

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	1
I. ETAT DES CONNAISSANCES SUR LE PALUDISME .....	3
1. Situation épidémiologique du paludisme .....	3
1.1. Situation du paludisme dans le monde .....	3
1.2. Situation du paludisme au Sénégal .....	4
2. Stratégies de lutte contre le paludisme .....	6
2.1. La prise en charge correcte des cas.....	6
2.2. Le traitement préventif intermittent.....	9
2.3. La lutte anti-vectorielle .....	11
2.4. Stratégies des 3 T de l'organisation mondiale de la santé (OMS)....	12
3. Evaluation de la chimio-sensibilité aux antipaludiques de <i>Plasmodium falciparum</i> .....	13
3.1. Méthodes in vivo .....	13
3.2. Méthodes moléculaires .....	15
3.3. Méthode in vitro .....	16
II. OBJECTIFS .....	17
1. Objectif principal .....	17
2. Objectifs secondaires .....	17
III. CADRE DE L'ETUDE .....	18
IV. METHODOLOGIE .....	20
1. Type et période d'étude .....	20
2. Critères de jugement.....	20
2.1. Critère principal .....	20
2.2. Critères secondaires .....	20

3. Population de l'étude .....	20
3.1. Critères d'inclusion.....	20
3.2. Critères de non-inclusion .....	21
3.3. Critères d'arrêt de suivi .....	22
3.4. Echantillonnage .....	22
4. Modalités de traitement et de suivi.....	23
4.1. Traitement.....	23
4.2. Suivi des patients .....	25
5. Collecte de données .....	27
6. Saisie et Analyse des données .....	27
7. Gestion des données .....	28
8. Considérations éthiques et déontologiques .....	28
<b>V. RESULTATS .....</b>	<b>29</b>
1. Profil des patients de l'étude .....	29
2. Caractéristiques de base des patients à l'inclusion .....	30
2.1. Caractéristiques socio-démographiques des patients à l'inclusion ....	30
2.2. Caractéristiques cliniques et biologiques à l'inclusion .....	31
2.3. Symptomatologie à l'inclusion .....	32
3. Efficacité thérapeutique .....	32
3.1. Critère de jugement principale.....	32
3.2. Critères de jugement secondaires .....	35
<b>VI. DISCUSSION.....</b>	<b>42</b>
<b>VII. RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>46</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>48</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>49</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>57</b>

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Récapitulatif du dosage et de la posologie d'ASAQ .....	24
Tableau II : Calendrier de suivi des patients .....	26
Tableau III : Caractéristiques socio-démographiques des patients à l'inclusion .....	30
Tableau IV : Données cliniques et biologiques des patients à l'inclusion .....	31
Tableau V : Symptomatologie clinique des patients à l'inclusion .....	32
Tableau VI : Efficacité thérapeutique à J28 en ITT et PP avant correction PCR .....	33
Tableau VII : Efficacité thérapeutique à J28 en ITT et PP après correction PCR .....	34
Tableau VIII : Efficacité thérapeutique à J35 avant et après correction PCR .....	35
Tableau IX : Efficacité thérapeutique à J42 avant et après correction PCR .....	36
Tableau X: Tolérance clinique des combinaisons AL, ASAQ et DHAP .....	40
Tableau XI : Variation du taux d'hémoglobine entre J0 et J28 .....	41

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Répartition du nombre de cas de paludisme dans le monde en 2020 .....	3
Figure 2 : Evolution de morbidité et de la mortalité palustre de 2001 à 2018 .....	5
Figure 3 : Carte sanitaire district de Vélingara .....	19
Figure 4 : Carte sanitaire district de Diourbel.....	19
Figure 5 : Profil des patients de l'étude .....	29
Figure 6 : Analyse de l'efficacité par la méthode Kaplan Meier .....	35
Figure 7 : Evolution de la clairance parasitaire entre J0 à J28.....	37
Figure 8 : Evolution de la clairance gamétocytaire de J0 à J28 .....	38
Figure 9 : Evolution du pourcentage de patients fébriles de J0 à J28 .....	39
Figure 10 : Prévalence de l'anémie entre J0 et J28 .....	41

## **LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES**

- AL :** Artéméther-Luméfantrine
- AID :** Aspersion Intra Domiciliaire
- ASAQ :** Artèsunate-Amodiaquine
- ASMQ :** Artésunate-Méfloquine
- ASSP :** Artésunate-Sulfadoxine Pyriméthamine
- CPS :** Chimio Prévention du paludisme Saisonnier
- CTA :** Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine
- ECT :** Echec Clinique tardif
- ETP :** Echec Thérapeutique Précoce
- GLUPR :** Glutamate Rich Protein
- ITT :** Intention de Traiter
- LAV :** Lutte Antivectorielle
- MII :** Moustiquaire Imprégnée d'Insecticide
- MILDA :** Moustiquaire Imprégnée à Longue Durée d'Action
- MSAS :** Ministère de la Santé et de l'Action Sociale
- MSP :** Mérozoïtes Surface Protein
- OMS :** Organisation Mondiale de la Santé
- PECADOM :** Prise en Charge à Domicile
- PCR :** Polymerase Chain Reaction
- PII :** Pulvérisation Intra domiciliaire d'Insecticides
- PNLP :** Programme National de Lutte contre le Paludisme
- PP :** Per protocole
- PSN :** Plan Stratégique National
- SP :** Sulfadoxine Pyriméthamine
- TPI :** Traitement Préventif Intermittent
- TDR :** Test de Diagnostic Rapide
- RLFP :** Restriction Fragment Length Polymorphism

## **INTRODUCTION**

Avec 228 millions de nouveaux cas chaque année et plus 405000 décès par an, le paludisme pose toujours un problème majeur de santé publique dans le monde. Plus de 93 % des cas et de ces décès surviennent en Afrique subsaharienne principalement chez les enfants [1].

Cette situation, justifie la nécessité de renforcer les mesures de lutte antipaludique dans les zones où la maladie reste endémique. Récemment, l'Organisation Mondiale de la Santé a recommandé l'expansion des mesures de lutte antipaludique au niveau communautaire dans le but d'accélérer le processus de contrôle et d'élimination du paludisme [2].

La lutte antipaludique s'articule essentiellement autour (i) du diagnostic et de la prise en charge précoce des cas avec les tests de diagnostic rapide (TDR) et les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine (CTA) ; (ii) la lutte antivectorielle avec les moustiquaires imprégnées d'insecticides et les aspersions intra-domiciliaires (AID), (iii) le traitement préventif intermittent (TPI) chez les enfants et les femmes enceintes [3-5].

La combinaison de ces mesures de lutte antipaludique a fortement contribué à une réduction considérable du fardeau du paludisme au niveau des communautés.

Au Sénégal, la mise en œuvre combinée de ces stratégies a permis de réduire considérablement la morbi-mortalité liée au paludisme. C'est ainsi que la morbidité est passée de 22,2 % en 2007 à 3,07% en 2009 avec une baisse considérable de la mortalité. Ces résultats encourageants ont poussé le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) à s'inscrire dans le processus de contrôle en vue de la pré-élimination du paludisme [6].

Malgré ces efforts, le paludisme est toujours endémique et constitue une priorité en santé publique car toujours responsable de morbidité et de mortalité.

Une des composantes essentielles de lutte contre le paludisme pour l'atteinte de l'objectif de pré-élimination est la prise en charge des cas par l'utilisation des Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'Artémisinine (CTA) pour les cas de paludisme simple [6-8].

Il faut noter que ces dernières années, les CTA ont été fortement utilisées. Ce qui a entraîné une situation de rupture qui a conduit en 2010 à une forte utilisation de l'association Dihydroartémisinine-piperaquine (Duocotecxin\*) pour pallier aux ruptures de CTA observées sur l'étendue du territoire national.

En plus de la forte utilisation, il y a parfois le non respect des directives par certains prestataires et l'automédication qui créent une surpression médicamenteuse qui peut être à l'origine d'une baisse sensibilité des souches de *Plasmodium* aux CTA.

Dans l'optique de cette pré-élimination, il devient important de surveiller les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine qui sont actuellement les molécules utilisées dans la prise en charge du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

Cette surveillance s'avère de plus en plus cruciale d'autant plus qu'une baisse de la sensibilité des CTA a été observée dans certains pays d'Asie d'où était partie la chiomio-résistance à la chloroquine [9-10].

Devant cette forte utilisation des CTA au niveau national et devant l'apparition récente d'une baisse de la sensibilité aux CTA observée en Asie, le Sénégal a mis en place un système de surveillance l'efficacité des CTA.

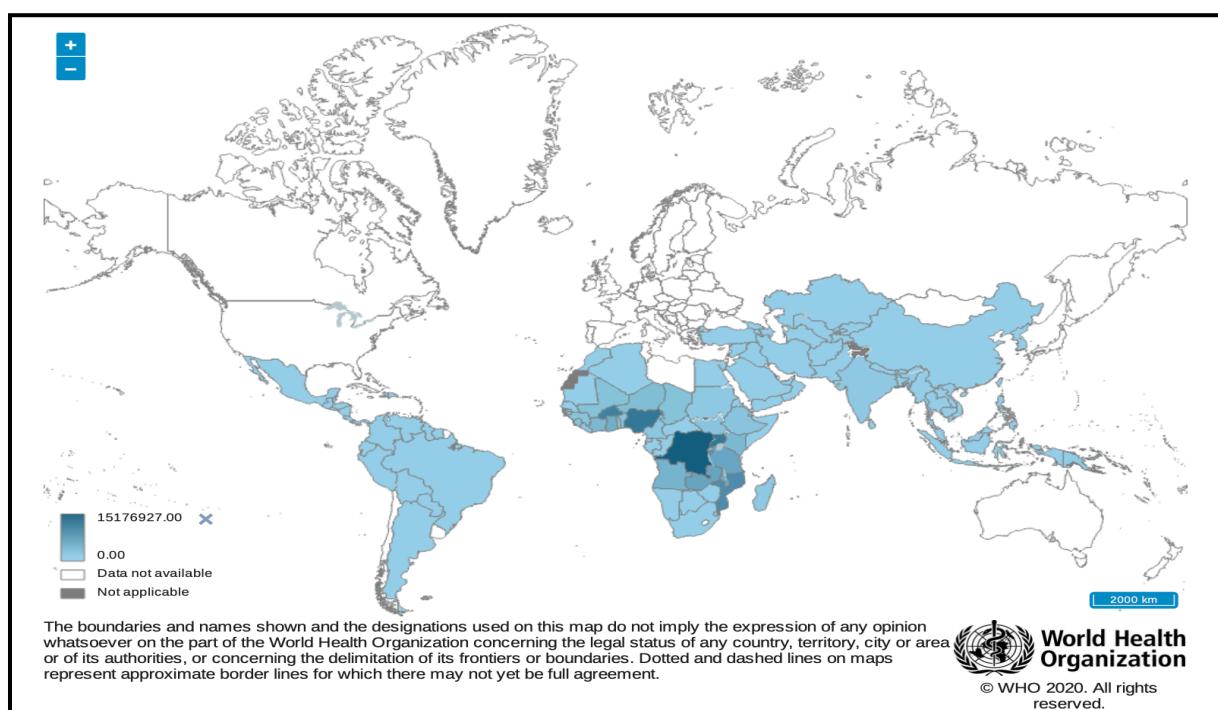
C'est dans ce contexte que le Service de Parasitologie – Mycologie de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar en collaboration avec le programme national de lutte contre le paludisme effectue une surveillance régulière de l'efficacité des CTA utilisées au Sénégal comme l'a recommandé l'OMS.

## I. ETAT DES CONNAISSANCES SUR LE PALUDISME

### 1. Situation épidémiologique du paludisme

#### 1.1. Situation du paludisme dans le monde

Le paludisme est pratiquement inexistant à une altitude supérieure à 2000 mètres. Sa répartition géographique théorique va de 60°C de latitude Nord à 40°C de latitude Sud. Il recouvre en fait « la ceinture de pauvreté du monde » qui concerne plus de cent pays essentiellement les plus pauvres d'Afrique, d'Asie, d'Amérique du sud et du centre. Selon l'OMS 3,2 milliards d'individus sont exposés au paludisme, et le risque est élevé (plus d'une chance sur 1 000 de contracter le paludisme au cours d'une année) pour 1,2 milliard de personnes. Dans son rapport de 2019, l'OMS fait de 228 millions de cas de paludisme (plage comprise entre 206 et 258 millions) dont 93% dans la région Afrique de l'OMS. Le nombre de décès dus au paludisme a été estimé à 405 000 en 2018, contre 416 000 en 2017 et 585 000 en 2010. Plus de 94% des décès surviennent dans la région Afrique. Les enfants de moins de 5 ans sont les plus vulnérables face au paludisme. En 2018, ils ont représenté 67 % (soit 272 000 cas) des décès associés au paludisme dans le monde [1, 11].



