, taille, température à l'admission et au cours du suivi;
  - ❖ le nombre de patients perdus de vue ou retirés de l'étude et les motifs de retraits ;
- Variables dépendantes :
  - ❖ Le temps de clairance thermique ;
  - ❖ la densité parasitaire et la présence de gamétocytes à l'inclusion et lors du suivi, le temps de clairance parasitaire et le temps de clairance gamétocytaire ;
  - ❖ le taux d'hémoglobine à l'inclusion et au cours du suivi ;
  - ❖ les évènements indésirables et les évènements indésirables graves survenus au cours du suivi ;
  - ❖ les cas de réinfections et de recrudescences ;
  - ❖ la réponse thérapeutique avant et après la correction par PCR.

Dans notre étude, l'anémie était définie comme un taux d'hémoglobine < 11 g/dl chez 1-5 ans et <11,5 g/dl chez les 6-10 ans [26].La fièvre était définie comme une température axillaire supérieure ou égale à 37,5°C.

L'efficacité thérapeutique a été évaluée sur des critères cliniques et parasitologiques pour chaque essai clinique et regroupe les réponses au traitement en échec thérapeutique précoce (ETP), échec clinique tardif (ECT), en échec parasitologique tardif (EPT) et en réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) selon la définition de l'OMS [8] :

- **Echec thérapeutique précoce :**
  - ❖ signes de danger ou paludisme grave au jour 1,2 ou 3, en présence d'une parasitémie;
  - ❖ parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelle que soit la température axillaire;
  - ❖ parasitémie au jour 3 et température axillaire $\geq$ 37,5°C; et
  - ❖ parasitémie au jour 3 $\geq$ 25% par rapport à la numération du jour 0.
- **Echec thérapeutique tardif**

❖ **Echec clinique tardif :**

- signes de danger ou paludisme grave en présence d'une parasitémie à n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 28 chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun des critères d'échec thérapeutique précoce; et
- présence d'une parasitémie à n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 28 avec une température axillaire $\geq$ 37,5°C (ou antécédent de fièvre) chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun critère d'échec thérapeutique précoce.

❖ **Echec parasitologique tardif :**

présence d'une parasitémie entre le jour 7 et le jour 28 avec une température < 37,5 °C chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun des critères d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif.

- **Réponse clinique et parasitologique adéquate :**
  absence de parasitémie au jour 28, quelle que soit la température axillaire, chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun des critères d'échec thérapeutique précoce, d'échec clinique tardif ou d'échec parasitologique tardif.

L'efficacité était également jugée sur le temps de clairance thermique, le temps de clairance parasitaire et le temps de clairance gamétocytaire.

Les données ont été saisies à l'aide du logiciel Microsoft Excel. Les logiciels Epi Info 7.2 et Microsoft Excel ont été utilisés pour l'analyse des données. Les graphiques ont été élaborés avec le logiciel Microsoft Excel.

Le test t de Student a été utilisé pour comparer les moyennes (variables continues). Le test du khi-deux et le test exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les proportions (variables catégorielles) avec comme seuil de signification $p<0,05$.

Les données ont été analysées per protocol et une courbe de Kaplan Meir a été utilisée pour l'analyse de survie des patients.

CHAPITREIII. RESULTATS

Le présent chapitre présente les résultats de notre étude. Dans un premier temps, nous passerons en revue le profil du dépistage en relevant le nombre de patients dépistés, de patients inclus et non inclus, ainsi que les motifs de non inclusion. Ensuite, les résultats relatifs aux caractéristiques des patients à l'inclusion, à l'efficacité thérapeutique du traitement par ASAQ ainsi qu'à l'innocuité du traitement seront développés.

III.1.Profil du dépistage

Durant la période du 08 Mai 2019 au 11 Juillet 2019, 197 patients âgés de 6 mois à 10 ans qui ont présenté des signes suspects de paludisme ont été dépistés. 92 patients qui satisfaisaient aux critères d'inclusion ont été inclus dans l'étude.

Tableau II : Motifs de non inclusion dans l'étude

Motifs de non inclusion		**Effectif**	**Pourcentage**
Absence de TPf	**Pas d'infection palustre**	61	58,10%
	Infection par *P. malariae*	3	2,86%
	Infection par *P. ovale*	2	1,90%
	Gamétocytes de Pf	1	0,95%
Densité parasitaire comprise entre 1 et 999 parasites Pf asexués/µl		18	17,14%
Densité parasitaire supérieure à 200000 parasites Pf asexués/µl		12	11,43%
Infection palustre mixte		2	1,90%
Motifs non précisés		6	5,71%
TOTAL		105	100%

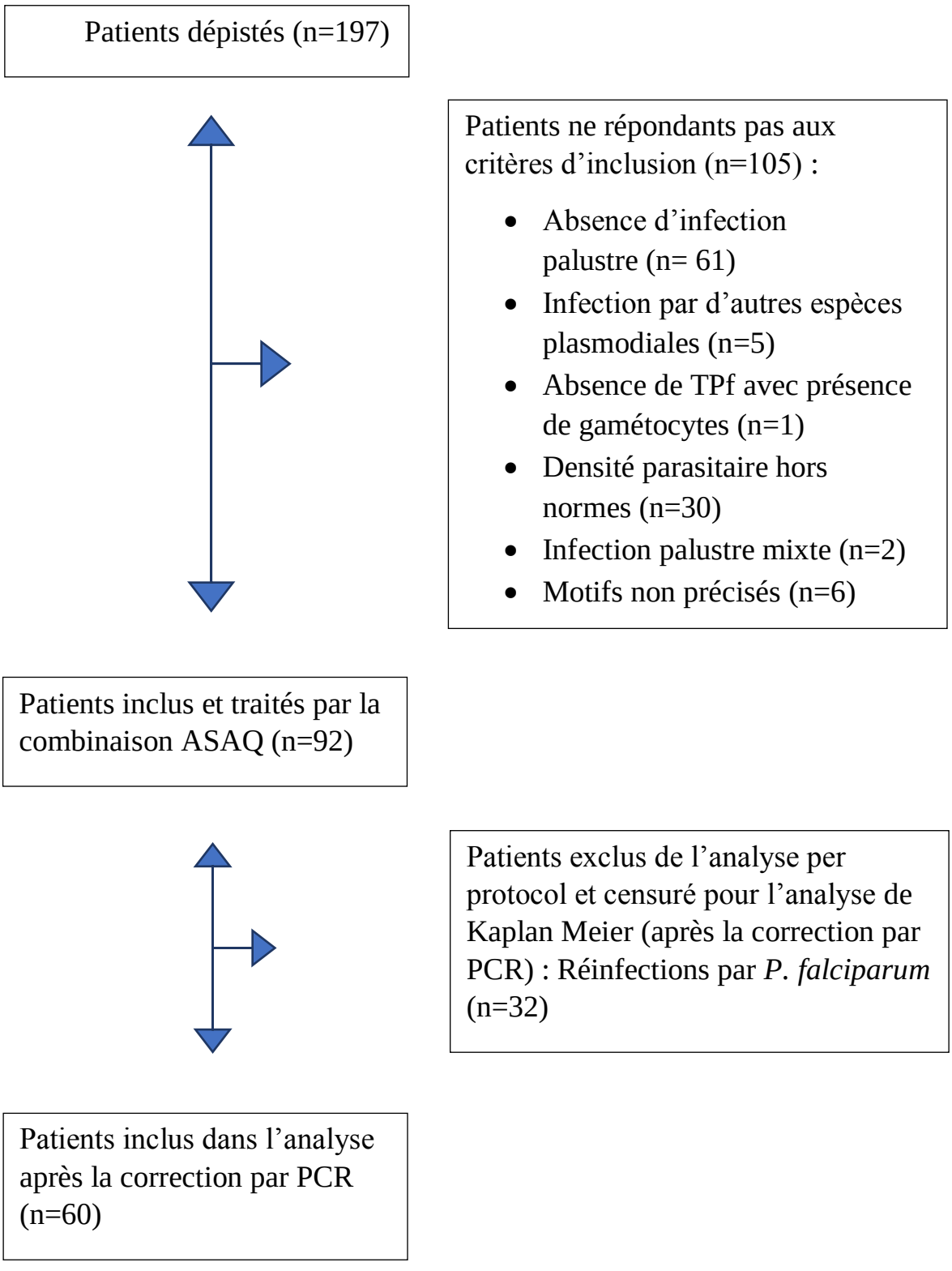


Figure 4 : Diagramme d'inclusion

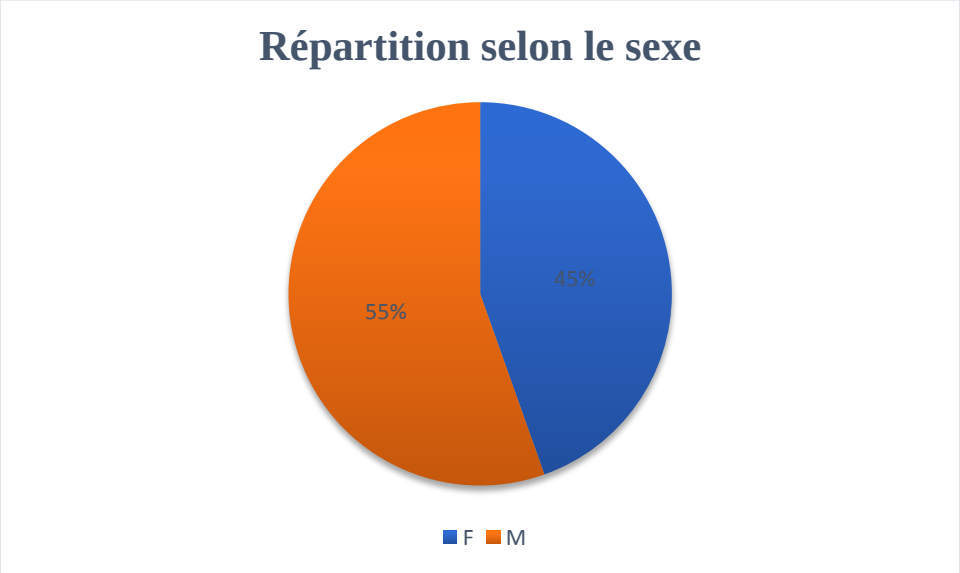
105 patients ont été exclus pour diverses raisons : absence d'infection palustre (58,10%), densité parasitaire de moins de 1000 (17,14%) ou plus de 200000

parasites asexués/µl de sang (11,43%), infection mono spécifique par d'autres espèces plasmodiales (4,76%) ou infection palustre mixte (1,9%).

III.2. Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients à l'inclusion

Cette section présente les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et parasitologiques des 92 patients inclus dans l'étude.

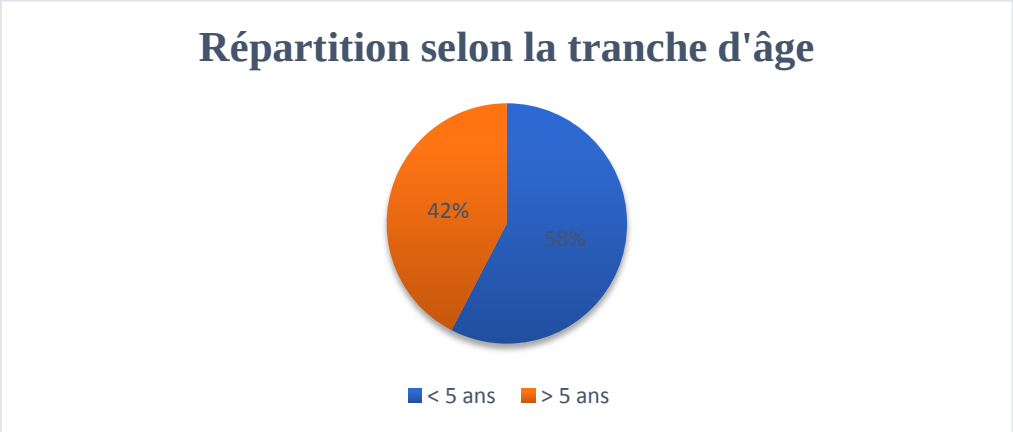
III.2.1. Caractéristiques démographiques



III.2.1.1. Sexe

Graphique 1. Répartition des patients selon le sexe

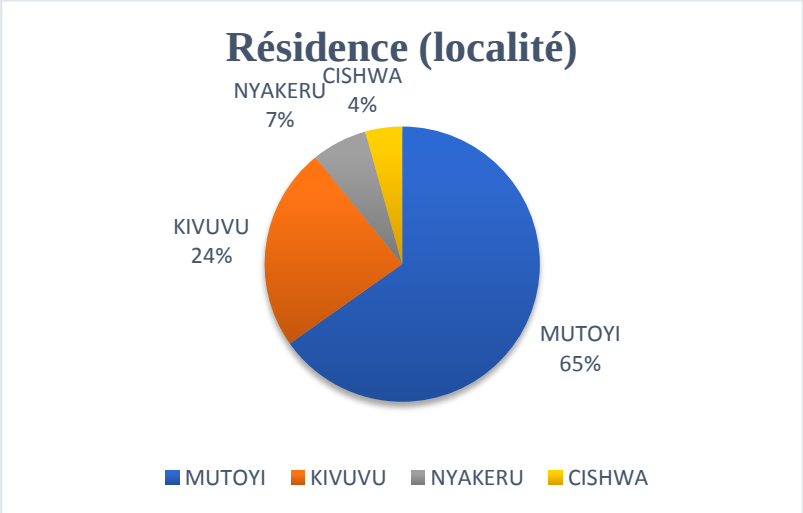
Sur les 92 patients inclus dans l'étude, 41 (44,57 %) étaient de sexe féminin et 51 (55,43%) étaient de sexe masculin, soit un sex ratio de 1,24 en faveur des garçons.



III.2.1.2. Age

Graphique 2. Répartition des patients selon la tranche d'âge

L'âge moyen était de 4,8 (±2,4) ans avec des valeurs extrêmes de 1 an et 9ans. 53 patients, soit 57,61% avaient un âge inférieur à 5 ans.



III.2.1.3. Résidence

Graphique 3. Répartition des patients selon la résidence (localité)

Tous les patients inclus dans l'étude, soit 92 patients résidaient dans la province de Gitega, commune Bugendana, dans le district sanitaire de Mutaho. La majorité des patients (60 patients, soit 65%) résidaient dans la localité de Mutoyi.

III.2.2. Caractéristiques cliniques

III.2.2.1. Paramètres anthropométriques

III.2.2.1.1. Poids

Tableau III : Répartition des patients selon le poids

Poids (kg)	Effectif	Pourcentage
8-17	68	73,91%
18-27	24	26,09%
TOTAL	92	100,00%

Le poids moyen était de 14,7 (±4,5) kg avec des valeurs extrêmes de 8 kg et 27 kg. 68 patients, soit 73,91% avaient un poids compris entre 8 et 17 kg.

III.2.2.1.2. Taille

Tableau IV : Répartition des patients selon la taille

Taille (cm)	Effectif	Pourcentage
69-81	15	16,30%
82-93	22	23,91%
94-105	25	27,17%
106-117	16	17,39%
118-129	13	14,13%
130-142	1	1,09%
Total	92	100,00%

La taille moyenne était de 98,6 (±15,9) cm avec des valeurs extrêmes de 69 et 130 cm. 25 patients, soit 27,17% avaient une taille comprise entre 93 et 105 cm.

III.2.2.1.3. Rapport Poids/Taille

Tableau V : Répartition des patients selon le rapport poids/taille

Rapport Poids/Taille (z-scores)	Effectif	Pourcentage
0	40	43,48%
-1	27	29,35%
-1,5	12	13,04%
-2	13	14,13%
Total	92	100,00%

40 patients, soit 43,48% avaient un rapport poids/taille à 0 z-scores.

III.2.2.2. Signes cliniques à l'inclusion

Tableau VI : Signes cliniques à l'inclusion

Signes cliniques	Effectif (n=92)	Fréquence
Fièvre et/ou antécédents de fièvre	92	100%
Céphalées	36	39,13%
Frissons	29	31,52%
Anorexie	21	22,83%
Douleurs abdominales	14	15,22%
Asthénie	13	14,13%
Goût amer	10	10,87%
Courbatures	4	4,35%
Délire	4	4,35%
Agitation	3	3,26%
Pleurs incessants	3	3,26%
Toux	3	3,26%
Vomissements	1	1,09%

La fièvre était le signe clinique le plus retrouvé : tous les patients inclus avaient une fièvre ou avaient des antécédents de fièvre durant les précédentes 24 heures.

Les autres signes cliniques les plus retrouvés étaient les céphalées (39,13%), les frissons (31,52%), l'anorexie (22,83%), les douleurs abdominales(15,22%) et l'asthénie (14,13%).