**Figure 1 : Répartition du nombre de cas de paludisme dans le monde en 2020**

## **1.2. Situation du paludisme au Sénégal**

Au Sénégal, le paludisme sévit à l'état endémique avec une recrudescence saisonnière. L'essentiel de la transmission s'effectue au cours de la saison des pluies et en début de saison sèche, période favorable au développement des espèces vectrices. La saison de transmission dure 4 à 6 mois au niveau du faciès tropical et 1 à 4 mois au niveau du faciès sahélien. La population anophélique du Sénégal est composée d'une vingtaine d'espèces dont trois assurent l'essentiel de la transmission : *Anopheles gambiae*, *Anopheles arabiensis* et *Anopheles funestus*.

L'épidémiologie du paludisme a beaucoup changé avec l'avènement des tests de diagnostic rapide (TDR), des combinaisons thérapeutiques à bases de dérivés d'artémisinine (ACT) et avec la couverture universelle en moustiquaires imprégnées. La mise en œuvre combinée des interventions a permis de réduire fortement le fardeau du paludisme au Sénégal. L'incidence du paludisme est ainsi passée de 130 cas pour 1.000 habitants en 2006 à 14 cas pour 1.000 habitants en 2009. La morbidité palustre est passée de 22,2 % en 2007, à 5,62 % en 2008 et à 3,07% en 2009.

Les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans en ont payé le plus lourd tribut mais la morbi-mortalité palustre a beaucoup baissé chez ces deux groupes cibles. En effet, chez les enfants de moins de 5 ans, le nombre de cas de paludisme a diminué de 408588 cas en 2006 à 30800 cas en 2009. Le nombre de décès dus au paludisme dans le même groupe cible est passé de 650 en 2006 à 216 en 2009. Pour les femmes enceintes, le nombre de cas de paludisme a diminué de 47859 en 2006 à 6749 en 2009. La mortalité liée au paludisme chez les femmes enceintes a chuté de 50 en 2006 à 10 en 2009. L'évaluation de 2010 avait montré une baisse significative et progressive des indicateurs de morbidité et de mortalité du paludisme au Sénégal. Cette tendance avait guidé le choix d'aller vers la pré-élimination d'ici 2015, en adaptant les interventions d'efficacité prouvée aux 4 strates identifiées en fonction de l'incidence dans son plan stratégique 2010 – 2015. Mais il a été noté entre 2009 et 2013, une augmentation de l'incidence palustre passant ainsi de 14‰ à 27‰.

Ceci a poussé le PNLP à mettre en place un nouveau cadre stratégique 2014 – 2018 qui s'inscrit dans l'accélération du contrôle du paludisme en vue de l'atteinte du seuil épidémiologique de pré élimination.

Pour atteindre l'objectif de pré-élimination du paludisme, d'autres stratégies telles que la chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS), la prise en charge à domicile des cas (PECADOM) sont venues renforcer les stratégies déjà existantes.

Entre 2014 et 2016 la morbidité est passée de 3,39% à 3,29% et la mortalité est passée de 3,59% à 2,11% mais une légère augmentation de la morbi-mortalité a été notée entre 2016 et 2018 [6].

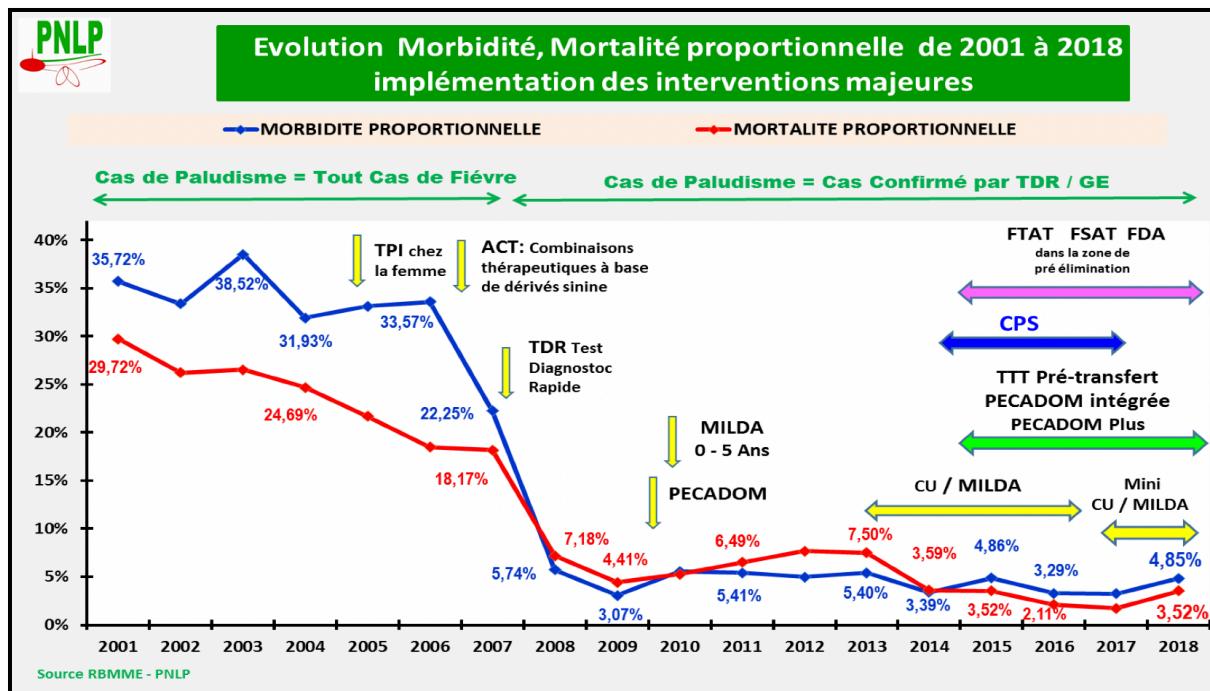


Figure 2 : Evolution de morbidité et de la mortalité palustre de 2001 à 2018

## **2. Stratégies de lutte contre le paludisme**

### **2.1. La prise en charge correcte des cas**

#### **a. Prise en charge du paludisme simple à *Plasmodium falciparum***

Pour faire face au risque d'une résistance de *P. falciparum* aux monothérapies et pour améliorer l'issue du traitement, les combinaisons thérapeutiques antipaludiques à base de dérivés d'Artémisinine sont recommandées par l'OMS pour le traitement des cas de paludisme simple à *Plasmodium falciparum*. Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques consistent à utiliser simultanément deux ou plusieurs schizontocides sanguins ayant des modes d'action indépendants et donc des cibles biochimiques différentes chez l'hématozoaire. Le concept est basé sur le potentiel qu'ont deux ou plusieurs schizontocides administrés simultanément et ayant des modes d'action indépendants d'améliorer l'efficacité thérapeutique et aussi de retarder l'apparition d'une résistance contre chacun des médicaments de l'association. L'artémisinine et ses dérivés (artesunate, artemether, artemotil, dihydroartémisinine) entraînent une clearance parasitaire rapide et une disparition rapide des symptômes. Ils réduisent le nombre d'hématozoaires d'un facteur de près de 10 000 lors de chaque cycle asexué, ce qui est plus que les autres antipaludiques courants (qui le réduisent d'un facteur de 100 à 1000 par cycle). Il existe plusieurs combinaisons disponibles pour le traitement du paludisme simple.

- Artemether plus Lumefantrine**

Ces produits sont actuellement disponibles en association fixe sous la forme de comprimes dispersibles ou ordinaires contenant 20 mg d'Artemether et 120 mg de Lumefantrine.

**Dose thérapeutique.** Le traitement recommandé consiste à administrer 6 doses sur 3 jours. Le schéma posologique est basé sur le nombre de comprimés par dose administrés selon des tranches de poids prédéterminées (5–14 kg : 1 comprimé ; 15–24 kg : 2 comprimés ; 25–34 kg : 3 comprimés ; > 34 kg : 4 comprimés) deux fois par jour pendant 3 jours. Relativement au poids corporel, cette posologie correspond respectivement à 1,7 et 12 mg/kg d'Artemether et de Lumefantrine par dose,

administrés deux fois par jour pendant 3 jours, la marge thérapeutique étant de 1,4–4 mg/kg pour l’Artemether et de 10–16 mg/kg pour la Lumefantrine.

- **Artesunate plus Amodiaquine**

Ces produits sont actuellement disponibles en association fixe sous la forme de comprimés sécables séparés contenant respectivement 25/67,5 mg, 50/135 mg ou 100/270 mg d’Artesunate et d’Amodiaquine. Des comprimés sécables séparés, respectivement dosés à 50 et 153 mg d’Artesunate et d’Amodiaquine base, sont également présentés sous forme de plaquette thermoformée (*blister*).

**Dose thérapeutique.** La dose cible est de 4 mg/kg/jour d’Artesunate et de 10 mg/kg/jour d’Amodiaquine une fois par jour pendant 3 jours, avec une marge thérapeutique de 2–10 mg/kg/jour pour l’Artesunate et de 7,5–15 mg/kg/jour pour l’Amodiaquine.

- **Artesunate plus Mefloquine**

Cette association est actuellement disponible sous forme de comprimés sécables séparés contenant respectivement 50 mg d’Artesunate et 250 mg de Mefloquine base. Une association fixe d’Artesunate et de Mefloquine est à un stade avancé de développement.

**Dose thérapeutique.** La dose cible est de 4 mg/kg d’Artesunate administrée une fois par jour pendant 3 jours et de 25 mg de Mefloquine fractionnés sur 2 jours à raison de 15 mg/kg et de 10 mg/kg ou sur 3 jours à raison de 8,3 mg/kg/jour. La marge thérapeutique est de 2–10 mg/kg/dose/jour pour l’Artesunate et de 7–11 mg/kg/dose/jour pour la Mefloquine.

- **Artesunate plus Sulfadoxine-Pyrimethamine**

Cette association est actuellement disponible sous forme de comprimés sécables séparés contenant les uns 50 mg d’Artesunate et les autres 500 mg de Sulfadoxine et 25 mg de Pyrimethamine.

**Dose thérapeutique.** La dose cible est de 4 mg/kg/jour d’Artesunate administrée une fois par jour pendant 3 jours avec une prise unique de Sulfadoxine-Pyrimethamine (25 mg/1,25 mg) le premier jour, la marge thérapeutique étant de 2–10 mg/kg/jour pour l’Artesunate et de 25–70/1,25–3,5 mg/kg pour la Sulfadoxine-Pyrimethamine.

- **Dihydroartemisinin-piperaquine**

Ces produits sont actuellement disponibles en association fixe sous la forme de comprimés contenant 40 mg de Dihydroartemisinine et 320 mg de Pipéraquine.

**Dose thérapeutique.** La dose cible est de 4 mg/kg/jour de Dihydroartemisinine et de 18 mg/kg/ jour de Pipéraquine administrée une fois par jour pendant 3 jours, avec une marge thérapeutique de 2–10 mg/kg/jour pour la Dihydroartemisinine et de 16–26 mg/kg/jour pour la Pipéraquine

- **Artesunate plus Tétracycline ou Doxycycline ou Clindamycine**

Aucune de ces associations n'existe actuellement en formes galéniques co-emballées sous blister. On ne les utilise que dans les très rares cas d'échec thérapeutique aux CTA recommandées ou pour certains groupes particuliers, comme les femmes enceintes qui ne répondent pas au traitement par une CTA. Elles sont dosées séparément et ne doivent être utilisées qu'en milieu hospitalier.

**Dose thérapeutique.** Artesunate (2 mg/kg une fois par jour) plus Tétracycline (4 mg/kg quatre fois par jour), ou Doxycycline (3,5 mg/kg une fois par jour) ou Clindamycine (10 mg/kg deux fois par jour). Quelle que soit celle de ces associations qui est utilisée, elle doit être administrée pendant 7 jours.

### **b. Prise en charge du paludisme grave à *Plasmodium falciparum***

En cas de paludisme grave, il est essentiel qu'un traitement antipaludéen efficace par voie parentérale ou rectale soit administré sans délai et avec les doses complètes. Deux classes de médicaments sont actuellement disponibles pour le traitement par voie parentérale du paludisme grave : les alcaloïdes du quinquina (quinine et quinidine) et les dérives de l'artémisinine (artésunate, artéméther et artémotil).

Artésunate : 2,4 mg/kg de poids corporel administrés par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à l'admission ( $t = 0$ ), puis 12 h et 24 h plus tard et, par la suite, une fois par jour jusqu'à ce que le patient puisse prendre ses médicaments par voie orale. Si l'on n'a pas d'Artesunate injectable, il peut être remplacé par l'Artemether ou la quinine.

Artemether : 3,2 mg/kg de poids corporel à l'admission puis 1,6 mg/kg par jour ou  
Dichlorhydrate de quinine : 20 mg de sel de quinine/kg (dose de charge) à l'admission,  
puis 10 mg/kg toutes les 8h.

Chaque dose est administrée en perfusion intraveineuse, diluée dans 10 ml/kg de soluté salin isotonique, en 2 à 4heures avec une vitesse de perfusion ne dépassant pas 5 mg de sel de quinine/kg par heure. Si l'on ne peut pas administrer la quinine en perfusion IV, on peut pratiquer une injection IM à la même posologie sur la face antérieure de la cuisse. Chaque dose pour l'injection IM doit être diluée dans un soluté salin normal à une concentration de 60-100 mg de sel/ml puis injectée en deux sites afin d'éviter d'administrer un trop grand volume au niveau d'un seul site.

La durée du traitement parentéral est de 24 heures au minimum, même si le patient peut prendre plus tôt des médicaments per os. Un relai par voie per os avec les CTA doit prescrit dès que le sujet s'améliore [8, 12-13].

## **2.2. Le traitement préventif intermittent**

### **a. Traitement préventif intermittent chez la femme enceinte**

Le paludisme lors de la grossesse constitue un problème majeur de santé publique comportant des risques considérables pour la mère, son fœtus et le nouveau-né. Dans les régions ayant un niveau d'endémicité de *Plasmodium falciparum* modéré à fort, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande un ensemble de mesures afin de lutter contre le paludisme et ses effets au cours de la grossesse, parmi lesquelles on peut citer le traitement préventif intermittent la Sulfadoxine-Primétamine (TPIp-SP) lors de la grossesse. Le TPIp-SP consiste à administrer en observation directe sous forme de trois comprimés de Sulfadoxine-Pyriméthamine (chaque comprimé contenant 500 mg/25 mg de SP), pour un dosage requis total de 1500 mg/75 mg de SP. Ceci se faisant au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Une 3<sup>ème</sup> dose est nécessaire si la femme enceinte est séropositive. Cette stratégie est très efficace est efficace pour prévenir l'anémie maternelle, le faible poids de naissance et l'infection palustre placentaire [14].

## **b. Traitement préventif intermittent chez le jeune enfant et les enfants d'âge scolaire**

Plus de 90% des cas de décès liés au paludisme surviennent en Afrique Sub-saharienne et principalement chez les enfants. Pour réduire la morbi-mortalité due au paludisme chez les enfants, l'OMS a recommandé la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) auparavant appelée traitement préventif intermittent de l'enfant (TPIe), qui se définit comme l'administration intermittente de traitements complets par un médicament antipaludique au cours de la saison du paludisme pour éviter la maladie [15]. L'objectif est de maintenir des concentrations thérapeutiques en médicament antipaludique dans le sang pendant toute la période où le risque palustre est le plus élevé. La chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) est recommandée en zone de forte transmission saisonnière du paludisme dans toute la sous-région du Sahel. Un traitement complet d'Amodiaquine et de Sulfadoxine-Pyrimethamine (AQ+SP) doit être administré aux enfants âgés de 3 à 59 mois à intervalles réguliers d'un mois, en commençant au début de la saison de transmission et en donnant au maximum quatre doses pendant celle-ci (dans la mesure où les deux médicaments conservent une efficacité antipaludique suffisante).

Plusieurs études réalisées en Afrique ont permis de montrer que la CSP est une stratégie efficace qui permet de réduire la morbi-mortalité palustre. C'est ainsi qu'au Sénégal, une étude réalisée par Cissé et al avait montré une réduction de 86% de l'incidence du paludisme chez enfants sous traitement préventif intermittent saisonnier [16]. Tine et al avaient montré un effet protecteur de 80% sur le paludisme et 40% sur l'anémie [17]. En Tanzanie, Schellenberg et al avaient montré un effet protecteur de 36% du traitement préventif intermittent chez l'enfant [18].

### **2.3. La lutte anti-vectorielle**

#### **a. Utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action**

Les MILDA constituent l'un des moyens les plus efficaces dans la lutte contre le paludisme. Vue leur importance dans la lutte, la couverture universelle a été fortement recommandée par l'OMS. C'est ainsi qu'en Afrique sub-saharienne le nombre de MILDA distribuées est passée de 6 millions en 2006 à 88,5 millions et 145 millions entre 2008 et 2010. Le nombre de ménage possédant au moins une moustiquaire a augmentée passant de 6% en 2000 à 54% en 2013 [19].

Au Sénégal, 6 millions de MILDA ont été distribuées entre 2005 et 2010 et la possession d'au moins une MILDA est passée de 20% en 2005 à 80% en 2009 et 82% en 2010. La couverture universelle en MILDA initiée par le PNLP en 2008 a contribué à réduire fortement la morbi-mortalité palustre [20].

#### **b. La pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides à effets rémanent (PII)**

Cette méthode de lutte anti-vectorielle est très employée contre les anophèles adultes et est efficace si les vecteurs sont hautement endophages et endophiles. La PII consiste à asperger d'insecticides les murs et toits des concessions ainsi que les abris d'animaux dans les zones impaludées en vue de réduire ou interrompre la transmission. Le choix de l'insecticide et sa formulation doit tenir compte de la susceptibilité des vecteurs, de la nature des surfaces à traiter et aussi de la rémanence du produit. L'Organisation mondiale de la santé recommande l'utilisation de quatre groupes d'insecticides que sont les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates et les pyréthrinoïdes.

L'efficacité de la PII dépend de l'acceptabilité par les communautés mais aussi de la fiabilité des équipements et du personnel de terrain [21-22].

## **2.4. Stratégies des 3 T de l'organisation mondiale de la santé (OMS)**

L'OMS a lancé en 2012 une nouvelle initiative dénommée T3 : Tester, Traiter et Tracer dont l'objectif est de soutenir les pays endémiques dans leurs efforts en vue d'atteindre la couverture universelle grâce aux tests de diagnostic et aux traitements antipaludiques ainsi qu'en renforçant leur système de surveillance épidémiologique du paludisme.

Les pays endémiques devraient vérifier que tous les cas suspects de paludisme soient testés, que tous les cas confirmés soient traités avec des médicaments antipaludiques de bonne qualité et que la maladie soit suivie de manière régulière et précise grâce aux systèmes de surveillance afin de guider les décisions politiques et opérationnelles.

### **a. Tester**

Tous les cas suspects doivent être confirmés par microscopie ou TDR avant traitement. Tous les outils de diagnostic doivent être aux standards de qualité requis à tous les niveaux du système de santé.

L'intensification des tests de diagnostic pour le paludisme doit être intégrée aux efforts visant à améliorer le traitement des autres maladies fébriles.

### **b. Traiter**

Après le diagnostic de confirmation, chaque cas de paludisme *P. falciparum* non compliqué devrait être traité avec des CTA dont la qualité est assurée.

Tous les cas sévères de paludisme *P. falciparum* doivent être traités avec de l'artésunate intraveineuse ou intramusculaire, suivie d'un traitement complet de CTA. L'efficacité thérapeutique des antipaludiques doit faire l'objet de contrôle régulier.

### **c. Tracer**

Les cas individuels doivent être enregistrés auprès des établissements de santé.

Ceci permettra d'enregistrer les cas suspects, les résultats de test de diagnostic ainsi que les traitements administrés.

Les pays en phase de contrôle du paludisme doivent signaler séparément les cas suspects, présumés et confirmés et fournir un résumé qui rassemble les données mensuelles concernant les cas de paludisme et le nombre de décès.

Les pays en phase d'élimination doivent procéder à une étude complète pour chaque cas de paludisme [23].

### **3. Evaluation de la chimio-sensibilité aux antipaludiques de *Plasmodium falciparum***

Les études de chimio-sensibilité sont indispensables pour surveiller l'évolution du niveau de sensibilité des souches locales de *P.falciparum* vis-à-vis des antipaludiques, permettant ainsi dans la définition des stratégies de lutte médicamenteuse de choisir les antipaludiques et d'en moduler les posologies selon les situations épidémiologiques.

#### **3.1. Méthodes in vivo**

Elles permettent d'apprécier directement la valeur des différents schémas thérapeutiques dans le traitement de l'accès palustre.

Le principe consiste à mesurer le temps de défervescence et de disparition de la parasitémie, à rechercher une éventuelle réapparition de celle-ci par contrôle journalière pendant 28 jours, après administration d'une dose thérapeutique standard exprimée en mg/kg, en raison du poids corporel.

#### **Classification de la réponse thérapeutique**

##### **➤ Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA)**

On parle de RCPA, quand on observe chez des patients une disparition de la parasitémie asexuée dans les 7 jours suivant l'instauration du traitement de l'étude, une absence de recrudescence dans les 28 jours suivant l'instauration du traitement de l'étude, une non-satisfaction des autres critères d'échec thérapeutique précoce, d'échec clinique tardif et d'échec parasitologique tardif.

##### **➤ Clairance des parasites**

On parle de clairance des parasites, quand on a obtenu au moins deux frottis négatifs consécutifs pour la détection de parasites asexués, prélevés entre 8 et 24 heures d'intervalle, après administration de la dose.

##### **➤ Clairance de la fièvre**

On parle de clairance de la fièvre, quand on a obtenu deux relevés de la température corporelle normaux (Inférieur à 37,7°C) consécutifs entre 8 et 24 heures d'intervalle, après administration de la dose.

### ➤ Nouvelle infection

Une nouvelle infection est définie comme l'apparition de parasites asexués après la clairance de l'infection initiale, avec un génotype différent de ceux des parasites présents en début d'étude. Une nouvelle infection doit être confirmée par microscopie (frottis sanguin positif) et par des analyses PCR. Une nouvelle infection confirmée ne sera pas considérée comme un échec thérapeutique ou comme une recrudescence.

### ➤ Recrudescence

Une recrudescence est définie comme l'apparition de parasites asexués après la clairance de l'infection initiale avec un génotype identique à celui des parasites présents en début d'étude. La recrudescence doit être confirmée par microscopie (frottis sanguin positif) et par des analyses PCR. Une recrudescence confirmée est considérée comme un échec thérapeutique.

### ➤ Echec thérapeutique

Un échec thérapeutique peut être classé comme : un échec thérapeutique précoce, un échec clinique tardif et un échec parasitologique tardif ; sa classification repose sur les Directives de l'OMS (2005).

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

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

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

- apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave après le jour 3 avec une goutte épaisse positive sans répondre à aucun critère de l'ETP précédemment défini ;

- présence de parasitémie avec température axillaire supérieure ou égale à 37,5° Celsius (ou fièvre rapportée) n'importe quel jour de jour 4 à jour 28 sans répondre à aucun critère de l'ETP précédemment défini.
  - La réponse au traitement est classée comme échec parasitologique tardif si le malade présente au moins l'une des conditions suivantes : présence de parasitémie à n'importe quel jour de Jour 7 à Jour 28 avec une température axillaire inférieure à 37,5° Celsius, sans répondre à aucun critère de l'ETP ou l'ECT précédemment définis.

### **3.2. Méthodes moléculaires**

Il s'agit de nouvelles méthodes qui permettent d'étudier la résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques basés sur l'étude de l'ADN par amplification enzymatique *in vitro* d'un fragment spécifique d'ADN : c'est la PCR (Polymerase Chain Reaction). Cette technique a été développée par Karry Mullis en 1985 et elle est basée sur la capacité de l'ADN polymérase à synthétiser un brin complémentaire en présence d'une matrice (ADN simple brin), de deux amorces et d'un excès de désoxynucléotides.

Plusieurs méthodes d'analyses existent :

- La MS-PCR qui utilise des couples d'amorces spécifiques aux gènes sensibles et aux gènes mutants
- La PCR Digestion ou Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) qui utilise des enzymes de restriction aux mutations responsables de la résistance
- La PCR Dot-Blot qui utilise des marqueurs radio-actifs spécifiques aux points de mutation
- Le séquençage : c'est la méthode de choix car il permet d'avoir la séquence précise en base ATGC des gènes incriminés et donc d'identifier sans ambiguïté la substitution d'une ou de plusieurs bases.
- Plusieurs gènes d'intérêts existent parmi lesquels la MSP1 (Merozoïte Surface Protein 1), la MSP2 (Merozoïte Surface Protein 2), GLURP (Glutamate Rich Protein).

Depuis quelques années d'autres marqueurs ont été découvert : il s'agit des microsatellites qui sont des séquences répétitives de nucléotides qui flanquent de part et d'autre les gènes et qui sont controversés.