III.2.2.2.1. Température axillaire à l'inclusion

Tableau VII : Répartition des patients selon la présence ou non de fièvre à l'inclusion

Présence de fièvre	**Effectif (n=92)**	**Pourcentage**
Oui	60	65,22%
Non	32	34,78%

La température axillaire médiane des patients à l'inclusion était de37,8°C (EIQ=1,85°C)avant l'administration du traitement, avec des extrêmes à 36°C et 40,7°C. Au total, 60 patients sur 92 étaient fébriles soit 65,22% des patients.

Tous les patients inclus dans notre étude avaient des antécédents de fièvre au cours des précédentes 24 heures.

III.2.2.2.1.1. Température selon l'âge

Tableau VIII : Température (°C) selon la tranche d'âge des patients à l'inclusion

Catégorie d'âge	**Température**				**Total**	
	< 37,5° C		**≥37,5° C**			
	effectif	**%**	**effectif**	**%**	**effectif**	**%**
< 5 ans	17	53,12%	36	60%	53	57,60%
≥ 5 ans	15	46, 88%	24	40%	39	42,39%
Total	32	100%	60	100%	92	100%

Chez les moins de 5 ans, 36 patients étaient fébriles contre 17 patients non fébriles, soit une présence de la fièvre dans 67,98% des cas. Chez les patients âgés de 5 ans

et plus, 24 patients étaient fébriles contre 15 patients non fébriles, soit une présence de la fièvre dans 61,53% des cas.

III.2.2.3 Prise préalable d'un antipaludique.

A l'inclusion, aucun patient n'avait pris de traitement antipaludique avant l'administration de l'Artésunate/Amodiaquine.

III.2.3. Caractéristiques parasitologiques

III.2.3.1. Densité parasitaire

Tableau IX : Répartition des patients selon la tranche de densité parasitaire à l'inclusion.

Densité parasitaire (Parasites asexués/µL)	**Effectif**	**Pourcentage**
1041-100000	78	84,78 %
100001-200000	14	15,22 %
Total	92	100,00 %

La moyenne géométrique de la densité parasitaire à l'inclusion était de 24802 parasites asexués /µl à J0. Les valeurs minimale et maximale de la densité parasitaire au Jour 0 étaient respectivement de 1041 et 178713 parasites asexués/µl. La majorité des patients, soit 78 patients (84,78%) avaient une densité parasitaire comprise entre 1041 et 100000 parasites asexués /µl. 14 patients soit 15,22% avaient une densité parasitaire supérieure à 100000 parasites asexués /µl.

III.2.3.1.1. Densité parasitaire selon le sexe

Tableau X : Densité parasitaire des patients selon le sexe à l'inclusion

Densité parasitaire (Parasites asexués/µL)	Sexe				Total	
	Féminin		Masculin			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%
1041-100000	37	90,24	41	80,39%	78	84,78%
100001-200000	4	9,76	10	19,61%	14	15,22%
Total	41	100%	51	100%	92	100%

Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre le sexe et la tranche de densité parasitaire considérée. (Test exact de Fisher. p=0,24).

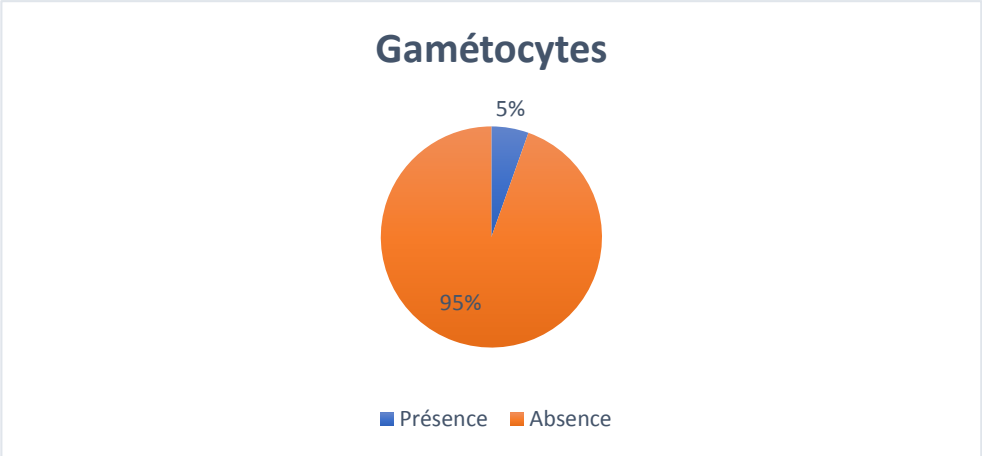
III.2.3.1.2. Densité parasitaire selon la tranche d'âge

Tableau XI : Densité parasitaire des patients selon la tranche d'âge à l'inclusion

Densité parasitaire (Parasites asexués/µL)	Tranche d'âge				Total	
	< 5 ans		≥5 ans			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%
1041-100000	43	81,13%	35	89,74%	78	84,78%
100001-200000	10	18,87%	4	10,26%	14	15,22%
Total	53	100%	39	100%	92	100%

Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre la tranche de densité parasitaire et la tranche d'âge considérées. (Test exact de Fisher. p=0, 37).

III.2.3.2. Portage gamétocytaire



Graphique4. Répartition des patients selon le portage de gamétocytes à l'inclusion

A l'inclusion, 5 patients étaient porteurs de gamétocytes, soit un indice gamétocytaire de 5,4 %.

III.2.3.2.1. Portage de gamétocytes selon la tranche d'âge

Tableau XII: Répartition des patients selon le portage de gamétocytes et la tranche d'âge à l'inclusion

Présence de Gamétocytes	Tranche d'âge				Total	
	< 5 ans		≥5 ans			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%
Oui	3	5,66%	2	5,13%	5	5,4%
Non	50	94,34%	37	94,87%	87	94,6%
Total	53	100%	39	100%	92	100%

Sur 5 patients porteurs de gamétocytes, 3 patients étaient âgés de moins de cinq ans contre 2 âgés de cinq ans et plus.

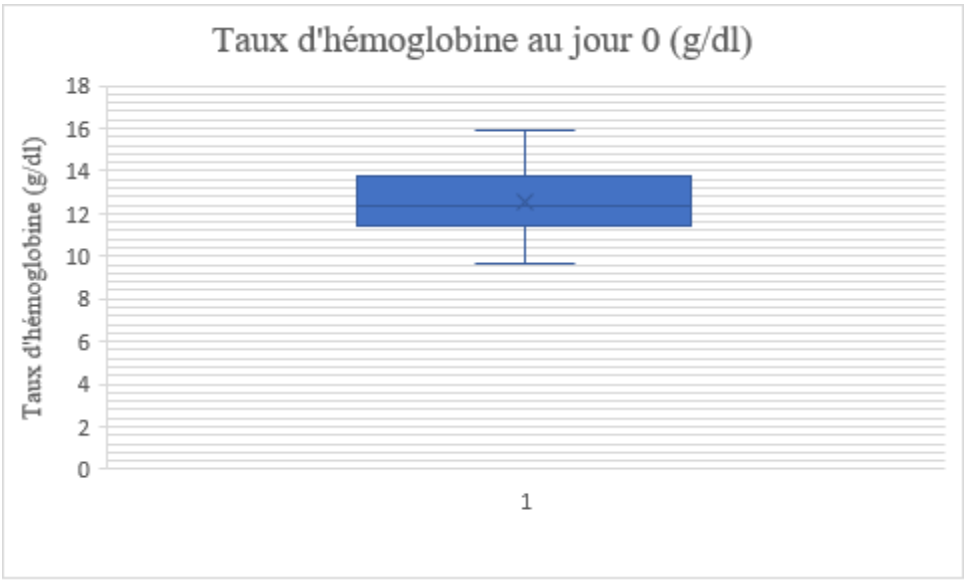
III.2.3.2.2. Portage de gamétocytes selon le sexe

Tableau XIII : Répartition des patients selon le portage de gamétocytes et le sexe à l'inclusion

Présence de Gamétocytes	Sexe				Total	
	Féminin		Masculin			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%
Oui	2	4,88%	3	5,88%	5	5,4%
Non	39	95,12%	48	94,12%	87	94,6%
Total	41	100%	51	100%	92	100%

Sur 5 patients porteurs de gamétocytes, 3 patients étaient de sexe masculin contre 2 de sexe féminin.

III.2.4. Caractéristiques biologiques



III.2.4.1. Taux d'hémoglobine

Graphique5. Répartition des patients inclus selon le taux d'hémoglobine au jour 0.

Sur les 92 patients inclus, le taux moyen d'hémoglobine était de 12,5 g/dl (±1,5 g/dl) avec des extrêmes minimale et maximale respectifs de 9,7 g/dl et 15,9 g/dl. 16 patients, soit 17,39% présentaient une anémie.

III.2.4.1.1.Moyenne du taux d'hémoglobine selon la tranche d'âge à l'inclusion

Tableau XIV : Moyenne du taux d'hémoglobine selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Moyenne du taux d'hémoglobine (g/dl)	Valeur t	ddl	p
< 5 ans	12,26 (± 1,34)	-1,9899	90	0,049
≥ 5 ans	12,86 (± 1,54)			
Différence	-0,6 g/dl (-1,201; -0,001. IC95%)			

La moyenne du taux d'hémoglobine était plus élevée chez les patients de cinq ans et plus que chez les moins de cinq ans avec une différence de -0,6 g/dl (-1,201; -0,001. IC95%). Cette différence était statistiquement significative. (Test t de Student. p= 0,049).

III.2.4.1.2.Moyenne du taux d'hémoglobine selon le sexe à l'inclusion

Tableau XV : Moyenne du taux d'hémoglobine selon le sexe à l'inclusion

Sexe	Moyenne du taux d'hémoglobine (g/dl)	valeur t	ddl	p
Féminin	12,59 (±1,39)	0.3965	90	0,69
Masculin	12,46 (±1,54)			
Différence	0,13 (- 0,48 - 0,73; IC95%)			

La moyenne du taux d'hémoglobine était plus élevée chez les patients de sexe féminin que chez les patients de sexe masculin, soit une différence de 0,13 g/dl (-0,48-0,73 ; IC95%). Cette différence n'était pas statistiquement significative. (Test t de Student. p= 0,69).

III.2.4.1.3. Moyenne du taux d'hémoglobine selon la présence de gamétocytes à l'inclusion

Tableau XVI : Moyenne du taux d'hémoglobine selon la présence de gamétocytes à l'inclusion

Présence de gamétocytes	Moyenne du taux d'hémoglobine (g/dl)	valeur t	ddl	p
Oui	11,28 (±1,54)	1.9954	90	0,049
Non	12,59 (±1,42)			
Différence	1,31 (0,0058 - 2,62 ; IC95%)			

La moyenne du taux d'hémoglobine était plus élevée chez les patients non porteurs de gamétocytes que chez les patients porteurs, soit une différence de 1,31 g/dl (0,0058-2,62 ; IC95%). Cette différence était statistiquement significative. (Test t de Student. p=0,049).

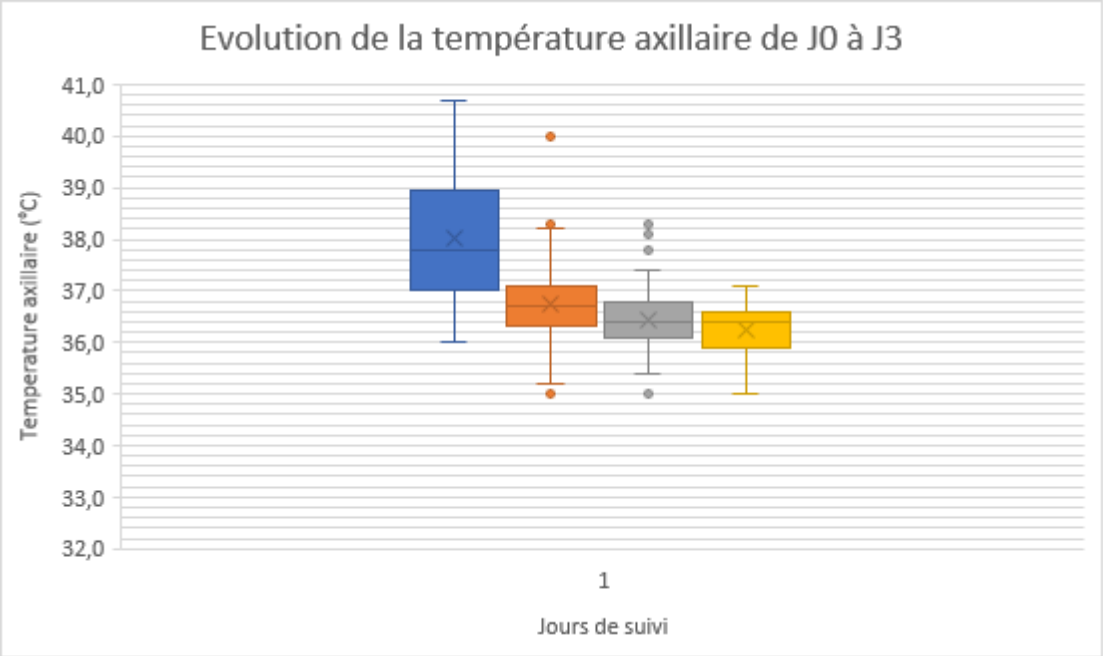
III.3. Efficacité thérapeutique de l'ASAQ

Nous présentons dans cette section les résultats relatifs à l'efficacité clinique et parasitologique de l'ASAQ. Sur les 92 patients inclus dans l'étude, aucun patient n'a été perdu de vue ou retiré de l'étude.

Les critères principaux d'efficacité thérapeutique étaient les réponses au traitement, classés en échec thérapeutique précoce (ETP), échec clinique tardif (ECT), en échec parasitologique tardif (EPT) et en réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA), ainsi que le taux cumulé de succès à J28 avant et après correction par PCR. Les critères secondaires d'efficacité thérapeutique étaient le temps de clairance thermique, le temps de clairance parasitaire et le portage gamétocytaire.

III.3.1. Efficacité clinique

III.3.1.1. Température



Graphique 6. Evolution de la température axillaire du jour 0 au jour 3

La température axillaire médiane des patients au jour 0 était de 37,8°C (EIQ=1,85°C) avant l'administration du traitement. Après l'administration de la première dose, la température axillaire médiane est passée de 36,7°C (EIQ=0,75°C) au jour 1, puis à 36,4°C (EIQ=0,65°C) au jour 2 et à 36,4 °C (EIQ=0,65°C) au jour3.

III.3.1.2. Temps de clairance thermique

Tableau XVII : Répartition des patients en fonction du temps de clairance thermique

Temps de clairance thermique	Effectif	Pourcentage
24H	47	78,33 %
48H	9	9,33 %
72H	4	6,67 %
Total	60	100%

La clairance thermique a été calculée par intervalle de 24 heures. Ainsi, sur 60 patients fébriles à l'inclusion, 47 ont fait leur clairance thermique en 24 heures (78,33%), 9 après 48 heures (93,3%) tandis que 4 patients ont été apyrétiques après 72 heures. Tous les patients étaient apyrétiques au jour 3. La moyenne du temps de clairance thermique était de 30,8 (±14,03) heures.

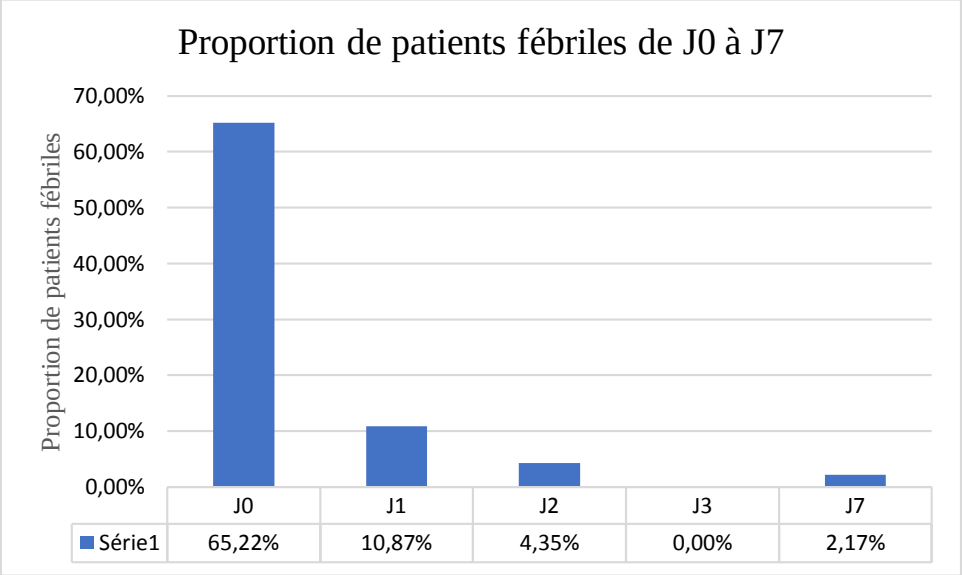
III.3.1.2.1. Temps de clairance thermique en fonction de la tranche d'âge.

Tableau XVIII : Temps de clairance thermique en fonction de la tranche d'âge.

Temps de clairance thermique	Tranche d'âge				Total	
	< 5 ans		≥ 5 ans			
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
24 H	29	80,56%	18	75,00%	47	78,33%
48 H	5	13,89%	4	16,67%	9	15,00%
72 H	2	5,56%	2	8,33%	4	6,67%
Total	36	100,00%	24	100,00%	60	100,00%

Dans les deux tranches d'âge, la majorité des patients avaient une clairance parasitaire rapide, soit 75 % chez les cinq ans et plus, et 80,56% chez les moins de cinq ans. Il n'avait pas de lien entre l'âge et le temps de clairance thermique. (Test exact de Fisher. p=0,805)

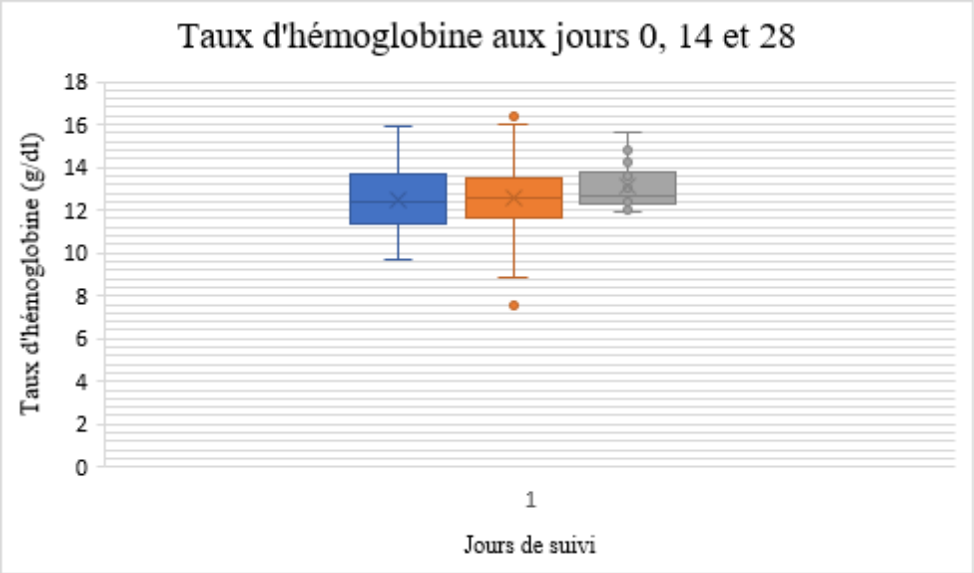
III.3.1.3. Evolution de la proportion de patients fébriles du jour 0 au jour 7



Graphique 7. Evolution de la proportion de patients fébriles lors du suivi

La proportion de sujets fébriles à l'inclusion était de 65,22%. Au jour 1, cette proportion a chutée jusqu'à 10,87%. Au jour 3, tous les patients étaient apyrétiques. Au jour 7, deux patients ont présentés une fièvre mais sans parasitémie.

III.3.2. Evolution du taux d'hémoglobine sous traitement par ASAQ



Graphique 8. Taux d'hémoglobine entre le Jour 0 et le Jour 28

Au jour 0, le taux moyen d'hémoglobine chez ces patients était de 12,52(± 1,45) g/dl.

Au jour 14, la moyenne du taux d'hémoglobine est passée à 12,55 (±1,51) g/dl soit un gain de 0,03 g/dl, avec des extrêmes minimale et maximale respectives de 7,6 g/dl et 16,7 g/dl. 11 patients sur 92, soit 11,95% avaient une anémie.

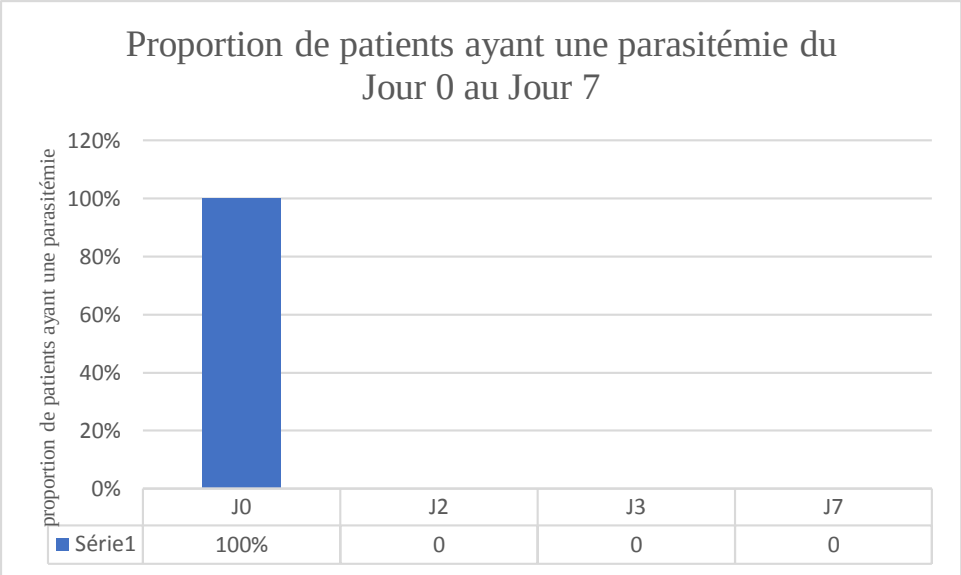
La différence des moyennes des taux d'hémoglobine entre le jour 0 et le jour 14 est de 0,03 g/dl. Elle n'était pas statistiquement significative. (Test t de Student sur séries appariées. Valeur t = -0.2091. ddl=91.p= 0,83)

Au jour 28, le taux d'hémoglobine a été dosé chez seulement 14 patients sur 66 patients évaluables. La moyenne du taux d'hémoglobine était 13,1(±1,1) g/dl avec des extrêmes de 11,9 g/dl et 15,6 g/dl. Aucun des patients évalués au jour 28 n'était anémique.

La différence des moyennes des taux d'hémoglobine entre le jour 0 et le jour 28 est de 0,58 g/dl. Elle n'était pas statistiquement significative. (Test t de Student. Valeur t= -1.4035. ddl=104.p= 0,16)

III.3.3. Efficacité parasitologique

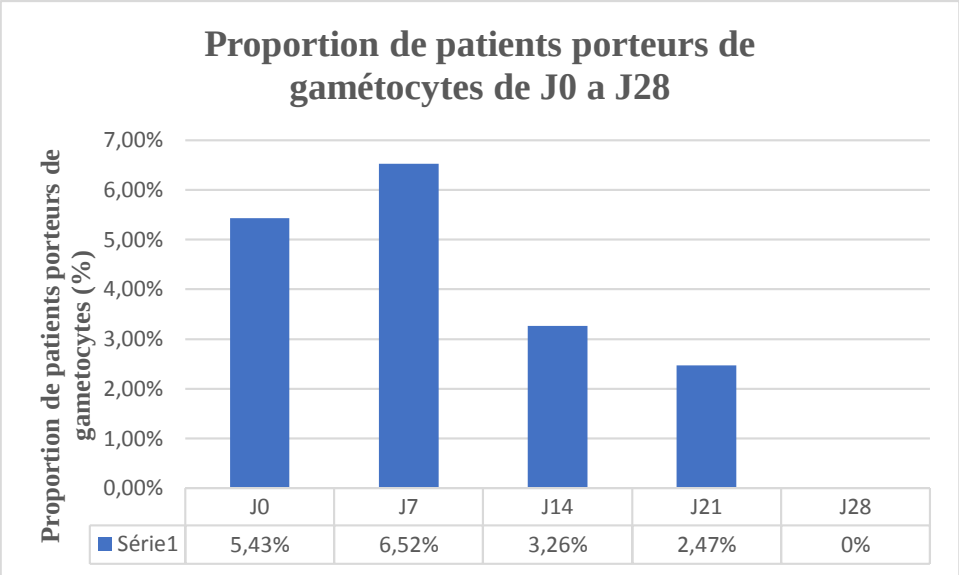
III.3.3.1. Temps de clairance parasitaire



Graphique 9. Evolution de la proportion de patients porteurs de parasites asexués lors du suivi

Au jour 2, la densité parasitaire était nulle chez tous les patients, soit une clairance parasitaire en 48 heures chez tous les patients. La densité parasitaire au jour 3 était négative chez 100% des patients. Lors du suivi, la densité parasitaire était toujours nulle pour tous les patients au jour 7.

III.3.3.2. Portage de gamétocytes



Graphique 10. Evolution de la proportion de patients porteurs de gamétocytes lors du suivi

Au jour 0, 5 patients avaient des gamétocytes soit 5,43%.

Au cours du suivi, les gamétocytes ont été observés aux jours 7, 14 et 21 respectivement dans les proportions de 6,52 % (6/92 patients); 3,26% (3/92 patients) et 2,47% (2/81 patients). Au jour 28, aucun patient suivi n'était porteur de gamétocytes. Le temps de clairance gamétocytaire moyen était de 420(±217) heures.

Trois patients (3,26%) qui ne présentaient pas de gamétocytes à l'inclusion, ont présenté des gamétocytes lors du suivi (2 au jour 7 et 1 au jour 21). Précisons que la présence de gamétocytes ne constituait pas un motif d'exclusion de l'étude.

III.3.3.3. Réponse thérapeutique avant la correction PCR

III.3.3.3.1. Répartition des cas d'échec thérapeutique selon leur jour de survenue

Tableau XIX : Répartition des cas d'échec thérapeutique selon leur jour de survenue (Avant la correction PCR)

Jour de suivi	Effectifs						Total	
	Echec thérapeutique précoce		Echec clinique tardif		Echec parasitologique tardif			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Jour 1	0	0%	-	-	-	-	0	0%
Jour 2	0	0%	-	-	-	-	0	0%
Jour 3	0	0%	-	-	-	-	0	0%
Jour 7	-	-	0	0%	0	0%	0	0%
Jour 14	-	-	1	16,67%	10	38,46%	11	34,38%
Jour 21	-	-	5	83,33%	10	38,46%	15	46,88%
Jour 28	-	-	0	0,00%	6	23,08%	6	18,75%
Total	0	0%	6	100,00%	26	100,00%	32	100,00%

Avant la correction PCR, aucun patient n'a présenté d'échec thérapeutique précoce. Cependant, 6 patients ont présenté un échec clinique tardif. Parmi ceux-là, un cas d'échec clinique tardif (16,67%) est survenu au jour 14 du suivi et 5 cas (83,33%) sont survenus au jour 21. 26 patients ont présenté un échec parasitologique tardif, soit 10 cas (38,46%) au jour 14, 10 cas (38,46%) au jour 21 et 6 cas (23,08%) au jour 28.

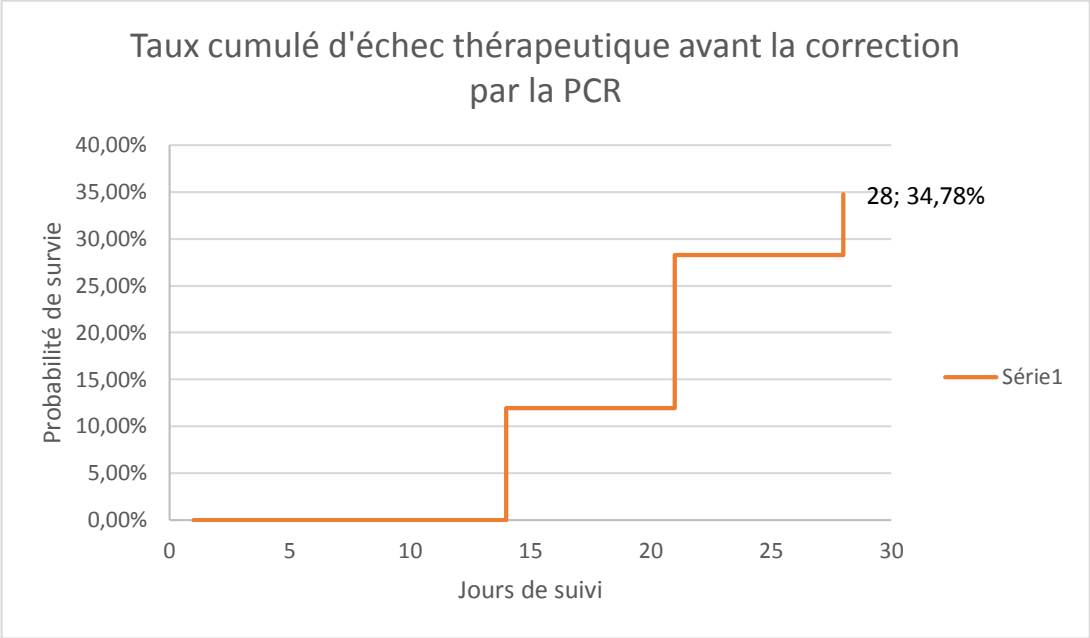
III.3.3.3.2. Classification des patients selon la réponse thérapeutique au jour 28 (analyse per protocol avant la correction PCR)

Tableau XX: Classification des patients selon la réponse thérapeutique au jour 28 (analyse per protocol avant la correction PCR)

Réponse thérapeutique	Effectif	Pourcentage	IC 95%
Echec thérapeutique précoce	0	0%	-
Echec clinique tardif	6	6,52%	2,43% - 13,66%
Echec parasitologique tardif	26	28,26%	19,36% - 38,60%
Réponses clinique et parasitologique adéquates	60	65,22%	54,57% - 74,85%
Patients perdus de vue ou retirés de l'étude	0		
Total	92		

Avant la correction PCR, 32 cas ont été classés comme des cas d'échec thérapeutique : 6 cas d'échec clinique tardif, soit 6,52% (2,43%-13,66% ; IC : 95%) et 26 cas d'échec parasitologique tardif, soit 28,26% (19,36%-38,60% ; IC : 95%). La réponse clinique et parasitaire était adéquate chez 60 cas soit 65,22% (54,57%-74,85 % ; IC : 95%).

III.3.3.3.3. Analyse de survie selon Kaplan Meier (avant la correction PCR)



Graphique 11. Courbe de survie de Kaplan Meier avant la correction PCR

Au terme du suivi (Jour 28) avant la correction PCR, le taux cumulé d'échec thérapeutique était de 34,78% (26,15-45,43% ; IC 95%) tandis le taux cumulé de succès était de 65,22% (54,57-74,85% ; IC 95%).

III.3.3.4. Résultats de l'analyse PCR

Tableau XXI : Résultats de l'analyse PCR

Résultats PCR	Effectif	Pourcentage
Recrudescence de *P.falciparum*	0	0%
Réinfection par *P.falciparum*	32	100%
Réinfection par d'autres espèces plasmodiales	0	0%
Total	32	100%

Après l'analyse PCR, il n'y avait aucun cas de recrudescence. Cependant, les 32 cas de récurrence se sont révélés être des cas de réinfection, soit 34,78% des patients inclus. Ils ont été retirés de l'analyse per protocol et ont été censurés le jour de la réinfection pour l'analyse de survie selon Kaplan Meier.