Ces différents marqueurs peuvent être analysés par PCR ou séquençage pour étudier la résistance.

MSP1, MSP2 et GLURP sont les principaux gènes étudiés dans le génotypage des souches de plasmodium.

### **3.3. Méthode in vitro**

Le principe général repose sur la capacité que des doses croissantes d'antipaludiques ont, à empêcher la formation du stade multi nucléo (schizonte) ou de générations asexuées successives. Pour cela, plusieurs tests sont utilisés :

- le macro test de RIECKMAN (1968) ;
- le micro test de RIECKMAN (1978) ;
- le micro test de TRAGER et NGUYENDINH (1978) ;
- le test isotope de DESJARDINS (1978) ;
- le semi- micro test de DELORON et LEBRAS (1983) ;
- Le DAPI test [24-25].

## **II. OBJECTIFS**

### **1. Objectif principal**

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance à J28 des associations Artesunate-Amodiaquine (ASAQ), Artéméther-Luméfantrine (AL) et Dihydroartemisinin-Piperaquine (DHAPQ) dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué chez les patients vus au niveau des postes de santé de Sessène (district sanitaire de Diourbel) et Kounkané (district sanitaire de Vélingara).

### **2. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires étaient de :

- Mesurer la réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) avant et après correction par PCR à J28 de ces trois combinaisons ;
- Mesurer la réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) avant et après correction par PCR à J35 et J42 des trois combinaisons ;
- Mesurer la clairance de la parasitémie dans les trois groupes de traitement ;
- Mesurer la clairance de la fièvre dans les trois groupes de traitement ;
- Mesurer l'incidence des manifestations cliniques indésirables observées pendant et après traitement par les trois combinaisons.

### **III. CADRE DE L'ETUDE**

Notre étude a été réalisée au niveau des districts sanitaires de Vélingara (Zone Sud) et de Diourbel (Zone Centre).

Le district sanitaire de Vélingara est localisé dans le Sud-Est du Sénégal à 500 km de Dakar. Vélingara est limité au Nord par la Gambie, au Sud par la Guinée Conakry et la Guinée Bissau, à l'Ouest par le département de Kolda et à l'Est par le département de Tambacounda. Ce district couvre une superficie de 5435 km<sup>2</sup> avec une population estimée à 264,044 habitants. Ce district couvre 16 postes de santé et 31 cases de santé. L'étude a été menée au niveau du poste de santé de Kounkané.

Le district sanitaire de Diourbel est localisé dans la région de Diourbel qui est limitée par les départements de Mbacké à l'Est, Bambey à l'Ouest, Tivaouane et Kébémer au Nord et Fatick et Gossas au Sud. Le district sanitaire de Diourbel couvre une superficie de 1175 km<sup>2</sup> avec une population estimée à 288 313 habitants. Ce district couvre 22 postes de santé et 25 cases de santé dont 15 fonctionnels.

Dans ces deux zones, le paludisme est endémique à recrudescence saisonnière. *Plasmodium falciparum* est la principale espèce plasmodiale retrouvée et *Anopheles gambiae* est le principal vecteur avec un taux d'inoculation entomologique plus important à Vélingara (100- 200 piqûres/homme/an) contre 9 – 12 piqûres/homme/an à Diourbel (Konaté et al, données non publiées).

Plusieurs activités de promotion de la survie de l'enfance sont menées dans ces zones : suivi nutritionnel, supplémentation en vitamine A et en fer, campagne de déparasitage de masse par le Mébendazole, distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides.

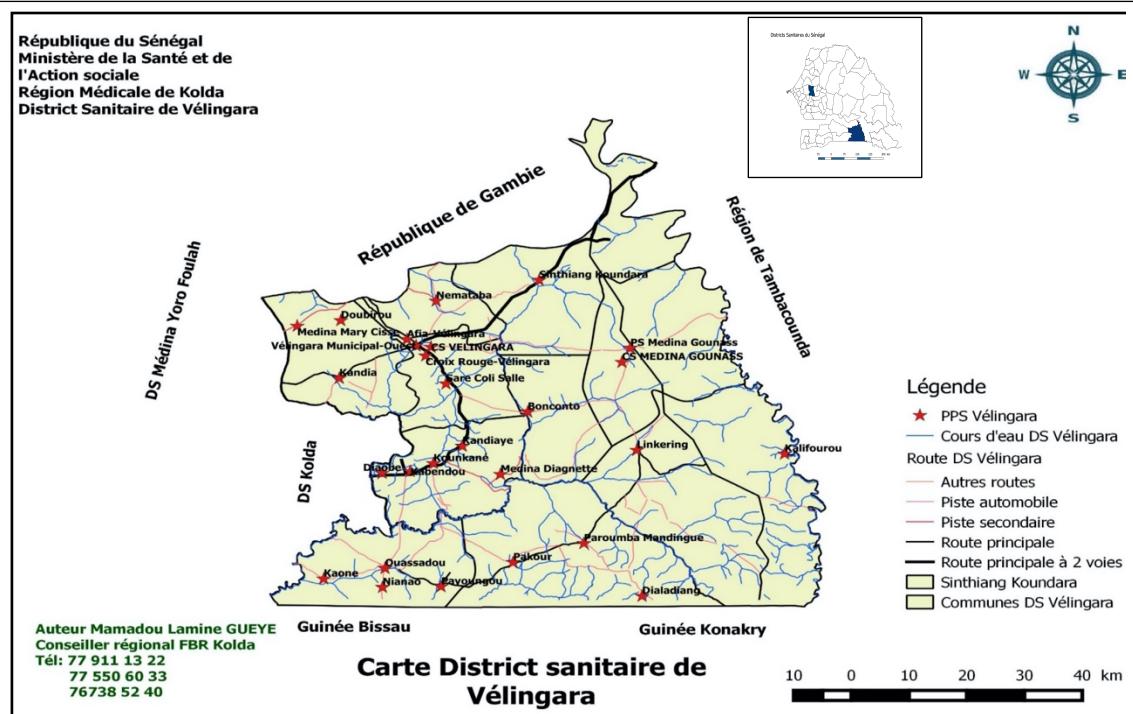


Figure 3 : Carte sanitaire district de Vélingara

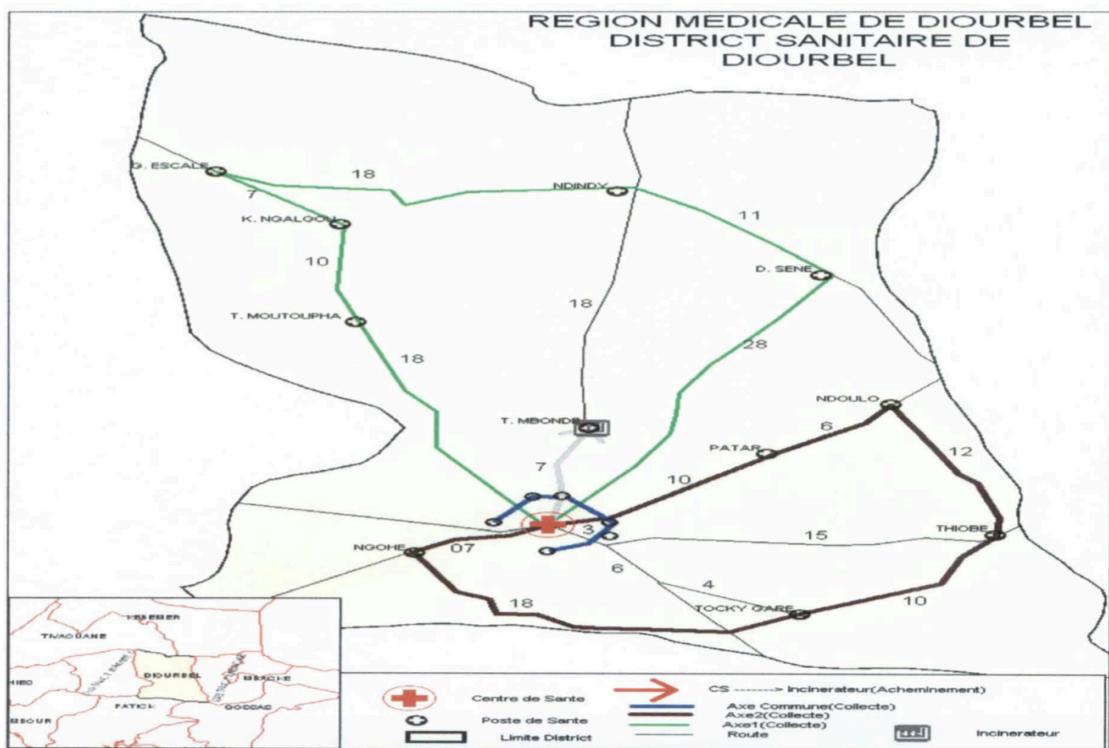


Figure 4 : Carte sanitaire district de Diourbel

## **IV. METHODOLOGIE**

### **1. Type et période d'étude**

Il s'agissait d'un essai clinique de phase IV sur 3 groupes de traitements, avec un suivi de 28 jours, chez des patients souffrant d'un accès palustre simple vus en consultation au niveau des postes de santé de Sessène (Diourbel) et Kounkané (Vélingara). L'étude a été réalisée pendant les saisons de transmission du paludisme 2018.

Cette étude a été conçue dans le cadre de la surveillance des antipaludiques au Sénégal.

### **2. Critères de jugement**

#### **2.1. Critère principal**

Le critère de jugement principal était la réponse clinique et parasitologique adéquate après 28 jours de suivi clinique et biologique (critères OMS 2003).

#### **2.2. Critères secondaires**

Les critères secondaires étaient d'évaluer :

- l'efficacité thérapeutique à J35 et J42;
- le temps de clairance des parasites ;
- le temps de clairance de la fièvre ;
- la tolérance clinique et biologique des trois combinaisons évaluées par la proportion d'événements indésirables et / ou d'événements indésirables graves, mais également sur la base de la variation du taux d'hémoglobine entre J0 et 28.

### **3. Population de l'étude**

#### **3.1. Critères d'inclusion**

Etaient inclus dans cette étude tous les sujets :

- âgés de plus de 6 mois ;
- avec une infestation monospécifique par *P. falciparum* détectée par examen microscopique;
- avec une parasitémie entre 1000 et 100 000 parasites/ $\mu\text{l}$  (formes parasitaires asexuées) ;

- avec une température axillaire ou tympanique  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  ou température orale ou rectale  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ou antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ;
- avec une capacité à prendre des médicaments par voie orale ;
- avec une possibilité et volonté de respecter le protocole pendant la durée de l'étude et de respecter le calendrier de consultations ;
- avec le consentement éclairé obtenu et signé, ou celui du représentant légal lorsqu'il s'agissait d'enfants.

### **3.2. Critères de non-inclusion**

- Présence de signes généraux de danger chez les enfants de moins de cinq ans ou de signes de paludisme à *P. falciparum* grave selon les définitions de l'OMS ;
- Une infestation mixte ou infestation monospécifique par une autre espèce de *Plasmodium*, détectée par examen microscopique ;
- Une malnutrition sévère (selon la définition de l'OMS : enfant dont la courbe de croissance se situe au-dessous de la courbe -3 (valeur du z), qui présente un œdème symétrique touchant au moins les deux pieds et dont le périmètre brachial à mi-hauteur est  $< 110$  mm) ;
- Un état fébrile dû à des maladies autres que le paludisme (par exemple rougeole, infection aiguë des voies respiratoires basses, maladie diarrhéique grave avec déshydratation) ou à d'autres maladies sous-jacentes chroniques ou graves connues (par exemple maladie cardiaque, rénale ou hépatique, VIH/sida) ;
- Une prise régulière de médicaments, qui risquerait de gêner la pharmacocinétique antipaludique ;
- Des antécédents d'hypersensibilité à l'un des médicaments testés ou utilisés comme traitement de remplacement, ou de contre-indication à ces médicaments ;
- Un test de grossesse positif ou allaitement pour les patientes en âge de procréer ;
- Une impossibilité ou ne souhaitant pas effectuer un test de grossesse ou prendre des contraceptifs (pour les femmes en âge de procréer).

### **3.3. Critères d'arrêt de suivi**

Au cours du suivi, les critères d'arrêt de suivi étaient définis par :

- Un retrait du consentement du patient ;
- La survenue d'évènements indésirables graves ;
- Une réponse thérapeutique non satisfaisante ;
- Des résultats d'analyses biologiques anormaux (supérieur à 3 fois la normale) liés ou non à la maladie.
- Une violation du protocole : il y a violation du protocole lorsqu'un sujet de l'étude est retiré de cette dernière à cause d'un événement qui ne permet pas une interprétation continue et précise de la réponse au traitement. Il peut s'agir par exemple d'un sujet qui a oublié de prendre une dose de traitement, chez qui l'on a décelé une infestation mixte au cours du suivi, ou qui a pris d'autres antipaludiques en dehors du protocole de l'étude (automédication) ;
- Patient perdu de vue : un patient recruté est perdu de vue lorsque, malgré tous les efforts déployés, il ne se rend pas aux consultations prévues et ne peut pas être retrouvé. Aucun résultat thérapeutique ne lui est attribué ;
- Décès.