III.3.3.4.1. Répartition des cas de réinfection par *P.falciparum* selon la tranche d'âge

Tableau XXII : Répartition des cas de réinfection par *P. falciparum* selon l'âge

Catégorie d'âge	Réinfection par *P. falciparum*				Total	
	Oui		Non			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%
< 5 ans	14	43,75%	39	65%	53	57,61%
≥ 5 ans	18	56,25%	21	35%	39	42,39%
Total	32	100%	60	100%	92	100%

Sur les 32 patients qui ont fait une réinfection, 18(55,25%) étaient âgés de cinq ans et plus, et 14(43,75%) étaient âgés de moins de cinq ans. Cette différence était statistiquement significative. (Test du Khi-deux. p=0,049)

III.3.3.4.2. Répartition des cas de réinfection selon le sexe

Tableau XXIII : Répartition des cas de réinfection par *P. falciparum* selon le sexe

Sexe	Réinfection par *P. falciparum*				Total	
	Oui		Non			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%
Féminin	17	53,12%	24	40%	41	44,57%
Masculin	15	46,88%	36	60%	51	55,43%
Total	32	100%	60	100%	92	100%

Sur les 32 patients qui ont fait une réinfection, 17 (53,12%) étaient de sexe féminin, et 15 (47,88%) étaient de sexe masculin. Cette différence n'était pas statistiquement significative. (Test du Khi-deux. p=0,22)

III.3.3.5. Réponse thérapeutique après correction PCR

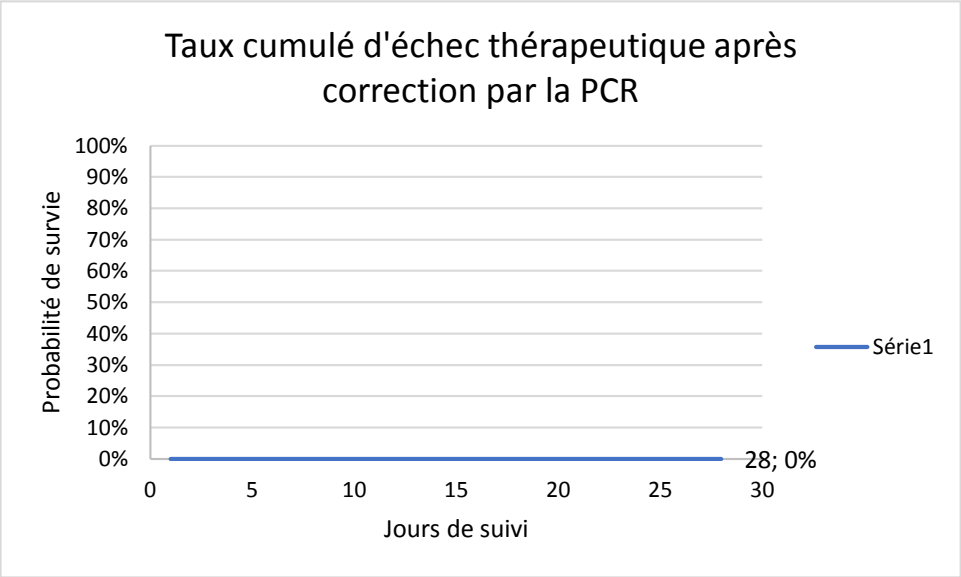
III.3.3.5.1. Classification des patients selon la réponse thérapeutique au jour 28 (analyse per protocol après la correction PCR)

Tableau XXIV : Classification des patients selon la réponse thérapeutique au jour 28 (après la correction PCR)

Réponse thérapeutique	Effectif	Pourcentage	IC95%
Echec thérapeutique précoce	0	0%	-
Echec clinique tardif	0	0%	-
Echec parasitologique tardif	0	0%	-
Réponse clinique et parasitologique adéquate	60	100%	94,04%-100%
TOTAL DES PATIENTS	60		
Retirés de l'analyse (Cas de réinfection)	32		

Après la correction PCR, la réponse clinique et parasitaire était adéquate chez 60 cas (100%, IC : 94,04%-100%) et il n'avait aucun échec thérapeutique.

III.3.3.5.2 Analyse de survie selon Kaplan Meier (après la correction PCR)



Graphique 12. Courbe de survie de Kaplan Meier après la correction PCR

Après correction par PCR, les patients qui ont fait une réinfection ont été censurés le jour de la réinfection. Le taux cumulé d'échec thérapeutique était de 0% tandis que le taux de succès au terme du suivi (au jour 28) après la correction PCR était de 100%.

III.4.Innocuité du traitement

Cette section présente les résultats relatifs à l'innocuité du traitement par l'évaluation de la tolérance clinique du traitement par ASAQ.

Tableau XXV : Répartition des patients selon les évènements indésirables de l'ASAQ

Effets indésirables	Effectif (n=92)	Fréquence
Toux	22	23,91%
Anorexie	11	11,96%
Douleurs abdominales	8	8,70%
Asthénie	5	5,43%
Rhinorrhée	2	2,17%
Céphalées	2	2,17%
Nausée	1	1,09%
Somnolence	1	1,09%

Dans notre étude, 38 patients ont présenté au moins un évènement indésirable au cours du suivi, soit 41,30% des patients.

Les principaux évènements indésirables qui ont été relevés sont la toux (23,91%), l'anorexie (11,96%), les douleurs abdominales (8,70%) et l'asthénie (5,43%).

Durant toute la période de suivi, aucun patient n'a présenté d'évènements indésirables graves.

CHAPITREIV. DISCUSSION ET COMMENTAIRES

IV.1. Des motifs de non inclusion

Tableau XXVI : Motifs de non inclusion selon les auteurs

Motifs de non inclusion	Lingani et al. 2010	Mavoko et al.2016	Mahamat. 2018	Notre étude
Absence d'infection palustre	60,19%	72,55%	38,10%	**58,10%**
Densité parasitaire hors normes	30%	16,6%	49,52%	**28,57%**
Infection palustre mixte	1,2%	-	-	**1,9%**
Infection mono spécifique par d'autres espèces plasmodiales	0,19%	-	-	**4,76%**
Absence de consentement	4,9%	1,7%	-	-
Pathologies associées	-	3,16%	12,38%	-
Signes de danger/ Paludisme grave	-	2,48%	-	-
Allergies aux médicaments	-	0,8%	-	-
Malnutrition sévère	-	0,25%	-	-
Autres motifs	3,52%	2,46%	-	**5,71%**

Dans notre étude, 105 sur 197 patients dépistés n'ont pas été inclus dans notre étude. Dans plus de la moitié des cas (58,10%), le motif était l'absence d'infection palustre objectivée par la microscopie. Les autres motifs de non inclusion retrouvés étaient une densité parasitaire inférieure à 1000 parasites asexués/µl ou supérieure à 200000 parasites asexués/µl (28,57 %), l'infection mono spécifique (4,76%) ou mixte avec d'autres espèces plasmodiales (1,9%).

Ces résultats sont similaires à ceux de **Lingani et al.** [27] dans une étude menée au Burkina Faso et **Mavoko et a**l. [28] en République Démocratique du Congo où le motif principal de non inclusion était une GE négative dans 60,19% et 72,55% respectivement.

En effet, le paludisme étant une pathologie dont les manifestations cliniques sont peu spécifiques, plusieurs pathologies fébriles peuvent avoir une présentation clinique similaire à celle du paludisme. Cela conforte les recommandations de l'OMS ainsi que les directives nationales de prise en charge du Paludisme au Burundi selon lesquels le diagnostic du paludisme devrait être biologique (GE ou TDR) [6,21].

En revanche, nos résultats sont en discordance avec ceux de **Mahamat M.** [29] au Tchad en 2018, qui avait trouvé une GE négative dans seulement 38,10 % des cas et le motif principal de non inclusion était une densité parasitaire en dehors des normes.

IV.2. Des caractéristiques démographiques, cliniques, parasitologiques et biologiques à l'inclusion

IV.2.1. Caractéristiques démographiques

IV.2.1.1. Age

Tableau XXVII: Age moyen selon les auteurs

	Ndayiragije et al.	**Abuaku et al.**	**Zongo et al.**	**Notre étude**
Age moyen en années	2,18 ans	5,5 ans	9,42 ans	**4,8 ans**

Dans notre étude, l'âge moyen était de 4,8 (±2,4) ans avec des valeurs extrêmes minimale et maximale respectives de 1 an et 9 ans. Cette moyenne d'âge est comparable à celle trouvée par **Abuaku et al**. [30] au Ghana en 2017 qui avait trouvé un âge moyen de 5,5 ans.

Nos résultats sont différents de ceux de **Zongo et al**.[31] au Burkina Faso qui avait trouvé une moyenne d'âge de 9,42 ans et **Ndayiragije et al.**[7] au Burundi entre 2001 et 2002, qui avait trouvé une moyenne d'âge de 2,18 ans.

Cette différence s'explique par le fait que la tranche d'âge des patients inclus dans notre étude était différente de celles de **Ndayiragije et al**. et **Zongo et al**. En effet,

selon le protocole de surveillance des antipaludiques de l'OMS de 2009, la tranche d'âge à inclure dans les tests d'efficacité thérapeutique des antipaludiques dépend de l'intensité de la transmission du paludisme dans la zone considérée. Elle est de 6 à 59 mois dans les zones de forte transmission et doit être supérieure à 6 mois dans les zones de faible à moyenne transmission [8]. Notre étude ayant été réalisée dans une zone de moyenne transmission, les patients inclus avaient entre 6 mois et 120 mois.

IV.2.1.2. Sexe

Dans notre série, la répartition des patients selon le sexe a montré une prédominance masculine: 51 patients (55,43%) étaient de sexe masculin contre 41 patients (44,57 %) de sexe féminin, soit un sex ratio de 1,24 en faveur des garçons. Cette prédominance est également retrouvée par **Ndounga et al.** [32] au Congo en 2013 qui avait trouvé 52,28 % de patients de sexe masculin et un sex ratio H/F de 1,09 et **Bouaré M.** [33] au Mali en 2016 qui avait trouvé 53,3 % de patients de sexe masculin et un sex ratio H/F de 1,14.

Cependant, nos résultats diffèrent de ceux de **Ndayiragije et al.** [7] au Burundi qui avaient trouvé 43,13 % de patients de sexe masculin et un sex ratio H/F de 0,75. De même, **Touré et al.** [34] en Côte d'Ivoire en 2016 avait trouvé 40,30 % de patients de sexe masculin et un sex ratio H/F de 0,67.

IV.2.2. Des caractéristiques cliniques

La fièvre était le signe clinique le plus retrouvé dans notre étude. Tous les patients inclus avaient une fièvre ou une notion de fièvre la veille de l'inclusion. Cela s'explique par le fait qu'une notion de fièvre au cours des 24 heures précédant l'inclusion constituaient un critère d'inclusion.

La température axillaire médiane des patients à l’inclusion était de 37,8°C (EIQ=1,85°C) avant l’administration du traitement, avec des extrêmes à 36°C et 40,7°C. Parmi les autres signes cliniques relevés, les céphalées (39,13%) constituaient le deuxième signe clinique le plus fréquent. **Mahenero D.** [35] et

Niyomwungere E.[14] au Burundi avaient trouvé une fréquence plus élevée des céphalées dans respectivement 60,99% et 52,2 % des cas. Ce pourcentage plus faible dans notre étude pourrait s'expliquer par le fait que les enfants en bas âge ont des difficultés à exprimer les symptômes de leur maladie.

Les autres signes cliniques retrouvés dans notre étude étaient les frissons (31,52%), l'anorexie (22,83%), les douleurs abdominales (15,22%) et l'asthénie (14,13%).

Tous ces signes cliniques font partie de l'expression clinique classique du paludisme [16,36,37].

IV.2.3. Caractéristiques parasitologiques

IV.2.3.1. Densité parasitaireà l'inclusion

Tableau XXVIII : Densité parasitaire à l'inclusion selon les auteurs

	Ndayiragije et al.	**Abuaku et al.**	**De Wit et al.**	**Notre étude**
Densité parasitaire moyenne (PA/µL)	18800	31119	63637	**24802**

La moyenne géométrique de la densité parasitaire à l'inclusion était de 24802 parasites asexués /µl à J0. Les valeurs minimale et maximale de la densité parasitaire au Jour 0 étaient respectivement de 1041 et 178713 parasites asexués/µl. Ces valeurs étaient supérieures de ceux de **Ndayiragije et al.**[7] Burundi, mais inférieurs à ceux de **Abuaku et al.**[38] au Ghana et **De Wit et al.** [39] au Sud Kivu en République Démocratique du Congo.

IV.2.3.2. Gamétocytes

Tableau XXIX : Indice gamétocytaire à l'inclusion selon les auteurs

	Grandesso et al.	**Ebenebe et al.**	**WWARN Gametocyte Study Group**	**Ndayiragije et al.**	**Notre étude**
Indice gamétocytaire	5,1%	6,2 %	12,1%	19,46 %	**5,4 %**

Les gamétocytes, stades sexués du cycle parasitaire du Plasmodium, sont responsables de la transmission du paludisme par le biais de l'anophèle femelle qui constitue le vecteur du paludisme.

Dans notre étude, 5 patients étaient porteurs de gamétocytes à l'inclusion, soit un indice gamétocytaire de 5,4 %. Ces résultats étaient similaires à ceux de **Ebenebe et al.**[40] et **Grandesso et al.[41]** qui avaient trouvé respectivement 6,2% et 5,1%. Ces résultats étaient cependant inférieurs à ceux de **Ndayiragije et al.** et du **WWARN Gamétocyte Study Group [42]** qui avaient respectivement trouvé un indice gamétocytaire 19,46% et 12,1%.

Dans notre étude, la prévalence gamétocytaire à l'inclusion ne semble pas être associée à l'âge, au sexe ou à la densité parasitaire. Elle semble cependant être liée au taux d'hémoglobine. En effet, la différence de la moyenne du taux d'hémoglobine entre les porteurs de gamétocytes et ce qui n'en portait pas était statistiquement significative. Ce résultat est corroboré par le **WWARN Gamétocyte Study Group [42]** qui a trouvé que la prévalence de la gamétocytémie augmentait avec une diminution du taux d'hémoglobine. En effet, de faibles taux d'hémoglobine stimuleraient la production de gamétocytes [43].

IV.2.4. Taux d'hémoglobine à l'inclusion

Sur 92 patients inclus dans notre étude, le taux moyen d'hémoglobine était de 12,5 (±1,5) g/dl avec des extrêmes minimale et maximale respectifs de 9,7 g/dl et 15,9 g/dl. Nos résultats étaient supérieurs à ceux d'**Adegbite et al. [44]** au Gabon, **Paczkowski et al. [45]** au Malawi et **Msellem et al.** [46] à Zanzibar qui avaient

trouvé des taux d'hémoglobine de 10,4 g/dl; 10,0 g/dl et 11,9 g/dl respectivement. **Ndayiragije et al.** au Burundi avaient trouvés un taux d'hémoglobine de 9,4 g/dl.

Dans notre étude, 16 patients, soit 17,39% présentaient une anémie à l'inclusion. **Paczkowski et al.** avaient trouvé une anémie chez 73,7% des patients enrôlés.

Au cours du paludisme, l'anémie résulte de l'hémolyse massive due aux parasites. Il serait difficile d'attribuer les cas d'anémies observées dans notre étude au seul Paludisme. En effet, la détermination de la nature hémolytique de l'anémie par le dosage des marqueurs tels que les LDH, l'haptoglobine et le taux de réticulocytes n'a pas été réalisée. De plus, les autres causes d'anémie, surtout carentielles sont fréquentes au Burundi [15].

IV.3. Efficacité thérapeutique de l'ASAQ

IV.3.1. Efficacité clinique

Le temps de clairance thermique, correspondant au temps séparant la prise médicamenteuse à la première mesure d'une température axillaire normale, nous a permis de juger de l'efficacité clinique de la combinaison ASAQ. En effet, la clairance rapide des parasites asexués due à ce traitement diminue sensiblement la destruction des globules rouges, responsable de la libération de substances pyrogènes [16].

Dans notre étude, 60 patients étaient fébriles à l'inclusion. 47 ont fait leur clairance thermique en 24 heures (78,33%), 9 après 48 heures (93,3%) tandis que 4 patients ont été apyrétiques après 72 heures. Tous les patients étaient apyrétiques au jour 3.

Miarimbola R. [47] à Madagascar et **Ndong Ngomo et al.**[48] au Gabon avaient trouvé des résultats similaires avec 100% des patients apyrétiques au jour 2 de traitement.

Les résultats de notre étude montrent que le temps moyen de clairance thermique était court, soit 30,8 (±14,03) heures. D'autres auteurs ont obtenu des résultats similaires aux nôtres. **Sowumni et al.** [49] au Nigéria avaient trouvé un temps

moyen de clairance thermique de 26,16 heures (1,09 jours) tandis que **Faranita et al**.[50] en Indonésie avaient trouvé un temps moyen de clairance thermique de 16,8 heures(0,7 jours).

Cette rapidité de clairance thermique peut s'expliquer par l'activité schizonticide des dérivés de l'artémisinine sur les parasites sexués mais également par le fait que des traitements antipyrétiques étaient concomitamment administrés aux patients fébriles.

IV.3.2. Evolution du taux d'hémoglobine

Du jour 0 au jour 14, la moyenne du taux d'hémoglobine est passée de 12,52 (± 1,45) g/dl à 12,55 (±1,51) g/dl soit un gain de 0,03 g/dl.

Au jour 28, le taux d'hémoglobine a été dosé chez seulement 14 patients sur 66 patients évaluables. La moyenne du taux d'hémoglobine était 13,1(±1,1) g/dl soit un gain de 0,58 g/dl entre le jour 0 et le jour 28. Dans les deux cas, la différence des moyennes n'était pas statistiquement significative.

Alors que 16 patients sur 92 étaient anémiques à l'inclusion, 11 patients sur 92 (11,95%) avaient une anémie alors qu'aucun des patients évalués au jour 28 n'était anémique.

D'autres auteurs qui ont trouvé une amélioration du taux d'hémoglobine après traitement par ASAQ. **Abuaku et al.** [30] au Ghana et **Paczkowski et al.**[45] au Malawi avaient respectivement trouvé une amélioration significative du taux d'hémoglobine de 1,1 g/dl et 1g/dl entre le jour 0 et le jour 28.

Malgré cet effet bénéfique sur le taux d'hémoglobine, des cas d'hémolyse retardée et d'anémie secondaire ont été décrits chez des patients qui ont été traités par l'artésunate [51,52]. Elle serait due à la diminution de la durée de vie des hématies qui ne sont plus parasitée suite au traitement ou à des phénomènes immunologiques [52].

IV.3.3.Efficacité parasitologique

IV.3.3.1. Clairance parasitaire

Tableau XXX : Pourcentage de patients sans parasitémie (PA) aux jours 2 et 3 selon les auteurs

Pourcentage de patients sans parasitémie	Mairet-Khedim et al.	Béavogui et al.	Raobela et al.	Davlantes et al.	Notre étude
% de patients sans parasitémie (PA) au jour 2	-	89,5 % - 95,2%	97,69 %	97% - 100%	**100%**
% de patients sans parasitémie (PA) au jour 3	55,6%	99 % - 100%	100 %	100%	**100%**

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine sont constituées d'un dérivé de l'artémisinine qui agit rapidement et d'une autre molécule antipaludique partenaire d'action prolongée. Les dérivés de l'artémisinine réalisent une clairance rapide des parasites asexués et des stades jeunes des parasites sexués tandis que les molécules partenaires comme l'amodiaquine assurent la clairance des parasites restants, tout en offrant une prophylaxie post thérapeutique et en prévenant une pharmacorésistance [21].

Dans notre étude, la densité parasitaire au jour 2 était nulle chez tous les patients, soit une clairance parasitaire en 48 heures. La densité parasitaire au jour 3 était nulle chez 100% des patients. Cette clairance parasitaire rapide, due à l'action de l'artésunate sur les parasites asexués témoigne de l'absence d'une résistance partielle à l'artémisinine dans nos régions [11].

Raobela et al. [53] à Madagascar, dans une étude réalisée sur 6 sites entre 2012 et 2016 et **Davlantes et al.** [54]en Angola sur 2 sites en 2017,avaient trouvé des résultats similaires. Si le pourcentage de patients sans parasitémie au jour 2 était inférieur à celui trouvé au cours de notre étude, 100% des patients n'avaient plus de parasites asexués au jour 3.**Béavogui et al.** [55] en Guinée avaient trouvé un pourcentage de patients sans parasitémie de 99% et 100% au jour 3, respectivement sur les sites Maferinyah et Labé.

Ces résultats sont corroborés par plusieurs autres études d'efficacité thérapeutique de l'ASAQ réalisées ces dernières années sur le continent africain [38,41,44,45].

Cependant, nos résultats diffèrent sensiblement de ceux retrouvés dans les pays asiatiques, surtout ceux de la sous-région du Grand Mékong qui constitue depuis la moitié des années 2000, le foyer d'une résistance à l'artémisinine et à ses dérivés [4,56]. Ainsi, **Mairet-Khedim et al.** [57] au Cambodge ont trouvé un pourcentage des patients avec une parasitémie au jour 3 plus faible (55,6%).

Une étude préconise l'utilisation, en Afrique, d'un seuil d'alerte de 5 % de cas présentant une parasitémie détectable au 3e jour après traitement par CTA [58].

IV.3.3.2.Clairance gamétocytaire

Les molécules antipaludiques ayant une activité gamétocytocide sont très importantes dans la réduction de la transmission locale du paludisme. Ces médicaments réduisent le pourcentage de gamétocytes dans le sang en détruisant les parasites asexués qui leur donnent naissance. Ils peuvent également agir en détruisant directement ces gamétocytes. Les dérivés de l'artémisinine ont une action sur les gamétocytes jeunes. Cette action est plus réduite sur les gamétocytes matures. Ils constituent donc un traitement contre les formes sexuées et les formes asexuées non matures de *Plasmodium falciparum* [59,60,61].

Dans notre étude, la proportion des patients porteurs de gamétocytes a progressivement diminué du jour 7 au jour 28. Ces proportions étaient respectivement de 6,52 % (6/92 patients) ; 3,26% (3/92 patients) et 2,47% (2/81 patients) aux jours 7, 14 et 21.

Trois patients (3,26%) qui ne présentaient pas de gamétocytes à l'inclusion, ont présenté des gamétocytes lors du suivi (2 au jour 7 et 1 au jour 21). Ces résultats sont différents de ceux trouvés par le **WWARN Gametocyte Study Group** [42], **Djimde et al.** [62, 63] ainsi que **Maiga et al.** [64] au Mali qui avaient trouvé 1,9%, 46,5% et 35,9% respectivement.

Au jour 28, aucun patient suivi n'avait de gamétocytes et le temps de clairance gamétocytaire moyen était de 420 (±217) heures. **Tangpukdee et al.** [65], **Piyaphanee et al.** [66] en Thaïlande et **Shwe et al.**[67]au Nigéria avaient trouvé des valeurs inférieures avec des temps de clairance gamétocytaire respectifs de 219 heures,163 heures et 152 heures.

Cette différence qui semble montrer une moindre activité gamétocytocide de l'ASAQ au site de Mutoyi, mériterait d'être explorée par d'autres études sur les autres sites du pays.

IV.3.3.3. Réponse thérapeutique au jour 28 avant la correction parla PCR

Tableau XXXI: Réponse thérapeutique au jour 28 avant la correction parla PCR selon les auteurs

Réponse thérapeutique au jour 28 avant la correction par la PCR	Plucinski et al.	Mandara et al.	Notre étude
Pourcentage de patients avec une RCPA au jour 28 (per protocol)	90,4%-100%	100%	**65,22%**
Taux de succès cumulé au jour 28 (Kaplan Meier)	90,3%-100%	100%	**65,22%**

Au terme du suivi (Jour 28) avant la correction PCR, 32 cas ont été classés comme des cas d'échec thérapeutique : 6 cas d'échec clinique tardif, soit 6,52% (2,43%-13,66% ; IC : 95%) et 26 cas d'échec parasitologique tardif, soit 28,26% (19,36%-38,60% ; IC : 95%). La réponse clinique et parasitaire était adéquate chez 60 cas soit 65,22% (54,57%-74,85 % ; IC : 95%) selon l'analyse per protocol. La probabilité de survie au jour 28 était de 65,22% (54,57-74,85% ; IC 95%).

Nos résultats sont différents de ceux de **Plucinski et al.** [68], qui avaient trouvé une RCPA au jour 28, dans 90,4% et 100% sur deux sites en Angola(Benguela et Lunda Sul respectivement). Les taux cumulés de succès au jour 28 avant la correction PCR était de 90,3% et100%, respectivement à Benguela et Lunda Sul pour l'ASAQ.

Mandara et al. [69] à Kigoma en Tanzanie, dans deux sites de Kibaha et Ujiji, avaient trouvé une RCPA au jour 28 dans 100% des cas. Les taux cumulés de succès au jour 28 était de 100% dans les deux sites pour l'ASAQ.

Ce taux de succès très bas avant la correction par PCR, peut s'expliquer par la survenue de nombreux cas de réinfections. En effet, les résultats du génotypage ont montré que la totalité des 32 cas de récurrences du paludisme étaient des réinfections par *P.falciparum*. Aucun cas de recrudescence n'a été retrouvé.

Cette fréquence élevée de cas de réinfections par *P. falciparum* peut être expliquée par le fait que le suivi des patients s'est fait durant la période de Mai à Juillet, où la transmission du paludisme est intense. En effet, la période de transmission du paludisme la plus intense dans notre pays survient entre Février et Juin (le taux moyen d'inoculation entomologique varie entre 5 et 31 piqûres infectieuses/personne/mois) [13].

Ceci démontre en outre, l'utilité de toujours adjoindre aux mesures curatives, des mesures préventives en vue de l'élimination du paludisme.

IV.3.3.4. Réponse thérapeutique au jour 28 après la correction par la PCR

Tableau XXXII: Réponse thérapeutique au jour 28 après la correction par la PCR selon les auteurs

Réponse thérapeutique au jour 28 après la correction par la PCR	Mairet-Khedim et al.	Plucinski et al.	Mandara et al.	Notre étude
% de patients avec une RCPA au jour 28 (per protocol)	81,0%	99,9%-100%	100%	**100%**
Taux de succès cumulé au jour 28 (Kaplan Meier)	81,0%	99,9%-100%	100%	**100%**

Après la correction par PCR, les cas de réinfections ont été retirés de l'analyse per protocol, et censurés le jour de la réinfection pour l'analyse de Kaplan Meier,

conformément au protocole de surveillance de l'efficacité des antipaludiques de l'OMS.

Au jour 28, la réponse clinique et parasitaire était adéquate chez 60 cas (100%, IC : 94,04%-100%) et il n'y avait aucun échec thérapeutique. Le taux cumulé de succès selon Kaplan Meir, au terme du suivi au jour 28 était de 100%.

Nos résultats étaient supérieurs à ceux trouvés par **Mairet-Khedim et al.** au Cambodge. Ils étaient similaires à ceux de **Plucinski et al**, et **Mandara et al.** ainsi qu'à ceux de plusieurs autres études réalisées sur le continent africain [38,41,44,45].

Cependant, une baisse progressive de l'efficacité des dérivés de l'artémisinine en Ouganda et en Angola a été signalée, parfois associées à la présence des marqueurs moléculaires de résistances à l'artémisinine, et fait craindre la dissémination de résistances avérées à l'artémisinine en Afrique [70,71].Des marqueurs moléculaires de la résistance aux dérivés de l'artémisinine ont aussi été détectés au Rwanda voisin sans qu'ils n'affectent l'éfficacité des antipaludiques [5].

Cela nécessite donc un renforcement de la surveillance de l'efficacité de ces molécules afin de prévenir une émergence des résistances sur le continent africain.

L'OMS recommande un changement de traitement de première ligne lorsque l'efficacité du traitement chute en dessous de 90%[21].Nos résultats démontrent l'efficacité de la combinaison ASAQ dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* au site de Mutoyi et à priori dans les autres zones de transmission modérée du Paludisme au Burundi. Une étude portant sur les sites se trouvant dans les autres strates épidémiologiques du paludisme dans notre pays, permettrait de conclure à une efficacité au niveau national.

IV.4. Innocuité du traitement

Tableau XXXIII: Evènements indésirables sous traitement par ASAQ selon les auteurs

Evènements indésirables	Lula Ntamba et al.	Anyoriga et al.	De Wit et al.	Notre série
Toux	11,9%	6,8 %	3,5%	**23,91%**
Anorexie	23,2%	1,6 %	18,8%	**11,96%**
Douleurs abdominales	9,9%	4,2%	4,2%	**8,70%**
Asthénie	19,4%	5,2%	42,4%	**5,43%**
Céphalées	-	2,3%	-	**2,17%**
Nausée	2,9%	-	0,7%	**1,09%**

Dans notre étude, la combinaison ASAQ était bien tolérée. Aucun évènement indésirable grave n'a été relevé au cours du suivi. Cependant, 38 patients ont présenté au moins un évènement indésirable mineur au cours du suivi, soit 41,30% des patients. Ces résultats sont comparables avec ceux de **Lula Ntamba et al. [72] et Anyoriga et al.** [73] qui avaient trouvé respectivement 54,7% et 44,2% de cas d'évènements indésirables lors du traitement par ASAQ.

Les principaux évènements indésirables qui ont été relevés sont la toux (23,91%), l'anorexie (11,96%), les douleurs abdominales (8,70%) et l'asthénie (5,43%). Certains de ces évènements indésirables sont également retrouvés par d'autres auteurs, mais dans des proportions variables [72,73].

Les effets secondaires semblent plus fréquents chez les sujets porteurs de certains allèles du gène codant pour le cytochrome P450 2C8. Ce cytochrome permet la transformation de l'amodiaquine en son métabolite actif, le désethylamodiaquine. La présence de ces allèles occasionne un métabolisme plus lent de l'amodiaquine. Cela conduit à une moindre tolérance du traitement, sans toutefois influer sur son efficacité [74]. Une étude a montré une moindre tolérance de l'ASAQ comparativement aux autres CTA [75].

CHAPITREV. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

V.1. Conclusion

Cette étude avait pour but d'étudier l'efficacité et l'innocuité de la combinaison ASAQ dans le traitement du paludisme simple à *P.falciparum*. Il s'agissait d'une étude expérimentale de type essai clinique non randomisé qui a été menée chez des patients traités par la combinaison ASAQ au site de Mutoyi en 2019, dans le cadre d'un test d'efficacité thérapeutique.

Il ressort de cette étude que la combinaison ASAQ demeurait toujours efficace sur les plans clinique et parasitologique. Le temps de clairance thermique était court, avec une moyenne de 30,8 heures. La densité parasitaire était nulle chez tous les patients au jour 2 et le taux cumulé de succès au jour 28 était de 100%.Cependant, le temps de clairance gamétocytaire semblait allongé (420 heures) comparativement à d'autres études, d'où la nécessité de faire une autre étude plus axée sur cet aspect pour confirmer cette observation, vu le rôle important que jouent les gamétocytes dans la transmission du parasite.

De plus, notre étude a montré que la combinaison ASAQ était tolérée dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* au site de Mutoyi. En effet, les évènements indésirables étaient mineurs, et aucun cas d'évènement indésirable grave n'a été observé. Le traitement a montré une évolution favorable mais modeste et non statistiquement significative de la moyenne du taux d'hémoglobine au jour 14 et au jour 28 comparativement au jour 0.

Des cas de réinfections par *P.falciparum* ont été rapportés chez 34,78 % des patients, ce qui témoigne de la nécessité d'adjoindre des mesures préventives aux interventions curatives.

V.2. Recommandations

La lutte contre l'émergence des résistances aux traitements antipaludiques ne peut être l'affaire d'une seule institution. Elle nécessite des efforts soutenus de la part de toutes les sphères de la société, et chaque individu et institution a un rôle à jouer.

L'élimination du paludisme de nos régions repose sur la prévention et le traitement des cas de paludisme. Une approche systémique doit être entreprise pour intégrer les différentes interventions de lutte contre le paludisme. Elle doit être axée sur les aspects humains, environnementaux, parasitaires et vectorielles. Elle doit être le fruit d'une recherche scientifique pour des interventions basées sur les preuves, et les actions entreprises doivent être acceptables.

Au terme de cette étude, nous formulons les recommandations suivantes aux parties prenantes :

Au Ministère de la Santé Publique et de la Lutte contre le SIDA :

- Réaliser régulièrement des tests d'efficacité thérapeutique des médicaments antipaludiques pour évaluer le degré d'efficacité et de tolérance de ces médicaments ;
- Mettre en œuvre des mesures visant au contrôle de la qualité des antipaludiques sur le marché afin que les médicaments utilisés soient efficaces et sûrs ;
- Renforcer la formation du personnel de santé au diagnostic et au traitement du paludisme conformément aux directives nationales de prise en charge du paludisme au Burundi ;

Aux chercheurs et aux institutions de recherche :

- Poursuivre les travaux de recherche visant à la compréhension des phénomènes physiopathologiques, mais également des facteurs sociaux et comportementaux liés à la résistance au paludisme ;

- Continuer les travaux visant à la conception de traitements efficaces contre le paludisme ;

Aux médecins et au personnel de santé :

- Respecter les directives nationales de prise en charge du paludisme ;
- Confirmer le diagnostic de paludisme avant toute prescription d'antipaludique ;
- Rapporter tous les cas de survenue d'évènements indésirables liées aux traitements antipaludiques aux instances habilités dans le cadre de la pharmacovigilance ;
- Mener des activités de sensibilisation en faveur de la communauté, sur le paludisme en général, et sur le bon usage des médicaments antipaludiques en particulier.

A la population générale :

- Consulter les structures de santé dès les premiers signes de paludisme ;
- Eviter l'automédication ;

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] **World Health Organization**. World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges [Internet]. Geneva; 2020 [cité 6 avr 2021] p. 299. Disponible sur: https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2020

[2] **World Health Organization**. World malaria report 2019 [Internet]. Geneva; 2019 [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565721

[3] **Ministère de la santé publique et de la lutte contre le SIDA**. Annuaire des statistiques sanitaires. Bujumbura, 2018.

[4]**Noedl H, Se Y, Schaecher K, Smith BL, Socheat D, Fukuda MM.**Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Western Cambodia. New England Journal of Medicine. http://dx.doi.org/101056/NEJMc0805011 [Internet]. 17 juill 2009 [cité 20 mai 2021]; Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc0805011

[5] **Uwimana A, Legrand E, Stokes BH, Ndikumana J-LM, Warsame M, Umulisa N, et al.** Emergence and clonal expansion of in vitro artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* kelch13 R561H mutant parasites in Rwanda. Nat Med. oct 2020;26(10):1602-8.