**NB :** En cas d'évènements indésirables graves, une notification était faite dans les 24h au PNLP du Sénégal. Une prise en charge intégrale était faite en collaboration avec les services cliniques compétents.

### **3.4. Echantillonnage**

La taille de l'échantillon pour chaque groupe de traitement a été évaluée à 155 patients. Cette estimation de l'échantillon est basée sur un taux de réponse thérapeutique attendue de 98% des associations Artéméther-Luméfantrine (AL), Dihydroartemisinin-Piperaquine (DHAPQ) et Artésunate-amodiaquine (ASAQ) [27], une marge de non-infériorité de 7% (deux côtés), un niveau de prévalence de l'infection de 10%, pour une puissance de 80% et niveau de confiance de 95% et en tenant compte de 10% de perdus de vue ou de retrait de consentement.

Le calcul a été fait en utilisant la formule suivante [26] :

$$N = 2 \times \left( \frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\delta_0} \right)^2 \times p \times (1-p)$$

N= taille de l'échantillon pour chaque groupe ;

p= taux de réponse thérapeutique attendue ;

$\alpha$  : Erreur type I = 5% ;

$\beta$  : Erreur type II = 20% ;

$1 - \beta$  : Puissance = 80% ;

$\delta_0$  : une marge cliniquement acceptable.

## 4. Modalités de traitement et de suivi

### 4.1. Traitement

#### a. Médicaments de l'étude

Après inclusion, les patients étaient pesés, puis randomisés pour recevoir soit l'association Artesunate-Amodiaquine (ASAQ), soit Artéméther-Luméfantrine (AL) ou soit Dihydroartemisinin-Piperaquine (DHAPQ). La randomisation a été faite par bloc de 9. Chaque bloc contenant 3 AL, 3 ASAQ et 3 DHAPQ. La liste a été générée automatiquement à partir du logiciel STATA IC 14.

Les posologies et modes d'administration des médicaments étaient comme suit :

➤ Artéméther-Luméfantrine (AL) : 2 prises par jour à la posologie de

- 2 cp / jour pour les enfants de 5 à 14kg
- 4 cp / jour pour les enfants de 15 à 24kg
- 6 cp / jour pour les sujets de 25 kg à 45kg
- 8 cp / jour pour les sujets de plus de 45kg.

➤ Dihydroartemisinin-Piperaquine (DHAPQ) : 1 prise unique par jour

- > 16 ans : 3cp à J1 ; 3cp à J2; 2cp à J3
- 11 > âge < 16ans : 2cp à J1 ; 2cp à J2; 2cp à J3
- 6 > âge < 11ans : 1,5cp à J1 ; 1,5cp à J2; 1cp à J3.

- Artesunate-Amodiaquine (ASAQ) : 1 à 2 comprimés en une prise par jour.

**Tableau I : Récapitulatif du dosage et de la posologie d'ASAQ**

Intervalle de poids (Intervalle d'âge approximatif)	Produit et dosage ASAQ	J1	J2	J3
<b>≥4,5 kg à &lt;9 kg (2 à 11 mois)</b>	25mg/67,5 mg blister de 3 cp	1 cp	1 cp	1 cp
<b>≥9kg à &lt;18kg (1 à 5 ans)</b>	50 mg/135 mg blister de 3 cp	1 cp	1 cp	1 cp
<b>≥18kg à &lt;36kg (6 à 13 ans)</b>	100 mg/270 mg blister de 3 cp	1 cp	1 cp	1 cp
<b>≥ 36kg (14 ans et plus)</b>	100 mg/270 mg blister de 6 cp	2 cp	2 cp	2 cp

Toutes les doses quotidiennes y compris la 2<sup>e</sup> dose d'AL étaient administrées au niveau de la structure de santé sous la supervision du médecin investigateur.

En cas de vomissements dans les 30 minutes suivant l'administration du produit, la même dose était ré-administrée au patient. S'il s'en suivait un deuxième épisode de vomissement, le patient était exclu de l'étude et une prise en charge appropriée était assurée par l'équipe de recherche.

En cas de détérioration de l'état du patient, il arrêtait de prendre le médicament de l'étude et un traitement antipaludique de remplacement à base de quinine était mis en route : 25 mg/kg/jour (8mg/kg toutes les 8 heures en perfusion intraveineuse de 4 heures dans du sérum glucosé à 10 %).

En cas de besoin, le patient était acheminé vers le district sanitaire de Diourbel ou de Vélingara pour relais de la prise en charge.

Les femmes, dont le test de grossesse revenait positif au moment du recrutement, étaient traitées par quinine à la posologie de 25mg /Kg de poids corporel pendant 7 jours conformément aux lignes directrices nationales en matière de traitement.

### c. Médicaments adjuvants

Un traitement antalgique ou antipyrrétique à base de Paracétamol (50 mg/kg/jour) était instauré comme traitement adjuvant selon l'intensité des signes cliniques.

## **4.2. Suivi des patients**

Un suivi de 28 jours a été effectué pour tous les patients inclus dans l'étude, en utilisant le protocole OMS (7). Une surveillance clinique et biologique a été effectuée pour tous les patients.

### **a. Suivi clinique**

Un examen clinique et un interrogatoire étaient réalisés avant l'inclusion du patient.

Après inclusion et administration de la première dose de traitement, les patients étaient revus tous les jours durant les 4 premiers jours, puis au Jour 7, jour 14, jour 21 et jour 28. A chaque visite de suivi, un examen clinique et un interrogatoire permettant d'évaluer l'évolution des signes cliniques mais aussi, la survenue d'évènements indésirables, étaient effectués. Il était demandé au patient, de revenir à la structure sanitaire à n'importe quel moment de la période de suivi si des symptômes réapparaissaient et de ne pas attendre le jour prévu pour la consultation.

### **b. Suivi biologique**

La goutte épaisse et le frottis mince étaient réalisés chez tous les patients inclus dans cette étude. Ces deux examens permettaient de déterminer l'espèce plasmodiale en cause et la densité parasitaire à J0, J1, J2 et à J3. Ces examens étaient ensuite répétés à J7, J14, J21 et J28 et aux autres jours de suivi pour évaluer les délais de disparition des parasites mais également pour détecter les éventuels cas de rechute ou de recrudescence parasitaire. Le dosage du taux d'hémoglobine était à J<sub>0</sub> et J28 en utilisant un appareil Heamocue HB 301. Un prélèvement sanguin était effectué sur du papier filtre pour PCR avant le début de l'étude et pour tout patient présentant une parasitémie positive entre J7, J28. La PCR a été utilisée pour distinguer une recrudescence d'une nouvelle infection en cas d'échec du traitement. Pour ce faire le polymorphisme génétique de *P. falciparum* a été étudié sur les gènes MSP1 et MSP2. Les nouvelles infections ont été diagnostiquées lorsque tous les allèles d'au moins un des marqueurs diffèrent entre les deux échantillons.

**Tableau II : Calendrier de suivi des patients**

	Suivi à court terme					Suivi à long terme			
Jour d'étude	J0	J1	J2	J3	J7	J14	J21	J28	Autres J35/J42
Antécédents	X								
Age/Poids/Taille/sexe	X								
Examen Clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Traitement	X	X	X						
Examen Clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ex. Parasitologiques	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dosage du taux d'hémoglobine	X							X	
PCR à l'inclusion et à J7, J14 ; J21, J28 si GE positive	X				X	X	X	X	X

**NB :** Par convention, J0 est le jour où le patient a été prélevé pour la recherche parasitologique, a été inclus et a reçu le médicament de l'étude.

## **5. Collecte de données**

La collecte des données était faite sur la base de questionnaire administré par le médecin investigateur. Les données collectées ont porté sur les variables socio-démographiques, cliniques et biologique des patients.

- **Variables socio-démographiques** : âge, sexe, poids, taille. L'âge a été classé en 3 catégories : Moins de 10 ans, 10 – 20 ans et plus de 20 ans.
- **Données cliniques** : température, symptomatologie (céphalées, arthralgies, vertiges, pâleur de muqueuse, ictere, vomissements, ...).
- **Données biologiques** : parasitémie (nombre de trophozoïtes/ $\mu$ l), nombre de gamétocytes, taux d'hémoglobine (g/dl).

## **6. Saisie et Analyse des données**

Les données recueillies ont été saisies grâce à un questionnaire électronique élaboré avec le logiciel ODK Collect version 17 et l'analyse a été faite à l'aide du logiciel STATA IC 14.

Les données ont été analysées au moyen de deux méthodes : l'analyse en intention de traiter (ITT) et l'analyse en per protocole (PP). L'analyse en intention de traiter a concerné tous les sujets randomisés qui ont pris au moins une dose complète. L'analyse per protocole a concerné tous les sujets qui ont reçu les trois doses et qui ont complété le suivi jusqu'à J28 ou qui présentent un échec en cours d'étude (jour 28).

L'incidence cumulée du taux d'échec a été calculée dans chaque groupe et comparée à l'aide de la méthode de Kaplan Meier. La comparaison a été faite en utilisant le test de logrank.

Le test de logrank permet de comparer 2 ou plusieurs courbes de survie. Il permet de prendre en compte toute l'information sur l'ensemble du suivi sans nécessiter de faire des hypothèses sur la distribution des temps de survie. Il consiste à comparer le nombre d'événements observés au nombre d'événements attendus sous l'hypothèse nulle d'égalité de fonctions de survie des groupes. La statistique de test suit sous cette hypothèse approximativement une distribution du Chi2 à (nombre de groupes de comparaison – 1) degré (s) de liberté

Les pourcentages de RCPA ont été calculés avec leur intervalle de confiance à 95 %. Des calculs de moyenne pour les parasitoses et la température, avec leur intervalle de

confiance à 95 %, ont été effectués pour toutes les dates de suivi et les rendez-vous imprévus.

La proportion d'événements indésirables était évaluée pour chaque groupe de traitement. Des comparaisons intergroupes ont été effectuées en utilisant le test d'Anova pour les variables quantitatives et un Khi carré de Pearson pour les variables qualitatives après vérification des conditions d'application. Lorsque les conditions d'application n'étaient pas remplies, le choix était porté sur les tests non paramétriques (Mann Withney, Kruskall Wallis...). La signification statistique pour tous les tests a été fixée à 0,05 bilatéral.

## **7. Gestion des données**

A la fin de l'étude, tous les cahiers d'observation étaient acheminés au service de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Dakar. Les données sources étaient conservées sous la responsabilité de l'investigateur principal qui doit prendre toutes les mesures nécessaires pour empêcher toute destruction accidentelle ou prématurée de ces documents. L'investigateur conservera tous les enregistrements et toutes les données source pendant quinze (15) ans à compter de la date de fin de l'étude. Les lames de GE et frottis et les papiers filtres réalisés pour PCR seront conservées pour la même durée.

## **8. Considérations éthiques et déontologiques**

La participation à l'étude était libre et volontaire. Toute personne ayant exprimé un refus de participer à l'étude était traité et suivi par le personnel du poste de santé, conformément aux recommandations du PNLP. À tout moment, le patient pouvait retirer son consentement, sans que cela n'affecte son traitement ni les relations avec le médecin traitant. Pour conserver l'anonymat des patients et la confidentialité des informations recueillies sur eux, un numéro d'identification était attribué à chacun d'eux lors du recrutement dans l'étude. Toutes les informations nécessaires concernant l'étude étaient expliquées aux participants.

## V. RESULTATS

### 1. Profil des patients de l'étude

Au total, 500 patients (300 à Vélingara et 200 à Diourbel) ont été randomisés : 198 dans le bras AL, 199 dans le bras ASAQ et 103 dans le bras DHAP. En cours de suivi, 6 patients ont été perdus de vue (3 dans le groupe AL, 2 dans le groupe DHAP et 1 dans le groupe ASAQ). Un patient du groupe DHAP a été exclu de l'étude pour violation de protocole. Le suivi à J28 a concerné 494 patients de l'étude (196 dans le groupe AL, 198 dans le groupe ASAQ et 100 dans le groupe DHAP). 91,2% de la population d'étude a bénéficié d'un suivi jusqu'à J35 et 83,6% jusqu'à J42.