[6] **Ministère de la Santé Publique et de la lutte contre le SIDA/PNILP**. Directives nationales de prise en charge du paludisme. Bujumbura, 2019.

[7] **Ndayiragije A, Niyungeko D, Karenzo J, Niyungeko E, Barutwanayo M, Ciza A, et al.** Efficacité de combinaisons thérapeutiques avec des dérivés de l'artémisinine dans le traitement de l'accès palustre non-complique au Burundi. Tropical Medicine & International Health. 2004;9(6):673-9.

[8] **World Health Organization**. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. Geneva, 2009

[9] **Aubry P. , Gauzere B**. Paludisme actualités 2020. Med.Trop.2020 : 1-4

[10] **World Health Organization**. WHO malaria terminology. Geneva; 2017.

[11] **World Health Organization**. Status Report on Artemisinin and ACT resistance. Geneva, 2015.

[12] **Benoit-Vical F, Paloque L, Augereau J-M**. Résistance de l'agent du paludisme, *Plasmodium falciparum* aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACTs) : Craintes d'une chimiorésistance généralisée. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. mars 2016;200(3):477-90.

[13] **Ministère de la Santé Publique et de la Lutte Contre le SIDA**. Plan Stratégique National de Lutte contre le Paludisme 2018-2023. Bujumbura, 2018

[14] **Niyomwungere E**. Les espèces plasmodiales responsables du paludisme : Aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques. Thèse de doctorat en Médecine, Bujumbura, Novembre 2014.

[15] **Ministère à la Présidence chargé de la Bonne Gouvernance et du Plan [Burundi] (MPBGP), Ministère de la Santé Publique et de la Lutte contre le Sida [Burundi] (MSPLS), Institut de Statistiques et d'Études Économiques du Burundi (ISTEEBU), et ICF. 2018**. Enquête Démographique et de Santé au Burundi 2016-2017 : Rapport de synthèse. Rockville, Maryland, USA: ISTEEBU, MSPLS, et ICF.

[16] **Gentilini M**. Médecine Tropicale. Flammarion, Paris, 1995: 91-121

[17] J**ongwutiwes S, Tanabe K, Nakazawa S, Yanagi T, Kanbara H**. Sequence variation in the tripeptide repeats and T cell epitopes in P190 (MSA-1) of *Plasmodium falciparum* from field isolates. Mol BiochemParasitol [Internet]. mars 1992;51(1):81-9. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1373473

[18] **CDC-Centers for Disease Control and Prevention** . CDC - Malaria - About Malaria - Biology [Internet]. 2020 [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html

[19] **CMIT.** Paludisme. In: E Pilly 2008 maladies infectieuses et tropicales. Paris; 2008. p. 552-529.

[20] **World Health Organization.** Severe *falciparum* malaria. Communicable Diseases Cluster. Trans R Soc Trop Med Hyg. avr 2000;94 Suppl 1:S1-90.

[21] **World Health Organization**. Guidelines for the treatment of malaria. 3rd Edition. Geneva, 2015.

[22] **Ariey F, Witkowski B, Amaratunga C, Beghain J, Langlois AC, Khim N, et al.** A molecular marker of artemisinin resistant Plasmodium falciparum malaria. Nature. 2014;505:50-5.

[23] **Mbengue A, Bhattacharjee S, Pandharkar T, Liu H, Estiu G, Stahelin RV, et al.** A molecular mechanism of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. Nature. 30 avr 2015;520(7549):683-7.

[24] **Pradines B, Dormoi J, Briolant S, Bogreau H, Rogier C.** La résistance aux antipaludiques. Revue Francophone des Laboratoires. 1 mai 2010;2010(422):51-62.

[25]**Présidence de la République du Burundi**. DecretN° 100/093du09Novembre2020portantOrganisationetFonctionnementduMinistere delaSanté Publique et de la Lutte contre le SIDA.Novembre 2020.

[26] **World Health Organization**. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva, 2011. [cité 10 mai 2021];4(1). Disponible sur https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/

[27]**Lingani M, Bonkian LN, Yerbanga I, Kazienga A, Valéa I, Sorgho H, et al.** In vivo/ex vivo efficacy of artemether-lumefantrine and artesunate-amodiaquine as first-line treatment for uncomplicated *falciparum* malaria in children: an open label randomized controlled trial in Burkina Faso. Malar J. 6 janv 2020;19(1):8.

[28] **MuhindoMavoko H, Kalabuanga M, Delgado-Ratto C, Maketa V, Mukele R, Fungula B, et al**. Uncomplicated Clinical Malaria Features, the Efficacy of Artesunate-Amodiaquine and Their Relation with Multiplicity of Infection in the Democratic Republic of Congo. PLoS One. 2016;11(6):e0157074.

[29] **Issa MS.** Efficacité thérapeutique de l'association artésunate amodiaquine et polymorphisme des gènes dihydrofolate réductase, dihydroptéroate synthétase et kelch 13 propeller à Pala (République du Tchad). Thèse de Doctorat. 2018

[30] **Abuaku BK, Mensah BA, Ofori MF, Myers-Hansen J, Derkyi-Kwarteng AN, Essilfie F, et al.**Efficacy of Artesunate/Amodiaquine in the Treatment of Uncomplicated Malaria among Children in Ghana. Am J Trop Med Hyg. sept 2017;97(3):690-5.

[31] **Zongo I, Compaoré YD, Nikiéma F, Zongo M, Barry N, Somé FA, et al.** Efficacy of artemether-lumefantrine and artesunate-amodiaquine as first line therapy of uncomplicated malaria in Burkina Faso, 11 years after policy change. Pan Afr Med J [Internet]. 10 mars 2020 [cité 6 avr 2021];35. Disponible sur: http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/35/68/full/

[32] **Ndounga M, Mayengue PI, Casimiro PN, Loumouamou D, Basco LK, Ntoumi F, et al.**Artesunate-amodiaquine efficacy in Congolese children with acute uncomplicated *falciparum* malaria in Brazzaville. Malaria Journal. 5 févr 2013;12(1):53.

[33] **Bouare MH**. Test d'efficacité des combinaisons Thérapeutiques Artémether plus Luméfantrine et Artésunate plus Amodiaquine dans le traitement du paludisme simple à *P.falciparum* à Sélingué et à Missira en 2016. Thèse de doctorat en Pharmacie. Bamako 2018

[34] **Toure OA, Landry TN, Assi SB, Kone AA, Gbessi EA, Ako BA, et al.**Malaria parasite clearance from patients following artemisinin-based combination therapy in Côte d'Ivoire. Infect Drug Resist. 2018;11:2031-8.

[35] **Mahenero D**. Place du Paludisme dans un service de pathologie infectieuse et parasitaire d'un hôpital situé dans une région à forte endémicité du Paludisme: Cas de l'Hopital général de Mpanda: Aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique et préventif. Thèse de doctorat en Médecine .Bujumbura. Octobre 2013.

[36**] Bartoloni A, Zammarchi L.** Clinical Aspects of Uncomplicated and Severe Malaria. Mediterranean Journal of Hematology and InfectiousDiseases [Internet]. 2012 [cité 10 mai 2021];4(1). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375727/

[37] **Yombi JC, OlingaMedjo U.** La malaria : aspect clinique et thérapeutique. Louvain médical. 2015;134:499.

[38] **Abuaku B, Duah-Quashie NO, Quaye L, Matrevi SA, Quashie N, Gyasi A, et al.**Therapeutic efficacy of artesunate-amodiaquine and artemether-lumefantrine combinations for uncomplicated malaria in 10 sentinel sites across Ghana: 2015-2017. Malar J. 24 juin 2019;18(1):206.

[39] **de Wit M, Funk AL, Moussally K, Nkuba DA, Siddiqui R, Bil K, et al.**In vivo efficacy of artesunate-amodiaquine and artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria: an open-randomized, non-inferiority clinical trial in South Kivu, Democratic Republic of Congo. Malar J. 6 sept 2016;15:455.

[40] **Ebenebe JC, Ntadom G, Ambe J, Wammanda R, Jiya N, Finomo F, et al.**Efficacy of Artemisinin-Based Combination Treatments of Uncomplicated *Falciparum* Malaria in Under-Five-Year-Old Nigerian Children Ten Years Following Adoption as First-Line Antimalarials. Am J Trop Med Hyg. sept 2018;99(3):649-64.

[41] **Grandesso F, Guindo O, WoiMesse L, Makarimi R, Traore A, Dama S, et al**. Efficacy of artesunate-amodiaquine, dihydroartemisinin-piperaquine and artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Maradi, Niger. Malar J. 25 janv 2018;17(1):52.

[42] **WWARN Gametocyte Study Group.** Gametocyte carriage in uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria following treatment with artemisinin combination therapy: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. BMC Med. déc 2016;14(1):79.

[43] **Trager W, Gill GS, Lawrence C, Nagel RL**. *Plasmodium falciparum:* enhanced gametocyte formation in vitro in reticulocyte-rich blood. ExpParasitol. 1999;91(2):115-8.

[44] **Adegbite BR, Edoa JR, Honkpehedji YJ, Zinsou FJ, Dejon-Agobe JC, Mbong-Ngwese M, et al**. Monitoring of efficacy, tolerability and safety of artemether-lumefantrine and artesunate-amodiaquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Lambaréné, Gabon: an open-label clinical trial. Malar J. 16 déc 2019;18(1):424.

[45] **Paczkowski M, Mwandama D, Marthey D, Luka M, Makuta G, Sande J, et al.** In vivo efficacy of artemether-lumefantrine and artesunate-amodiaquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Malawi, 2014. Malar J. 26 avr 2016;15:236.

[46] **Msellem M, Morris U, Soe A, Abbas FB, Ali A-W, Barnes R, et al.** Increased Sensitivity of *Plasmodium falciparum* to Artesunate/Amodiaquine Despite 14 Years as First-Line Malaria Treatment, Zanzibar. Emerg Infect Dis. août 2020;26(8):1767-77.

[47] **Miarimbola R.** Efficacité thérapeutique de l'artésunate-amodiaquine pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* à Ifanadiana. Thèse de Médecine. Antananarivo, 2017.

[48] **Ndong Ngomo JM, OndzaghaMegnie GJ, MoutombiDitombi B, KoumbaLengongo JV, M'Bondoukwé NP, Offouga CL, et al.**Persistence of High In Vivo Efficacy and Safety of Artesunate-Amodiaquine and Artemether-Lumefantrine as the First- and Second-Line Treatments for Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria 10 Years After Their Implementation in Gabon. ActaParasitol. déc 2019;64(4):898-902.

[49] **Sowunmi A, Ntadom G, Akano K, Ibironke FO, Ayede AI, Agomo C, et al.** Declining responsiveness of childhood *Plasmodium falciparum* infections to artemisinin-based combination treatments ten years following deployment as first-line antimalarials in Nigeria. Infect Dis Poverty. 6 août 2019;8(1):69.

[50] **Faranita T, Pasaribu AP, Ali M, Lubis M, Pasaribu S.** Efficacy of artemether-lumefantrine and artesunate-amodiaquine for treating uncomplicated *falciparum* malaria in children. PaediatricaIndonesiana. 2012;52(5):260-6.

[51] **Manirakiza A**. Efficacité des traitements antipaludiques chez des enfants de moins de 5 ans hospitalisés au Centre Hospitalier Universitaire de Kamenge pour paludisme grave ou compliqué de vomissements. Mémoire. Bujumbura, Septembre 2020

[52] **Savargaonkar D, Das MK, Verma A, Mitra JK, Yadav CP, Srivastava B, et al.**Delayed haemolysis after treatment with intravenous artesunate in patients with severe malaria in India. Malar J. 22 janv 2020;19(1):39.

[53] **Raobela O, Andriantsoanirina V, Rajaonera DG, Rakotomanga TA, Rabearimanana S, Ralinoro F, et al.**Efficacy of artesunate-amodiaquine in the treatment of *falciparum* uncomplicated malaria in Madagascar. Malar J. 6 août 2018;17(1):284.

[54] **Davlantes E, Dimbu PR, Ferreira CM, Florinda Joao M, Pode D, Félix J, et al.**Efficacy and safety of artemether-lumefantrine, artesunate-amodiaquine, and dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in three provinces in Angola, 2017. Malar J. 3 avr 2018;17(1):144.

[55] **Beavogui AH, Camara A, Delamou A, Diallo MS, Doumbouya A, Kourouma K, et al.** Efficacy and safety of artesunate-amodiaquine and artemether-lumefantrine and prevalence of molecular markers associated with resistance, Guinea: an open-label two-arm randomised controlled trial. Malar J. 24 juin 2020;19(1):223.

[56]**Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, Tarning J, et al.**Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. N Engl J Med. 2009;361:455-67

[57]**Mairet-Khedim M, Leang R, Marmai C, Khim N, Kim S, Ke S, et al**. Clinical and in vitro resistance of Plasmodium falciparum to artesunate-amodiaquine in Cambodia. Clin Infect Dis. 27 mai 2020;

[58] **WWARN**, Artemisinin based Combination Therapy Africa Baseline Study Group. Clinical determinants of early parasitological response to ACTs in African patients with uncomplicated *falciparum* malaria: a literature reviewand meta-analysis of individual patient data.BMCMed.2015;13:212.

[59] **Price RN, Nosten F, Luxemburger C, Kuile FO ter, Paiphun L, et al.** Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. The Lancet. 15 juin 1996;347(9016):1654-8.

[60]**Targett G, Drakeley C, Jawara M, von Seidlein L, Coleman R, Deen J, et al.** Artesunate Reduces but Does Not Prevent Posttreatment Transmission of *Plasmodium falciparum* to Anopheles gambiae. The Journal of Infectious Diseases. 15 avr 2001;183(8):1254-9.

[61] **Pukrittayakamee S, Chotivanich K, Chantra A, Clemens R, Looareesuwan S, White NJ**. Activities of Artesunate and Primaquine against Asexual- and Sexual-Stage Parasites in *falciparum* Malaria. Antimicrob Agents Chemother. avr 2004;48(4):1329-34.

[62] **Djimdé AA, Fofana B, Sagara I, Sidibe B, Toure S, Dembele D, Dama S, Ouologuem D, Dicko A, Doumbo OK**. 2008. Efficacy, safety, and selection of molecular markers of drug resistance by two ACTs in Mali. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 78, 455–461.

[63] **Djimde AA, Maiga AW, Ouologuem D, Fofana B, Sagara I, Dembele D, et al.** Gametocyte clearance dynamics following oral artesunate treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in Malian children. Parasite [Internet]. 2016 [cité 7 avr 2021];23. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4738184/

[64] **Maiga AW, Fofana B, Sagara I, Dembele D, Dara A, Traore OB, Toure S, Sanogo K, Dama S, Sidibe B, Kone A, Thera MA,** Plowe CV, Doumbo OK, Djimdé AA. 2012. No evidence of delayed parasite clearance after oral artesunate treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in Mali. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 87, 23–28.

[65] **Tangpukdee N, Krudsood S, Srivilairit S, Phophak N, Chonsawat P, Yanpanich W, et al.** Gametocyte clearance in uncomplicated and severe Plasmodium falciparum malaria after artesunate-mefloquine treatment in Thailand. Korean J Parasitol. juin 2008;46(2):65-70.

[66] **Piyaphanee W, Krudsood S, Tangpukdee N, Thanachartwet W, Silachamroon U, Phophak N, et al.** EMERGENCE AND CLEARANCE OF GAMETOCYTES IN UNCOMPLICATED *PLASMODIUM FALCIPARUM* MALARIA. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1 mars 2006;74(3):432-5.

[67] **Shwe D, Pitmang S, Abba J, Akindigh M, Egah D, Oguche S**. Gametocytocidal clearance by artemether-lumefantrine versus artesunate-amodiaquine in North-Central Nigeria. Journal of Medicine in the Tropics. 1 janv 2017;19(1):60-60.

[68] **Plucinski MM, Dimbu PR, Macaia AP, Ferreira CM, Samutondo C, Quivinja J, et al.** Efficacy of artemether-lumefantrine, artesunate-amodiaquine, and dihydroartemisinin-piperaquine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Angola, 2015. Malar J. 2 févr 2017;16(1):62.

[69] **Mandara CI, Francis F, Chiduo MG, Ngasala B, Mandike R, Mkude S, et al.**High cure rates and tolerability of artesunate-amodiaquine and dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in Kibaha and Kigoma, Tanzania. Malar J. 25 mars 2019;18(1):99.

[70] **Dimbu PR, Horth R, Cândido ALM, Ferreira CM, Caquece F, Garcia LEA, et al.**Continued Low Efficacy of Artemether-Lumefantrine in Angola in 2019. Antimicrob Agents Chemother. 20 janv 2021;65(2).

[71] **Hawkes M, Conroy AL, Opoka RO, Namasopo S, Zhong K, Liles WC, et al.** Slow Clearance of *Plasmodium falciparum* in Severe Pediatric Malaria, Uganda, 2011–2013. Emerg Infect Dis. juill 2015;21(7):1237-9.

[72] **Lula Ntamba Y, MuhindoMavoko H, Kalabuanga M, Fungula B, NtamabyaliroNsengi P-M, TonaLutete G, et al.** Safety and tolerability of artesunate-amodiaquine, artemether-lumefantrine and quinine plus clindamycin in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Kinshasa, the Democratic Republic of the Congo. PLoS One. 2019;14(9):e0222379.

[73] **Anyorigiya TA, Castel S, Mauff K, Atuguba F, Ogutu B, Oduro A, et al.** Pharmacokinetic profile of amodiaquine and its active metabolite desethylamodiaquine in Ghanaian patients with uncomplicated *falciparum* malaria. Malar J. 6 janv 2021;20(1):18.

[74] **Pernaute-Lau L, Morris U, Msellem M, Mårtensson A, Björkman A, Gil JP**. Influence of cytochrome P450 (CYP) 2C8 polymorphisms on the efficacy and tolerability of artesunate-amodiaquine treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Zanzibar. Malar J. 15 févr 2021;20(1):90.

[75] **Dodoo AN, Fogg C, Nartey ET, Ferreira GL, Adjei GO, Kudzi W, et al.** Profile of Adverse Events in Patients Receiving Treatment for Malaria in Urban Ghana: A Cohort-Event Monitoring Study. Drug Saf.2014, 37:433–448. https://doi.org/10.1007/s40264-014-0164-9 PMID: 24788801

ANNEXES

1. Définition du paludisme grave à *P. falciparum*

Manifestations graves du paludisme à *P. falciparum* chez l'adulte et l'enfant

Critères cliniques:

- prostration,
- troubles de la conscience,
- détresse respiratoire (acidose respiratoire),
- crises convulsives,
- collapsus circulatoire,
- œdème pulmonaire (radiologique),
- saignement anormal,
- ictère (jaunisse),
- hémoglobinurie.

Critères biologiques:

- anémie sévère (hémoglobine <5 g/dl, hématocrite <15 %),
- hypoglycémie (glucose sanguin <2,2 mmol/l ou 40 mg/dl),
- acidose (bicarbonate plasmatique <15 mmol/l),
- hyperlactatémie (acide lactique veineux >5 mmol/l),
- hyperparasitémie (> 4 % chez les patients non immunisés),
- insuffisance rénale (créatininémie supérieure à la fourchette normale pour l'âge).

Classification du paludisme grave chez l'enfant

Groupe 1 : enfants chez lesquels le risque de décès est accru

- prostration
- détresse respiratoire

Groupe 2 : enfants présentant un risque de détérioration clinique

- hémoglobine <5 g/dl, hématocrite <15 %
- survenue de deux ou plusieurs crises convulsives en 24 heures

Groupe 3 : enfants présentant des vomissements persistants

2. Médicaments ayant une activité antipaludique non utilisables pendant les tests d'efficacité thérapeutique

- chloroquine, amodiaquine ;
- quinine, quinidine ;
- méfloquine, halofantrine, luméfantrine ;
- artémisinine et ses dérivés (artémether, arté-éther, artésunate, dihydroartémisinine)
- proguanil, chlorproguanil, pyriméthamine ;
- sulfadoxine, sulfalène, sulfaméthoxazole, dapsone ;
- primaquine ;
- atovaquone ;
- antibiotiques : tétracycline,*doxycycline, érythromycine, azithromycine, clindamycine, rifampicine, triméthoprime ;
- pentamidine.

* Les pommades ophtalmiques à la tétracycline peuvent être utilisées.

3. Posologie de l'artesunate-amodiaquine

Poids corporel (kg)	Nombre de comprimés		
	Jour 0	Jour 1	Jour 2
4,5-8	1 comprimé combiné (As 25 mg + Aq 67,5 mg)	1 comprimé combiné (As 25 mg + Aq 67,5 mg)	1 comprimé combiné (As 25 mg + Aq 67,5 mg)
9-17	1 comprimé combiné (As 50 mg + Aq 130 mg)	1 comprimé combiné (As 50 mg + Aq 130 mg)	1 comprimé combiné (As 50 mg + Aq 130 mg)
18-35	1 comprimé combiné (As 100mg + Aq 270 mg)	1 comprimé combiné (As 100mg + Aq 270 mg)	1 comprimé combiné (As 100mg + Aq 270 mg)
36 et plus	2 comprimés combinés (As 100mg + Aq 270 mg)	2 comprimés combinés (As 100mg + Aq 270 mg)	2 comprimés combiné (As 100mg + Aq 270 mg)

4. Classification des réponses au traitement

Echec thérapeutique précoce

- signes de danger ou paludisme grave au jour 1, 2 ou 3, en présence d'une parasitémie ;
- parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelle que soit la température axillaire ;
- parasitémie au jour 3 et température axillaire ≥37,5°C ; et
- parasitémie au jour 3 ≥25% par rapport à la numération du jour 0.

Echec thérapeutique tardif

Echec clinique tardif

- signes de danger ou paludisme grave en présence d'une parasitémie à n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 28 chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun des critères d'échec thérapeutique précoce ; et
- présence d'une parasitémie à n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 28 avec une température axillaire ≥37,5°C (ou antécédent de fièvre) chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun critère d'échec thérapeutique précoce.

Echec parasitologique tardif

- présence d'une parasitémie entre le jour 7 et le jour 28 avec une température <37,5°C chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun des critères d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif.

Réponse clinique et parasitologique adéquate

- absence de parasitémie au jour 28, quelle que soit la température axillaire, chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun des critères d'échec thérapeutique précoce, d'échec clinique tardif ou d'échec parasitologique tardif.

5.Formulaire de dépistage

Formulaire de dépistage	
Nom du centre de santé :Localité : District : Province:	Numéro de l'étude : Numéro de dépistage du patient : Date de la consultation (jour-mois-année) :
Données démographiques	
Date de naissance (jour-mois-année) : ou âge estimatif : en : mois ou années Taille (cm) : Poids (kg) : Sexe : H F	
Température avant le début du traitement	
Antécédent de fièvre au cours des dernières 24 h ? Oui Non Température : ºC Axillaire Tympanique Rectale Orale	
Goutte épaisse et frottis sanguin pour l'estimation de la numération parasitaire de P.falciparum	
Espèces : *P.falciparum* *P. vivax* *P. ovale* *P. malariae* Des espèces autres que *P.falciparum* sont-elles présentes ? Oui Non **(Dans l'affirmative,le patient ne peut participer à l'étude)** Nombre approximatif de formes asexuées de *P.falciparum* : Présence de 1-100 formes asexuées/ 3-6 leucocytes ? Oui Non **(Si la réponse est non, le patient ne peut participer à l'étude)** Présence de gamétocytes de *P. falciparum* ? Oui Non	
Un prélèvement sanguin a-t-il été recueilli, pour PCR ? Oui Non	
Hémoglobine : g/dl	
Critères d'inclusion	
• patient âgé de 6 à 120 mois (6 mois à 10 ans) • infestation mono spécifique par P. falciparum confirmée par un étalement de sang positif(c'est-à-dire absence d'infestation mixte) • parasitémie : ≥1000 et < 200000 formes asexuées par µl et • température mesurée (selon la méthode de prise de température) ou antécédent defièvre au cours des dernières 24 heures • capacité à prendre des médicaments par voie orale • possibilité et volonté de respecter le protocole pendant la durée de l'étude et d'observerle calendrier de consultations • absence de malnutrition sévère	

Le patient satisfait-il à tous les critères d'inclusion ? Oui Non **(Si la réponse est négative, le patient ne peut participer à l'étude)**

Critères d'exclusion
• signes et symptômes de paludisme grave ou compliqué nécessitant un traitement parentéralconformément aux critères de l'OMS; • infestation mixte ou infestation mono spécifique par une autre espèce plasmodiale détectéepar examen microscopique ; • malnutrition sévère ; • Etat fébrile causé par des maladies autres que le paludisme ou d'autres maladies sous-jacentes chroniques ou graves ; • prise régulière de médicaments, qui gêne la pharmacocinétique antipaludique ; • antécédents d'hypersensibilité ou de contre-indication aux médicaments testés ;
Le patient répond-il à l'un des critères d'exclusion ? Oui Non **(Dans l'affirmative, lepatient ne peut participer à l'étude)**
Si la réponse est affirmative, veuillez préciser le motif de l'exclusion :

Consentement éclairé et assentiment du patient	
Signature du formulaire de consentement:Oui Non	Numéro d'identification du patient : Date (jour-mois-année) :

6. Calendrier des activités de suivi

Procédure	**J0**	**J1**	**J2**	**J3**	**J7**	**J14**	**J21**	**J28**
Evaluation clinique	X	X	X	X	X	X	X	X
Température	X	X	X	X	X	X	X	X
Goutte épaisse pour la numération parasitaire	X		X	X	X	X	X	X
Génotypage	X				X	X	X	X
Hémoglobine	X					X		(X)
Traitement								
Médicament à tester	X	(X)	(X)					
Traitement de secours		(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)

Les parenthèses indiquent des activités effectuées uniquement dans certains cas ou des activités facultatives.

Jour 0

Dépistage

- évaluation clinique, notamment pesée et mesure du patient ; orientation vers un service spécialisé en cas de paludisme grave ou de signes de danger ;
- mesure de la température ;
- évaluation parasitologique ;
- hémoglobine
- consentement éclairé

Recrutement

- traitement, première dose ;
- prélèvement de sang pour génotypage

Jour 1

- évaluation clinique ; orientation vers un service spécialisé en cas de paludisme grave ou designes de danger ;
- mesure de la température axillaire ;
- évaluation parasitologique en cas de paludisme grave ou de signes de danger ;
- traitement, deuxième dose ou autre traitement en cas d'échec thérapeutique précoce

Jour 2

- évaluation clinique ; orientation vers un service spécialisé en cas de paludisme grave ou designes de danger ;
- mesure de la température axillaire ;
- évaluation parasitologique ;
- traitement, troisième dose ou autre traitement en cas d'échec thérapeutique précoce

Jour 3

- évaluation clinique ; orientation vers un service spécialisé en cas de paludisme grave ou designes de danger ;
- mesure de la température axillaire ;
- évaluation parasitologique ; autre traitement en cas d'échec thérapeutique

Jours 7, 14, 21, 28

- évaluation clinique; orientation vers un service spécialisé en cas de paludisme grave ou de signes de danger ;
- mesure de la température axillaire ;
- évaluation parasitologique ;
- Hémoglobine à J14 et J28
- autre traitement en cas d'échec thérapeutique ;
- prélèvement de sang pour génotypage afin de distinguer entre recrudescence et réinfestation en cas d'échec thérapeutique après le jour 7

7. Formulaire de consentement éclairé

Le Ministère de la Santé Publique et de la lutte contre le SIDA souhaite s'assurer de la bonne efficacité du traitement du paludisme dans notre pays. Pour cela, nous réalisons une étude dans laquelle nous traitons un groupe d'enfant contre le Paludisme puis les suivons pendant 28 jours pour voir si l'infection est guérie. Votre enfant sera traité par l'artésunate-amodiaquine**.**

Si vous acceptez de participer à cette étude, nous aimerions que vous ameniez encore 7 fois votre enfant au centre de santé au cours des prochaines semaines, afin que nous puissions suivre l'évolution du traitement. Il est très important que nous voyions votre enfant les jours de rendez- vous. C'est pourquoi si vous pensez ne pas pouvoir venir, dites-le nous. A chaque visite votre enfant subira un prélèvement au doigt pour réaliser des frottis sanguins dans lesquels nous cherchons si votre enfant a encore des parasites du paludisme.

Votre participation est totalement libre et volontaire. Si vous ne désirez pas que votre enfant participe à cette étude, nous lui donnons le même traitement que d'habitude au centre de Santé.

Votre enfant tirera bénéfice de sa participation à cette étude car il sera étroitement suivi au cours des 28 prochains jours. S'il continue à souffrir du Paludisme, il recevra un autre traitement jusqu'à la guérison de la maladie. Il y aura tous les jours quelqu'un ici au centre de santé, de sorte que, un contrôle sera réalisé si vous pensez qu'il est malade. Avez-vous des questions à poser au sujet de l'étude ?

Gusaba uruhusha umuvyeyi

Ubushikiranganji bwo kubungabunga amagara y'abantu no kurwanyaikiza SIDA, bugombakumenya ko imiti bukoresha mu kuvura malariya igikora neza. Mu kubikora, tuzofata umurwi w'abana barwaye malariya tubavure kandi twongere tubakurikirane imisi 28, kugira tumenye neza ko iyo ndwara yakize neza. Tuzokoresha : **Aritezinati - Amodiyakini**.

Ni mwemera kudufasha muri iki gikorwa muzogarukana umwana incuro indwi kugira dukurikirane neza ingene umuti uriko urakora. Birasabwa rero ko umwana wanyu tumubona ku masango yategekanijwe. Nico gituma mwokwigora mukamuzana igihe mwobitwemerera. Igihe cose umwana muzomuzana tuzomufatira amaraso kugira dusuzume ko hakirimwo imigera ya malariya. Nta kagobero karimwo, mutavyemeye naho nyene umwana turamuvura nkuko bisanzwe. None muratwemereye kodushiramwo uyu mwana wanyu ? Umwana yinjiye muri kino cigwa azokurikiranwa mu kiringo c'imisi 28. Dusuzumye tugasanga umuti ntiwamuvuye ngo akire, tuzoca tumuhindurira umuti gushika

akire. Hazokwama hari umuvuzi hano kw'ivuriro abakira igihe cose mushitse no ku misi itari iy'akazi eka mbere no ku misi atari iyo amasango. None harico wifuza kubaza canke gusobanuza?

Jewe (Amazina)ndemeye ko umwana (Amazina)…**.....**aja mucigwa cokuraba ko imiti ivura Malariya ikora.

Umukono (igikumu) …….

Italiki…….

8. Dossier individuel du patient

Dossier individuel du patient : jour 0 du traitement	
Nom du centre de santé : Localité : District : Province :	Numéro de l'étude : Numéro d'identification du patient : Date de la consultation (jour-mois-année) :
Données démographiques	
Date de naissance : ou âge estimatif : en : ☐ mois ou ☐ années Taille (cm) : Poids (kg) : Sexe : ☐ H ☐ F	
Température avant le début du traitement	
Antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ? ☐ Oui ☐ Non Température : ºC ☐ Axillaire ☐ Tympanique ☐ Rectale ☐ Orale	
Gouttes épaisses pour *P. falciparum* : numération quantitative des plasmodies et numération qualitative des gamétocytes	
Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum*/µl : Présence de gamétocytes de *P. falciparum* ? ☐ Oui ☐ Non Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? ☐ Oui ☐ Non **(Si oui, le patient ne peut participer à l'étude)** Si la réponse est affirmative, quelles espèces ? ☐ *P. vivax* ☐ *P. ovale* ☐ *P. malariae*	
Un prélèvement sanguin a-t-il été recueilli, pour PCR ? ☐ Oui ☐ Non	
Hémoglobine (g/dl) :……	
Prise antérieure ou actuelle de médicaments	
Le nom de tous les médicaments, y compris les remèdes naturels et les médicaments homéopathiques pris au cours des 14 derniers jours devrait être noté dans la présente section. Le patient a-t-il pris précédemment ou prend-il des médicaments antipaludiques ? ☐ Oui ☐ Non. Dans l'affirmative, veuillez préciser plus bas. Il convient soit de mentionner la date d'arrêt du médicament, soit de cocher la case « traitement en cours ».	