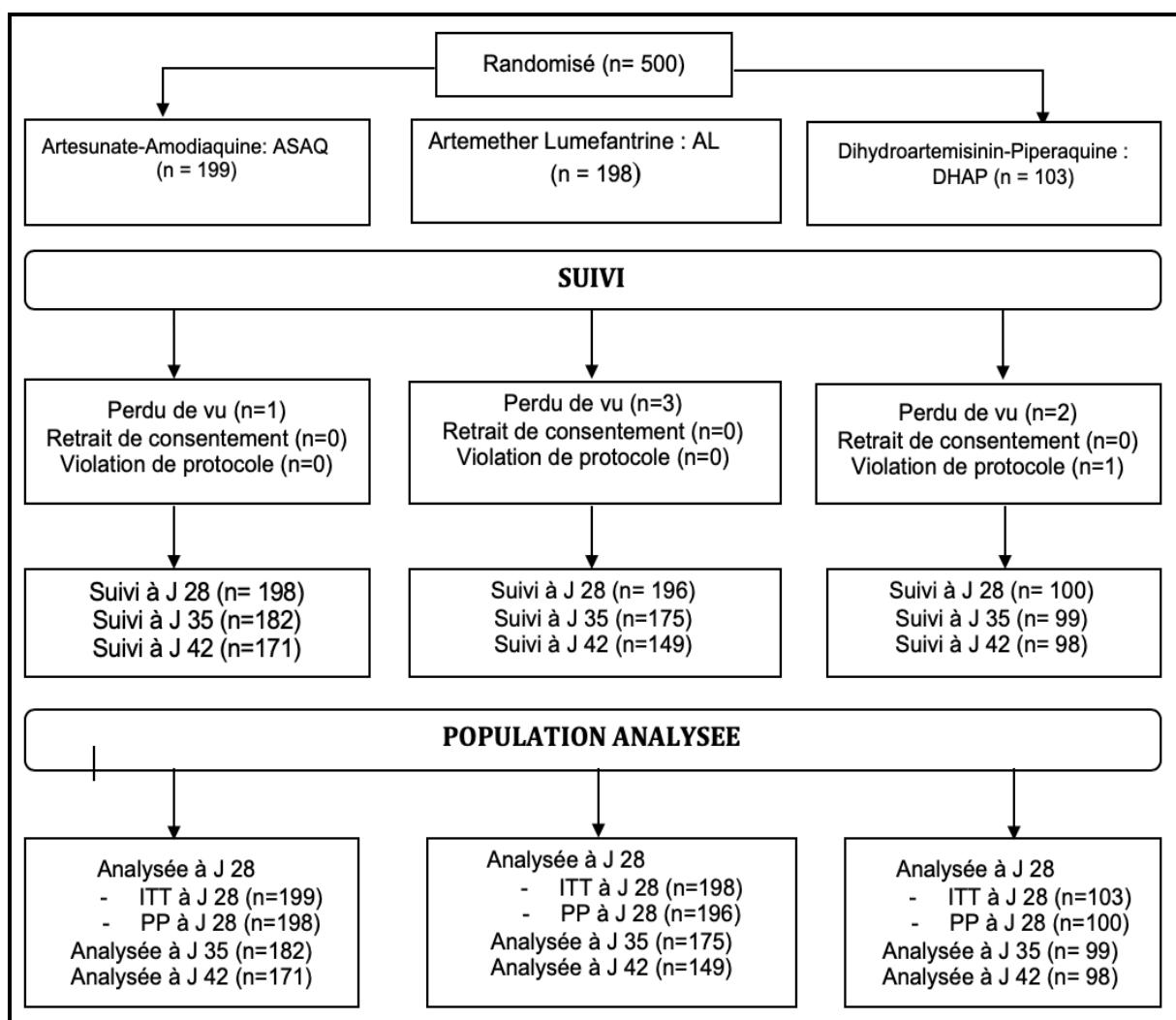


Figure 5 : Profil des patients de l'étude

## **2. Caractéristiques de base des patients à l'inclusion**

### **2.1. Caractéristiques socio-démographiques des patients à l'inclusion**

L'âge moyen des patients était de  $15,9 \pm 7$  ans dans le groupe AL,  $14,3 \pm 7$  ans dans le groupe ASAQ et  $13,1 \pm 6,8$  dans le groupe DHAP. La population d'étude était majoritairement constituée des patients âgés entre 10 et 20 ans (64,7%). Les patients de moins de 10 ans et ceux de plus 20 représentaient respectivement 23% et 12,4%. Le sex-ratio était plus élevé dans le bras AL (2,5) et dans le bras ASAQ (3,8). Le poids moyen des patients était de 39 kg dans les trois groupes de traitement. Les patients avaient une taille moyenne de 149 cm dans les bras AL et ASAQ et de 146 cm dans le bras DHAP.

Les trois groupes étaient comparables en ce qui concerne l'âge, le poids et la taille. Pour le sexe, la différence était significative entre les trois groupes ( $p < 0,05$ ). (Tableau 1)

**Tableau III : Caractéristiques socio-démographiques des patients à l'inclusion**

Paramètres	AL (n=198)	ASAQ (n=199)	DHAP ASAQ (n=103)	P value
<b>Age (± SD), years</b>	$15,9 \pm 7$	$14,3 \pm 7$	$13,1 \pm 6,8$	0,13
<b>Catégorie d'âge (%), 95 CI)</b>				
<i>Moins de 10 ans</i>	34,2% (24,3 – 46,7)	39,5% (28,7 – 52,8)	26,3% (17,7 – 37,5)	
<i>10 – 20 ans</i>	42% (35,2 – 49,7)	38,8% (32,3 – 46,3)	26,3 (14,6 – 24,5)	
<i>Plus de 20 ans</i>	37,7% (24 – 56,5)	45,9% (30,5 – 66,3)	16,4 (7,8 – 30,1)	0,32
<b>Sex ratio (M/F)</b>	2,5 (130/52)	3,8 (141/37)	1,1 (46/43)	<0,05
<b>Poids moyen (± SD), kg</b>	39,3±16	39,3±15	39,7±15	0,67
<b>Taille moyenne (± SD), cm</b>	149,01±18	149,7±19	146,5±16	0,27

## 2.2. Caractéristiques cliniques et biologiques à l'inclusion

La température moyenne à l'inclusion était de 37,8°C dans le groupe AL. Par contre, elle était similaire dans les groupes ASAQ et DHAP (37,9°C). La proportion de patients fébriles était plus élevée dans le groupe DHAP (72,8%). Dans les groupes AL et ASAQ, elle était respectivement de 64,1% et 65,3%. Globalement le taux moyen d'hémoglobine était de 11,6 g/dl. En fonction du traitement, le taux moyen d'hémoglobine était de 11,6 g/dl, 11,7 g/dl et 11,2 g/dl respectivement dans les groupes AL, ASAQ et DHAP. L'anémie définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl était plus observé dans les groupes DHAP (38,8%) et AL (33,3%). Toutefois, la différence n'était pas significative ( $p=0,27$ ). La parasitémie moyenne à l'inclusion était de 40653,3 trophozoïte/ $\mu$ l dans le groupe AL et de 40176,3 trophozoïte/ $\mu$ l dans le groupe ASAQ. Par contre, elle était plus élevée dans le groupe DHAP (55456,3 trophozoïte/ $\mu$ l). La différence entre les trois groupes était significative ( $p < 0,05$ ). Le pourcentage de patients porteurs de gamétoцитes était plus élevé dans le groupe ASAQ (2,5%) que dans les groupes AL et DHAP où ce pourcentage était de 1,01% et 1,9% respectivement.

**Tableau IV : Données cliniques et biologiques des patients à l'inclusion**

Paramètres	AL (n=198)	ASAQ (n=199)	DHAP (n=103)	P value
<b>Temperature moyenne (<math>\pm</math> SD), °C</b>	37,8±1,3	37,9±1,1	37,9±1	0,79
<b>Patients avec fièvre (%), 95% CI</b>	64,1% (53,4 – 76,3)	65,3% (54,5 – 77,5)	72,8% (57,2 – 91,3)	0,29
<b>Hémoglobine moyenne (<math>\pm</math> SD), g/dl</b>	11,6±1,6	11,7±1,9	11,2±1,7	0,07
<b>Patients avec anémie (Hb&lt;11g/dl) (%), 95% CI,</b>	33,3% (25,7 – 42,4)	29,6% (22,5 – 38,2)	38,8% (27,7 – 52,8)	0,27
<b>Parasitémie moyenne (trophozoïte/<math>\mu</math>l)</b>	40653,3	40176,3	55456,3	<0,05
<b>Patients avec gametocytes (%), 95% CI</b>	1,01% (0,12 – 3,8)	2,5% (0,1 – 7,1)	1,9% (0,8 – 5,8)	0,16

### **2.3. Symptomatologie à l'inclusion**

Les principales manifestations cliniques présentées par les patients à l'inclusion étaient représentées par la triade fièvre, céphalées et sueur, retrouvée dans les trois groupes de traitement. L'ictère était plus noté dans les groupes ASAQ (4,5%) et AL (3,03%). La déshydratation et l'asthénie étaient observées dans les groupes AL et ASAQ (Tableau V).

**Tableau V : Symptomatologie clinique des patients à l'inclusion**

Symptômes	AL (n=198)	ASAQ (n=199)	DHAP ASAQ (n=103)	P value
Déshydratation (%)	0,5	0,5	0	0,77
Asthénie (%)	0,5	0,5	0	0,77
Ictère (%)	3,03	4,5	0	0,09
Sueur (%)	72,2	72,8	100	<0,05
Céphalée (%)	97,9	97,5	100	0,28
Fièvre (%) (température>37,5°)	64,1	65,3	72,8	0,29

## **3. Efficacité thérapeutique**

### **3.1. Critère de jugement principale**

#### **a. Analyse et intention de traiter (ITT)et en per protocole (PP)**

##### **- Analyse avant correction PCR**

L'analyse de l'efficacité en ITT a permis de montrer une réponse clinique et parasitologique adéquate de 96,5% dans le bras AL et de 96,1% dans le bras DHAP. L'efficacité thérapeutique dans le bras ASAQ était de 98,9%. La différence entre les trois groupes de traitement n'était pas statistiquement significative ( $p=0,16$ ). 4 cas (2,02%) d'échecs cliniques tardifs (ECT) ont été notés dans le bras AL. Dans les groupes ASAQ et DHAP, 1 cas d'ECT a été observé.

En per protocole, la RCPA était de 97,4% dans le groupe AL. Par contre dans les groupes ASAQ et DHAP, la RCPA était de 99%.

Un seul cas d'échec parasitologique tardif a été observé dans le groupe traité avec AL en ITT et en PP. (Tableau 4)

**Tableau VI : Efficacité thérapeutique à J28 en ITT et PP avant correction PCR**

ITT	Avant correction PCR			<b>P value</b>
	<b>AL (n=198)</b>	<b>ASAQ (n=199)</b>	<b>DHAP (n=103)</b>	
	<b>% [95% CI]</b>	<b>% [95% CI]</b>	<b>% [95% CI]</b>	
NA	2/198 (1,01%)	1/199 (0,5%)	3/103 (2,9%)	
ECT	4/198 (2,02%)	1/199 (0,5%)	1/103 (0,97%)	
EPT	1/198 (0,5%)	00	00	
RCPA	191/198 (96,5%) [83,3 – 99,9]	197/199 (98,9 %) [85,6 - 99,9]	99/103 (96,1%) [78,1 - 99,9]	0,16
PP	<b>AL (n=196)</b>	<b>ASAQ (n=198)</b>	<b>DHAP (n=100)</b>	
	<b>% [95% CI]</b>	<b>% [95% CI]</b>	<b>% [95% CI]</b>	
	4/196 (2,1%)	1/198 (0,5%)	1/100 (1%)	
ECT	1/196 (0,5%)	00	00	
EPT	191/196 (97,4%) [84,1 – 99,9]	197/198 (99,5 %) [86,1 - 99,9]	99/100 (99%) [80,5 - 99,9]	0,21

NA : Non applicable, ECT : Echec Clinique Tardif, EPT : Echec Parasitologique Tardif, RCPA : Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate

#### - Analyse après correction PCR

Après correction par PCR, l'analyse de l'efficacité en ITT a montré une RCPA de 98,5% dans le groupe AL et de 97,1% dans le groupe DHAP. Dans le groupe traité avec ASAQ, les résultats ont montré une RCPA de 99,5%.