Nom du médicament (nom générique)	Dates	Traitement en cours (Oui = ☒)	Dose journalière totale et unité	Voie d'administration	Indications
	Début du traitement : Fin du traitement :	☐			
	Début du traitement : Fin du traitement :	☐			

Dossier individuel du patient : jour 0 (page 2)				
Médicaments administrés				
Nom(s) du (des) médicament(s) antipaludique(s)	Heure de prise (heure, minutes)	Nombre de comprimés	Le patient a-t-il vomi ?	Heure des vomissements (heure, minutes)
			☐ Oui ☐ Non	
			☐ Oui ☐ Non	
Nom des autres médicaments				
			☐ Oui ☐ Non	
			☐ Oui ☐ Non	

Dossier individuel du patient : jour 1 du traitement
Numéro de l'étude :
Numéro d'identification du patient :
Date de la consultation (jour-mois-année) :
Etat clinique
Présence de signes de danger ou de signes de paludisme grave ou compliqué ? ☐ Oui ☐ Non Dans l'affirmative, réaliser une goutte épaisse. Température : ºC ☐ Axillaire ☐ Tympanique ☐ Rectale ☐ Orale
Gouttes épaisses pour l'estimation de la numération parasitaire de *P. falciparum*
Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum* (/µl) : Présence de gamétocytes de *P. falciparum* ? ☐ Oui ☐ Non Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? ☐ Oui ☐ Non Dans l'affirmative, quelles espèces ? ☐ *P. vivax* ☐ *P. ovale* ☐ *P. malariae*
Manifestations indésirables
Survenue d'une manifestation indésirable ? ☐ Oui ☐ Non Dans l'affirmative, indiquer laquelle : S'agit-il d'une manifestation indésirable grave ? ☐ Oui ☐ Non. Si oui, informer le promoteur et les institutions appropriées

Médicaments administrés				
Nom du (des) médicament(s) antipaludique(s)	Heure de prise (heure, minutes)	Nombre de comprimés	Le patient a-t-il vomi ?	Heure des vomissements (heure, minutes)
			☐ Oui ☐ Non	
			☐ Oui ☐ Non	
Nom des autres médicaments				
			☐ Oui ☐ Non	
			☐ Oui ☐ Non	

Dossier individuel du patient : jour 2 du traitement				
Numéro de l'étude : Numéro d'identification du patient : Date de la consultation :				
Etat clinique				
Présence de signes de danger ou de signes de paludisme grave ou compliqué ? ☐ Oui ☐ Non Température : ºC ☐ Axillaire ☐ Tympanique ☐ Rectale ☐ Orale				
Gouttes épaisses pour l'estimation de la numération parasitaire de *P. falciparum*				
Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum*/µl : Présence de gamétocytes de *P. falciparum* ? ☐ Oui ☐ Non Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? ☐ Oui ☐ Non Dans l'affirmative, quelles espèces ? ☐ *P. vivax* ☐ *P. ovale* ☐ *P. malariae*				
Manifestations indésirables				
Survenue d'une manifestation indésirable ? ☐ Oui ☐ Non Dans l'affirmative, indiquer laquelle : S'agit-il d'une manifestation indésirable grave ? ☐ Oui ☐ Non. Si oui, informer le promoteur et les institutions appropriées				
Médicaments administrés				
Nom du (des) médicament(s) antipaludique(s)	Heure de prise (heure, minutes)	Nombre de comprimés	Le patient a-t-il vomi ?	Heure des vomissements (heure, minutes)
			☐ Oui ☐ Non	
			☐ Oui ☐ Non	
Nom des autres médicaments				
			☐ Oui ☐ Non	
			☐ Oui ☐ Non	

Dossier individuel du patient : jour 3 du traitement				
Numéro de l'étude : Numéro d'identification du patient : Date de la consultation :				
Etat clinique				
Présence de signes de danger ou de signes de paludisme grave ou compliqué ? ☐ Oui ☐ Non Température : ºC ☐ Axillaire ☐ Tympanique ☐ Rectale ☐ Orale				
Gouttes épaisses pour l'estimation de la numération parasitaire de *P. falciparum*				
Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum*/µl : Présence de gamétocytes de *P. falciparum* ? ☐ Oui ☐ Non Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? ☐ Oui ☐ Non Dans l'affirmative, quelles espèces ? ☐ *P. vivax* ☐ *P. ovale* ☐ *P. malariae*				
Manifestations indésirables				
Survenue d'une manifestation indésirable ? ☐ Oui ☐ Non Dans l'affirmative, indiquer laquelle : S'agit-il d'une manifestation indésirable grave ? ☐ Oui ☐ Non. Si oui, informer le promoteur et les institutions appropriées				
Médicaments administrés				
Nom du (des) médicament(s) antipaludique(s)	Heure de prise (heure, minutes)	Nombre de comprimés	Le patient a-t-il vomi ?	Heure des vomissements (heure, minutes)
			☐ Oui ☐ Non	
			☐ Oui ☐ Non	
Nom des autres médicaments				
			☐ Oui ☐ Non	
			☐ Oui ☐ Non	

Dossier individuel du patient : jour 7 du suivi				
Numéro de l'étude : Numéro d'identification du patient : Date de la consultation :				
Etat clinique				
Présence de signes de danger ou de signes de paludisme grave ou compliqué ? ☐ Oui ☐ Non Antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ? ☐ Oui ☐ Non Température : ºC ☐ Axillaire ☐ Tympanique ☐ Rectale ☐ Orale				
Gouttes épaisses pour l'estimation de la numération parasitaire de *P. falciparum*				
Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum*/µl : Présence de gamétocytes de *P. falciparum* ? ☐ Oui ☐ Non Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? ☐ Oui ☐ Non Dans l'affirmative, quelles espèces ? ☐ *P. vivax* ☐ *P. ovale* ☐ *P. malariae*				
Un prélèvement de sang a-t-il été recueilli pour PCR ? ☐ Oui ☐ Non				
Manifestations indésirables				
Survenue d'une manifestation indésirable ? ☐ Oui ☐ Non Dans l'affirmative, indiquer laquelle : S'agit-il d'une manifestation indésirable grave ? ☐ Oui ☐ Non. Si oui, informer le promoteur et les institutions appropriées				
Médicaments administrés				
Nom du (des) médicament(s) antipaludique(s)	Heure de prise (heure, minutes)	Nombre de comprimés	Le patient a-t-il vomi ?	Heure des vomissements (heure, minutes)
			☐ Oui ☐ Non	
			☐ Oui ☐ Non	
Nom des autres médicaments				
			☐ Oui ☐ Non	
			☐ Oui ☐ Non	

Dossier individuel du patient : jour 14 du suivi				
Numéro de l'étude : Numéro d'identification du patient : Date de la consultation :				
Etat clinique				
Présence de signes de danger ou de signes de paludisme grave ou compliqué ? ☐ Oui ☐ Non Antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ? ☐ Oui ☐ Non Température : ºC ☐ Axillaire ☐ Tympanique ☐ Rectale ☐ Orale				
Gouttes épaisses pour l'estimation de la numération parasitaire de *P. falciparum*				
Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum*/µl : Présence de gamétocytes de *P. falciparum* ? ☐ Oui ☐ Non Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? ☐ Oui ☐ Non Dans l'affirmative, quelles espèces ? ☐ *P. vivax* ☐ *P. ovale* ☐ *P. malariae*				
Un prélèvement de sang a-t-il été recueilli pour PCR ? ☐ Oui ☐ Non				
Hémoglobine (g/dl) :……				
Manifestations indésirables				
Survenue d'une manifestation indésirable ? ☐ Oui ☐ Non Dans l'affirmative, indiquer laquelle : S'agit-il d'une manifestation indésirable grave ? ☐ Oui ☐ Non. Si oui, informer le promoteur et les institutions appropriées				
Médicaments administrés				
Nom du (des) médicament(s) antipaludique(s)	Heure de prise (heure, minutes)	Nombre de comprimés	Le patient a-t-il vomi ?	Heure des vomissements (heure, minutes)
			☐ Oui ☐ Non	
			☐ Oui ☐ Non	
Nom des autres médicaments				
			☐ Oui ☐ Non	
			☐ Oui ☐ Non	

Dossier individuel du patient : jour 21 du suivi				
Numéro de l'étude : Numéro d'identification du patient : Date de la consultation :				
Etat clinique				
Présence de signes de danger ou de signes de paludisme grave ou compliqué ? ☐ Oui ☐ Non Antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ? ☐ Oui ☐ Non Température : ºC ☐ Axillaire ☐ Tympanique ☐ Rectale ☐ Orale				
Gouttes épaisses pour l'estimation de la numération parasitaire de *P. falciparum*				
Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum*/µl : Présence de gamétocytes de *P. falciparum* ? ☐ Oui ☐ Non Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? ☐ Oui ☐ Non Dans l'affirmative, quelles espèces ? ☐ *P. vivax* ☐ *P. ovale* ☐ *P. malariae*				
Un prélèvement de sang a-t-il été recueilli pour PCR ? ☐ Oui ☐ Non				
Manifestations indésirables				
Survenue d'une manifestation indésirable ? ☐ Oui ☐ Non Dans l'affirmative, indiquer laquelle : S'agit-il d'une manifestation indésirable grave ? ☐ Oui ☐ Non. Si oui, informer le promoteur et les institutions appropriées				
Médicaments administrés				
Nom du (des) médicament(s) antipaludique(s)	Heure de prise (heure, minutes)	Nombre de comprimés	Le patient a-t-il vomi ?	Heure des vomissements (heure, minutes)
			☐ Oui ☐ Non	
			☐ Oui ☐ Non	
Nom des autres médicaments				
			☐ Oui ☐ Non	
			☐ Oui ☐ Non	

Dossier individuel du patient : dernier jour du suivi (28)				
Numéro de l'étude : Numéro d'identification du patient : Date de la consultation :				
Etat clinique				
Présence de signes de danger ou de signes de paludisme grave ou compliqué ? ☐ Oui ☐ Non Antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ? ☐ Oui ☐ Non Température : ºC ☐ Axillaire ☐ Tympanique ☐ Rectale ☐ Orale				
Gouttes épaisses pour l'estimation de la numération parasitaire de *P. falciparum*				
Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum*/µl : Présence de gamétocytes de *P. falciparum* ? ☐ Oui ☐ Non Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? ☐ Oui ☐ Non Dans l'affirmative, quelles espèces ? ☐ *P. vivax* ☐ *P. ovale* ☐ *P. malariae*				
Un prélèvement de sang a-t-il été recueilli pour PCR ? ☐ Oui ☐ Non				
Hémoglobine (g/dl) :……				
Manifestations indésirables				
Survenue d'une manifestation indésirable ? ☐ Oui ☐ Non Dans l'affirmative, indiquer laquelle : S'agit-il d'une manifestation indésirable grave ? ☐ Oui ☐ Non. Si oui, informer le promoteur et les institutions appropriées				
Médicaments administrés				
Nom du (des) médicament(s) antipaludique(s)	Heure de prise (heure, minutes)	Nombre de comprimés	Le patient a-t-il vomi ?	Heure des vomissements (heure, minutes)
			☐ Oui ☐ Non	
			☐ Oui ☐ Non	
Nom des autres médicaments				
			☐ Oui ☐ Non	
			☐ Oui ☐ Non	

Dossier individuel du patient : dernier jour du suivi (28) (page 2)
Evaluation globale
Résultats : ☐ réponse clinique et parasitologique adéquate ☐ échec thérapeutique précoce ☐ échec clinique tardif ☐ échec parasitologique tardif ☐ patient perdu de vue ☐ patient retiré de l'étude (compléter la section ci-dessous : Raison du retrait)
Le résultat s'est produit au jour : (par exemple 1, 2, 3, 7, 14)
PCR : ☐ recrudescence de *P. falciparum* ☐ réinfestation par *P. falciparum* ☐ autres espèces ☐ autres espèces avec recrudescence de *P. falciparum* ☐ autres espèces avec réinfestation par *P. falciparum* ☐ inconnu
Résultats corrigés par PCR : ☐ réponse clinique et parasitologique adéquate ☐ échec thérapeutique précoce ☐ échec clinique tardif ☐ échec parasitologique tardif ☐ patient perdu de vue ☐ patient retiré de l'étude
Raison du retrait :
Autres observations :

9. Approbation du comité national d'éthique

Comité National d'Ethique pour la protection des êtres humains participants à la recherche biomédicale et comportementale

Bujumbura, le 18 Septembre 2018

Au Dr. Jeanne d'Arc NTIRANYIBAGIRA

Médecin Directeur du PNILP

Objet : Décisions du Comité National d'Ethique

Madame la Directrice,

Le Comité National d'Ethique a analysé votre projet de recherche « Etude d'efficacité thérapeutique des antipaludiques au Burundi ».

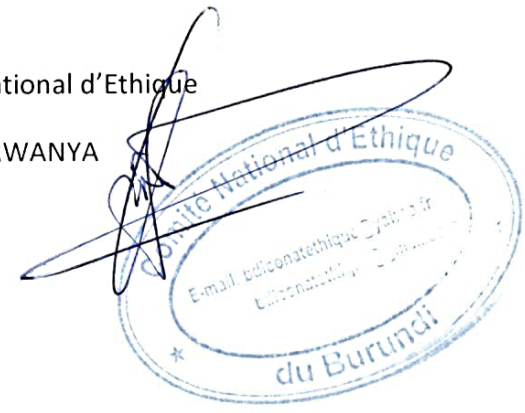
Après avoir analysé les aspects éthiques du projet conformément aux réglementations internationales dans ce domaine, le Comité National d'Ethique du Burundi renouvelle l'approbation du projet. Cette approbation est valable pour une année renouvelable du 18 septembre 2018 au 17 septembre 2019.

Toutefois, si des modifications du protocole devraient y être apportées, une demande préalable devra être adressée au Comité National d'Ethique avant application.

Veuillez agréer, Madame la Directrice, l'expression de ma considération distinguée.

Le Président du Comité National d'Ethique

Pr. Jean Baptiste SINDAYIRWANYA



10. Serment de Genève

« Au moment d'être admis au nombre des membres de la profession médicale, Je prends l'engagement solennel de consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je garderai à mes maîtres le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Mes collègues seront mes frères.

J'exercerai mon art avec conscience et dignité ;

Je maintiendrai dans toute la mesure de mes moyens, l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Je considérerai la santé de mon patient comme mon premier souci.

Je respecterai le secret de celui qui se sera confié à moi.

Je ne permettrai pas que les considérations de race, de religion, de nation, 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 sa conception.

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

Je fais ces promesses solennellement, librement et sur l'honneur. »

RESUME

But : Evaluer l'efficacité thérapeutique et l'innocuité de la combinaison thérapeutiqueà base d'artémisinine : Artésunate/Amodiaquine pour le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* au centre de santé de Mutoyi de la commune Bugendana.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude expérimentale de type essai clinique non randomisé réalisée sur une période allant du 08 Mai 2019 au 11 Juillet 2019 et portant sur les patients âgés de 6 à 120 mois (6 mois à 10 ans) ayant été traités pour Paludisme simple à *P. falciparum* avec la combinaison ASAQ au site de Mutoyi.

Résultats : 92 patients sur les 197 patients dépistés ont été inclus. L'absence d'infection palustre (58,10%) était le principal motif de non inclusion.

La prédominance était masculine avec un sex ratio de 1,24 en faveur des garçons. L'âge moyen était de 4,8 (±2,4) ans avec des valeurs extrêmes de 1 an et 9ans. Tous les patients résidaient dans la province de Gitega, commune Bugendana. Le poids moyen était de 14,7 (±4,5) kg avec des valeurs extrêmes de 8 kg et 27 kg. La taille moyenne était de 98,6 (±15,9) cm avec des valeurs extrêmes de 69 et 130 cm. 43,48% des patients avaient un rapport poids/taille à 0 z-scores. Les signes cliniques les plus retrouvées étaient la fièvre, les céphalées (39,13%), les frissons (31,52%), l'anorexie (22,83%), les douleurs abdominales (15,22%) et l'asthénie (14,13%). 65,22% des patients étaient fébriles à l'admission. La température axillaire médiane des patients à l'inclusion était de 37,8 °C (EIQ=1,85 °C) avec des extrêmes à 36°C et 40,7°C.

La moyenne géométrique de la densité parasitaire à l'inclusion était de 24802 parasites asexués /µl avec des extrêmes de 1041 et 178713 parasites asexués/µl. A l'inclusion, l'indice gamétocytaire était de 5,4 %.

Le temps de clairance thermique était court, avec une moyenne de 30,8 (±14,03) heures. Les taux d'hémoglobine au jour 0, 14 et 28 étaient respectivement de 12,52 (± 1,45) g/dl, 12,55 (±1,51) g/dl et 13,1(±1,1) g/dl.La densité parasitaire était nulle chez tous les patients au jour 2 et le temps moyen de clairance gamétocytaire était de 420 (±217) heures. Le taux cumulé de succès au jour 28, après correction par la PCR était de 100%. Des cas de réinfections par *P. falciparum* ont été rapportés chez 34,78 % des patients.

41,30% des patients ont présenté au moins un évènement indésirable au cours du suivi. Les principaux évènements indésirables qui ont été relevés sont la toux (23,91%), l'anorexie (11,96%), les douleurs abdominales (8,70%) et l'asthénie (5,43%). Aucun cas d'évènement indésirable grave n'a été observé.

Conclusion : Cette étude a montré l'efficacité et la tolérance clinique de la combinaison artésunate-amodiaquine au centre de santé de Mutoyi. L'évolution du taux d'hémoglobine sous traitement était modeste. De nombreux cas de réinfection ont été relevés, ce qui témoigne de l'importance de joindre les mesures curatives et préventives.

Mots-clés : Paludisme, artémisinine, ASAQ.