En PP, l'efficacité thérapeutique était de 99,5% dans le bras AL et de 100% dans les bras ASAQ et DHAP après correction PCR. Un cas d'échec parasitologique tardif a été noté dans le groupe AL. (Tableau 5)

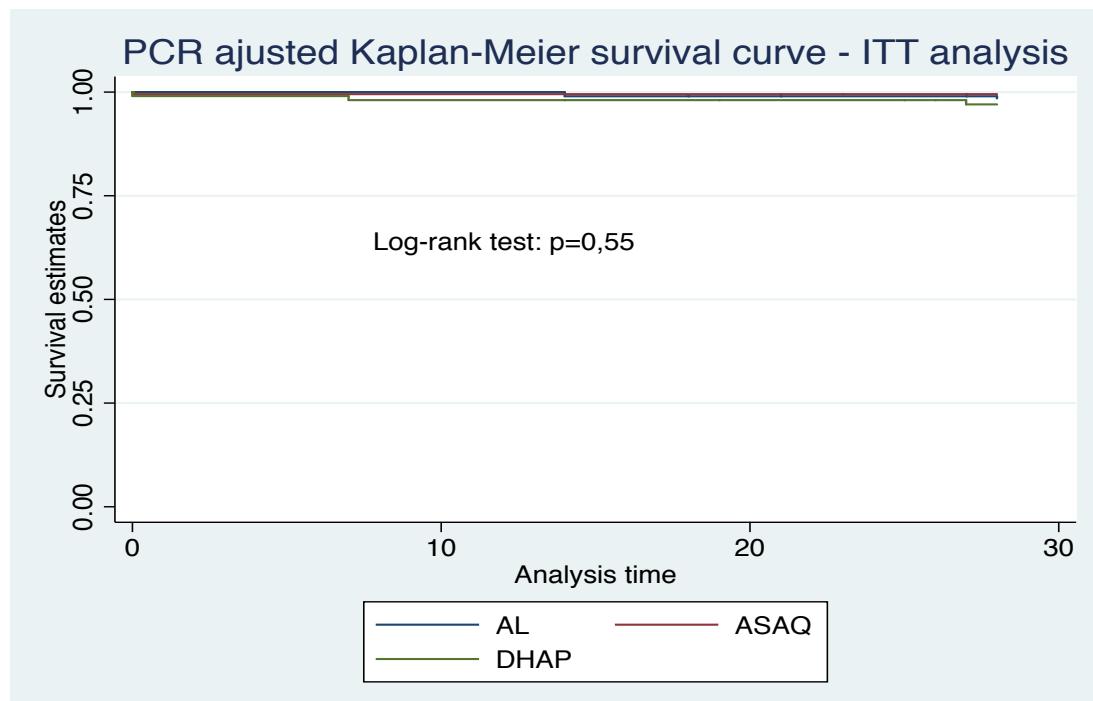
**Tableau VII : Efficacité thérapeutique à J28 en ITT et PP après correction PCR**

ITT	Avant correction PCR			P value
	AL (n=198)	ASAQ (n=199)	DHAP (n=103)	
	% [95% CI]	% [95% CI]	% [95% CI]	
NA	2/198 (1,01%)	1/199 (0,5%)	3/103 (2,9%)	
EPT	1/198 (0,5%)	00	00	
RCPA	195/198 (98,5%) [85,1 - 99,9]	198/199 (99,5 %) [86,1 - 99,9]	100/103 (97,1%) [78,9 - 99,9]	0,29
PP	AL (n=196)	ASAQ (n=198)	DHAP (n=100)	
	% [95% CI]	% [95% CI]	% [95% CI]	
	1/196 (0,5%)	00	00	
EPT	195/196 (99,5%) [86 - 99,9]	198/198 (100%) [86,5 - 99,9]	100/100 (100%) [81,3 - 99,9]	0,46

NA : Non applicable, ECT : Echec Clinique Tardif, EPT : Echec Parasitologique Tardif, RCPA : Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate

### b. Analyse de l'efficacité par la méthode Kaplan Meier

L'analyse de l'efficacité après correction PCR par la méthode de Kaplan Meier n'a pas montré de différence entre les trois groupes de traitement avec un test de log-rank non significatif ( $p=0,55$ ).



## **Figure 6 : Analyse de l'efficacité par la méthode Kaplan Meier**

### **3.2. Critères de jugement secondaires**

#### **a. Efficacité thérapeutique à J35**

Parmi les 500 patients inclus dans l'étude, 456 (175 dans le bras AL, 182 dans le bras ASAQ et 99 dans le bras DHAP) ont été suivi jusqu'à J35 soit un pourcentage de 91,2%. Avant correction PCR, l'efficacité à J35 était de 98% dans les groupes ASAQ et DHAP et de 93,7% dans le groupe AL ( $p=0,01$ ). 5 cas d'échecs cliniques tardifs ont été noté dans le bras AL contre 1 dans le bras ASAQ. L'échec parasitologique tardif a été observé dans 3,4% des patients du groupe AL. Après correction PCR l'efficacité thérapeutique de la combinaison AL était de 95,4%. Pour les groupes ASAQ et DHAP, elle tournait au tour de 98%. Toutefois, la différence n'était pas significative ( $p=0,12$ ). 4 cas d'échecs cliniques tardifs et 4 cas d'échecs parasitologiques tardifs ont été notés dans le groupe AL contre 1 cas d'ECT et 2 cas d'EPT dans le groupe ASAQ après correction PCR (Tableau 6).

Dans le bras DHAP, un seul cas d'EPT a été noté avant et après correction PCR.

**Tableau VIII : Efficacité thérapeutique à J35 avant et après correction PCR**

Avant correction PCR (J35)				
	AL (n=175)	ASAQ (n=182)	DHAP (n=99)	P value
	% [95% CI]	% [95% CI]	% [95% CI]	
ECT	5/175 (2,8%)	1/182 (0,5%)	0/99	
EPT	6/175 (3,4%)	2/182 (1,1%)	1/99 (1,01%)	
RCPA	164 /175 (93,7%) [79,9 – 99,9]	179 /182 (98,3%) [84,5 – 99,9]	98/99 (98,9%) [80,4 – 99,9]	0,017
Après correction PCR (J35)				
	AL (n=175)	ASAQ (n=182)	DHAP (n=99)	
	% [95% CI]	% [95% CI]	% [95% CI]	
ECT	4/175 (2,4%)	1/182 (0,5%)	0/99	
EPT	4/175 (2,3%)	2/182 (1,1%)	1/99 (1,01%)	
RCPA	167 /175 (95,4%) [81,5 – 99,9]	179 /182 (98,3%) [84,5 – 99,9]	98/99 (98,9%) [80,3 – 99,9]	0,12

*ECT : Echec Clinique Tardif, EPT : Echec Parasitologique Tardif, RCPA : Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate*

### b. Efficacité thérapeutique à J42

83,6% des patients soit 418 (149 dans le bras AL, 171 dans le bras ASAQ et 98 dans le bras DHAP) ont bénéficié d'un suivi jusqu'à J42. L'efficacité thérapeutique était de 97,9% dans le bras AL. Dans les groupes ASAQ et DHAP, elle était de 98,8% et 98,9% respectivement ( $p=0,75$ ). Un cas d'ECT était retrouvé dans le groupe ASAQ. L'EPT a été noté chez 3 patients du groupe AL et 1 patient des groupes ASAQ et DHAP. Après correction PCR, la RCPA était de 100% dans les groupes AL et DHAP contre 98,8% dans le groupe ASAQ mais sans différence significative ( $p=0,23$ ). (Tableau 7)

**Tableau IX : Efficacité thérapeutique à J42 avant et après correction PCR**

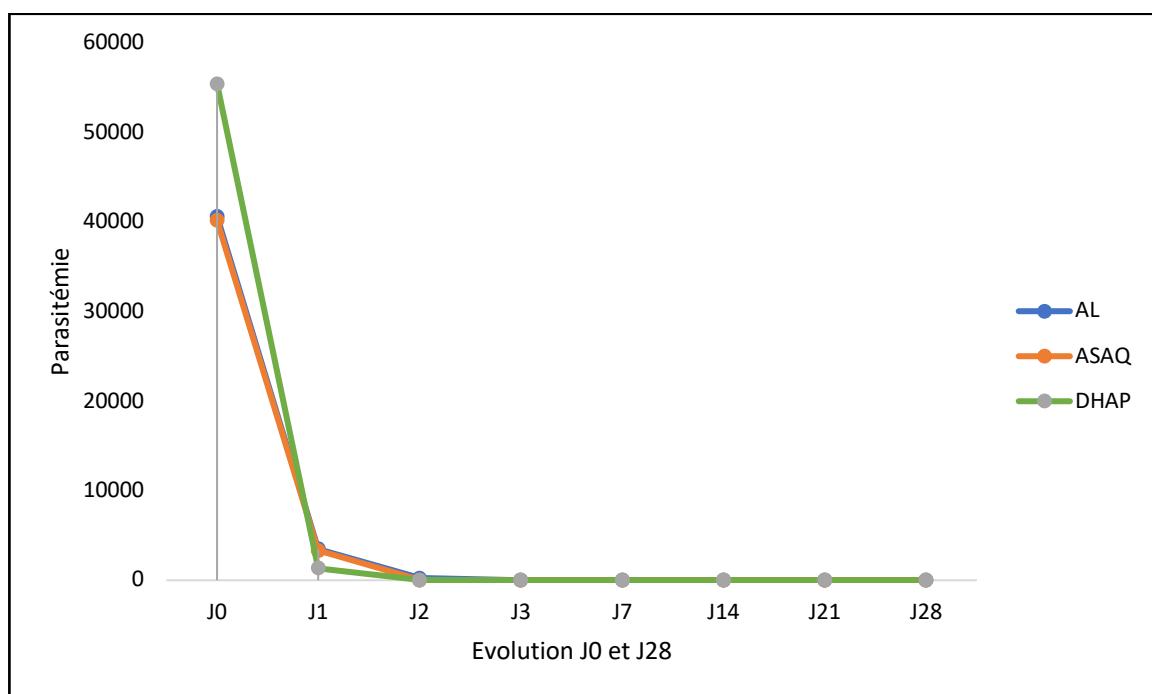
Avant correction PCR (J42)				
	AL (n=149) % [95% CI]	ASAQ (n=171) % [95% CI]	DHAP (n=98) % [95% CI]	P value
ECT	00	1/171 (0,6%)	00	
EPT	3/149 (2,01%)	1/171 (0,6%)	1/98 (1,02%)	
RCPA	146/149 (97,9%) [82,7 – 99,9]	169 /171 (98,8%) [84,5 – 99,9]	97/98 (98,9%) [80,4 – 99,9]	0,75
Après correction PCR (J42)				
	AL (n=149) % [95% CI]	ASAQ (n=171) % [95% CI]	DHAP (n=98) % [95% CI]	
ECT	00	1/171 (0,6%)	00	
EPT	00	1/171 (0,6%)	00	
RCPA	149 /149 (100%) [84,5 – 99,9]	169 /171 (98,8%) [84,5 – 99,9]	98/98 (100%) [81,2 – 99,9]	0,23

ECT : Echec Clinique Tardif, EPT : Echec Parasitologique Tardif, RCPA : Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate

### c. Clairance parasitaire

La parasitémie moyenne à l'inclusion était de 40653,3 trophozoïte/ $\mu$ l dans le groupe AL et de 40176,3 trophozoïte/ $\mu$ l dans le groupe ASAQ et 55456,3 trophozoïte/ $\mu$ l dans le groupe DHAP. A J1 après la première dose de médicament, cette parasitémie était 3500,8 trophozoïte/ $\mu$ l, 3301,6 trophozoïte/ $\mu$ l et 1346,3 trophozoïte/ $\mu$ l respectivement dans les groupes AL, ASAQ et DHAP. Le pourcentage de sujets avec parasites était de 70,2%, 68,8% 56,3% respectivement dans les groupes AL, ASAQ et DHAP à J1. A J2, cette parasitémie était de 252,1 trophozoïte/ $\mu$ l, dans le groupe AL, 16,3 trophozoïte/ $\mu$ l dans le groupe ASAQ et 21 trophozoïte/ $\mu$ l dans le groupe DHAP. La proportion de sujets avec parasites était de 6,6%, 5,5% et 5,8% respectivement dans les trois groupes.

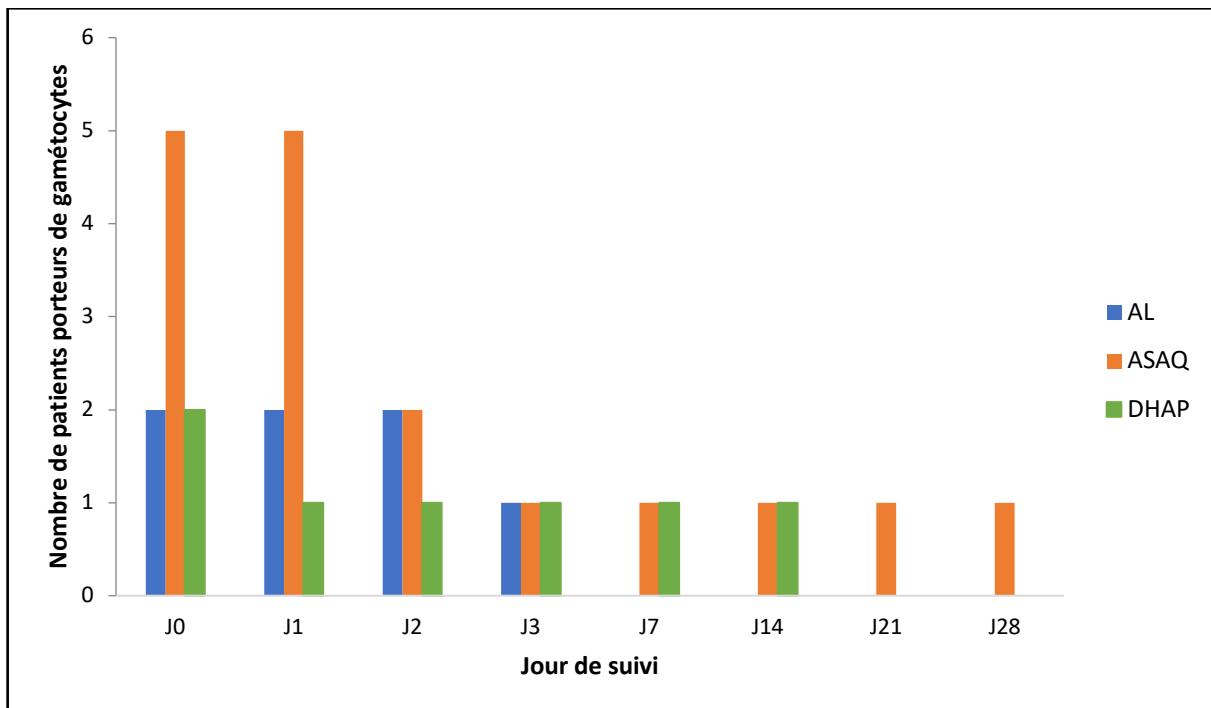
La clairance parasitaire a été obtenue à J3 dans les trois groupes de traitement.



**Figure 7 : Evolution de la clairance parasitaire entre J0 à J28**

#### d. Clairance gamétocytaire

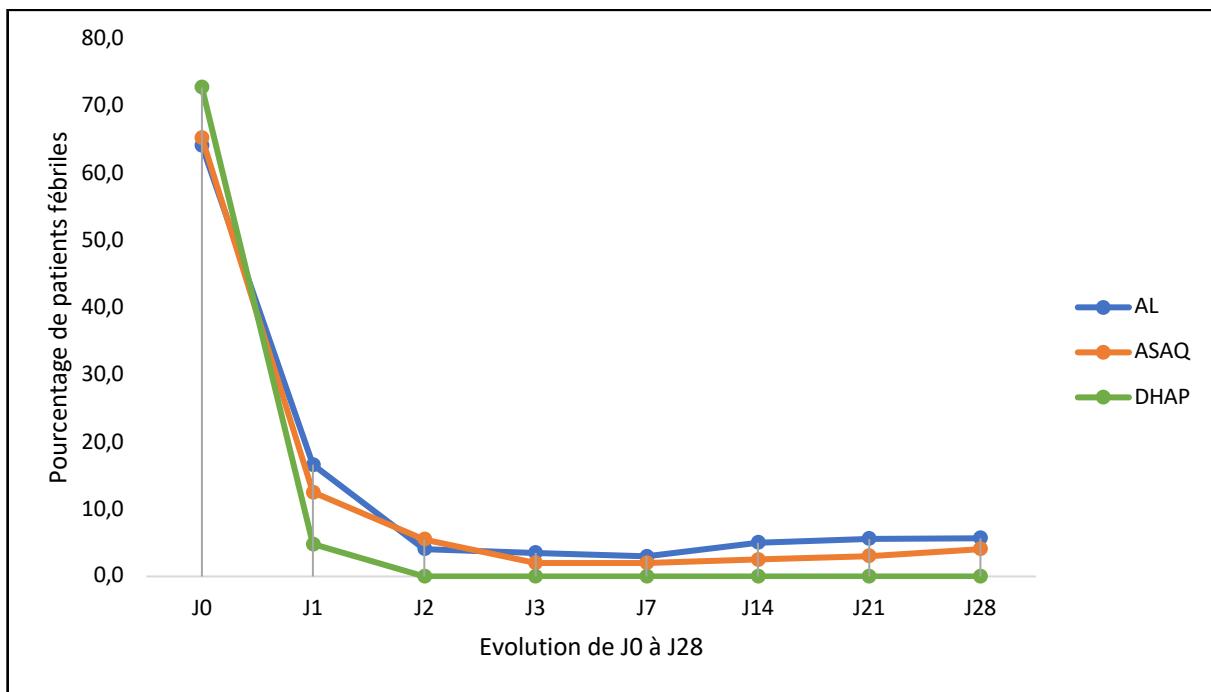
A l'inclusion, 9 patients étaient porteurs de gamétozytes (2 dans le groupe AL, 5 dans le groupe ASAQ et 2 dans le groupe DHAP). La clairance gamétocytaire a été obtenue à J7 dans le groupe AL et à J21 dans le groupe DHAP. Un patient du groupe ASAQ était porteur de gamétozytes jusqu'à la fin du suivi.



**Figure 8 : Evolution de la clairance gamétocytaire de J0 à J28**

### e. Clairance thermique

A l'inclusion, la proportion de patients fébriles était de 64,1% dans le groupe AL, 65,3% dans le groupe ASAQ et 72,8% dans le groupe DHAP avec des températures moyennes respectives de 37,8°C et 37,9°C dans les deux derniers groupes. A J1 après première prise de médicament, le pourcentage de patients fébriles est passé de 16,6%, 12,5% et 4,8% dans les groupes AL, ASAQ et DHAP. La clairance thermique a été obtenue à J2 chez les patients traités avec la DHAP. Par contre, dans les groupes AL et ASAQ certains patients sont restés fébriles jusqu'à la fin du suivi. Le pourcentage de patients avec fièvre à J21 était de 5,6% dans le groupe AL (dont 3 échecs thérapeutiques) et de 3% dans le groupe ASAQ. A J28, la proportion de patients avec fièvre était de 5,7% dans le groupe AL et de 4,1% dans le groupe ASAQ.



**Figure 9 : Evolution du pourcentage de patients fébriles de J0 à J28**

### **f. Tolérance clinique**

L'évaluation de la tolérance clinique a montré que les trois combinaisons sont bien tolérées avec des profils similaires. Aucun événements indésirables graves nécessitant un arrêt de traitement n'a été retrouvé. Les effets indésirables observés à J1 étaient mineurs et dominés principalement par les nausées, les vertiges, les douleurs abdominales. Les nausées étaient plus observées chez les patients traités avec la DHAP ( $p<0,05$ ). Par contre, les vertiges et douleurs abdominales étaient plus notés chez les patients traités avec la combinaison ASAQ. Toutefois la différence n'était pas significative ( $p>0,05$ ). Les autres effets indésirables mineurs étaient représentés par la diarrhée, les vomissements et le prurit (Tableau 7)

Aucun autre événement indésirable n'était survenu en cours de suivi.

**Tableau X: Tolérance clinique des combinaisons AL, ASAQ et DHAP**

	<b>AL (n=198)</b>	<b>ASAQ (n=199)</b>	<b>DHAP (n=1013)</b>	<b>P value</b>
<b>Nausées (% , 95% CI)</b>	87/198 (43,9%) (35,2 – 54,2)	93/199 (46,7%) (37,7 – 57,2)	79/103 (76,7%) (60,7 – 95,5)	< 10 <sup>-3</sup>
<b>Vertiges (% , 95% CI)</b>	13/198 (6,5%) (3,5 – 11,2)	14/199 (7,04%) (3,8 – 11,8)	6/103 (5,8%) (2,1 – 12,7)	0,92
<b>Douleurs abdominales (% , 95% CI)</b>	23/198 (11,6%) (7,4 – 17,4)	30/199 (15%) (10,2 – 21,5)	13/103 (12,6%) (6,7 – 21,6)	0,58
<b>Diarrhée (% , 95% CI)</b>	00 (0,1 – 2,8)	1/199 (0,5%) (0,3 – 4,4)	00	0,47
<b>Vomissements (% , 95% CI)</b>	1/198 (0,5%) (0,1 – 2,8)	3/199 (1,5%) (0,3 – 4,4)	00	0,08
<b>Prurit (% , 95% CI)</b>	4/198 (2,02%) (0,5 – 5,2)	3/199 (1,5%) (0,3 – 4,4)	00	0,36

### **g. Variation du taux d'hémoglobine entre J0 et J28**

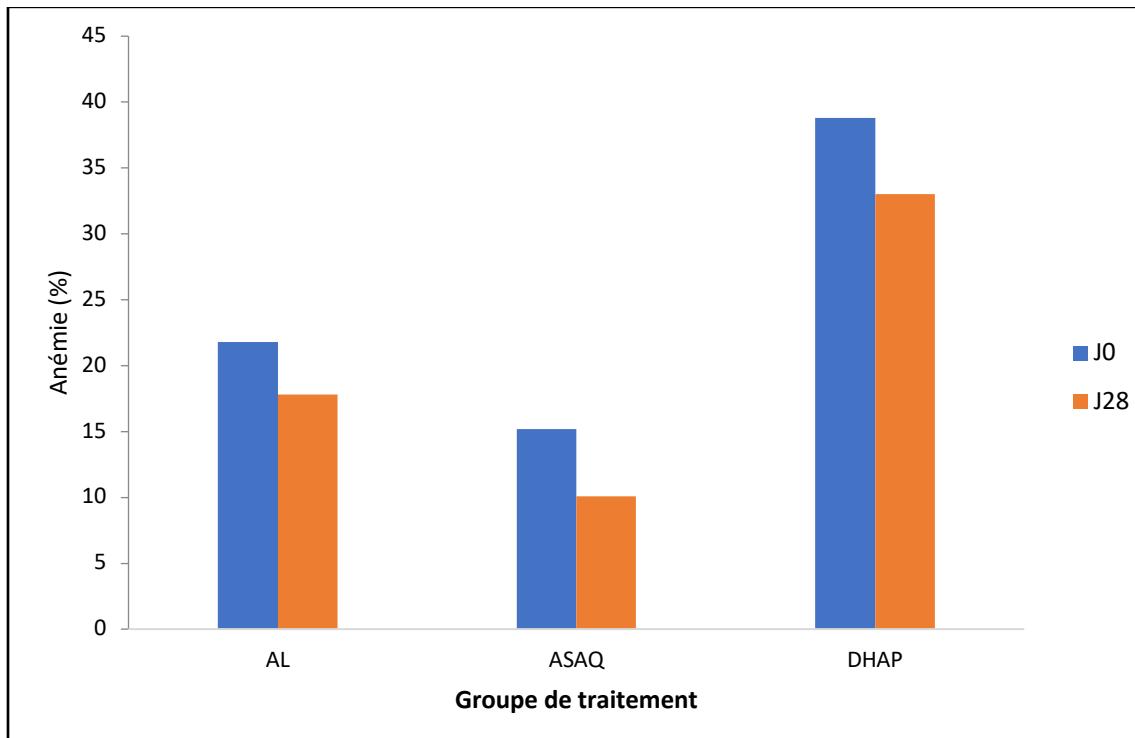
A l'inclusion, le taux d'hémoglobine était de  $11,6 \pm 1,8$  g/dl contre  $11,9 \pm 4,3$  g/dl à J28. Globalement le taux moyen d'hémoglobine a augmenté entre l'inclusion et J28 de 0,4 g/dl. En fonction du traitement, une variation non significative a été notée entre les différents groupes de traitements. Dans les groupes AL et ASAQ, le taux d'hémoglobine a augmenté respectivement de 0,2 g/dl et 0,1 g/dl entre J0 et J28.

L'augmentation du taux d'hémoglobine entre J0 et J28 était plus importante dans le groupe DHAP (1,2 g/dl) (Tableau 9).

La prévalence de l'anémie (taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl) était plus élevée à l'inclusion comparée à J28 (Figure 5).

**Tableau XI : Variation du taux d'hémoglobine entre J0 et J28**

	Moyenne J0	Moyenne J28	Différence J0 et J28	p value
<b>Total</b>	11,6±1,8	11,9±4,3	-0,3	0,05
<b>AL</b>	11,6±1,6	11,8±1,3	-0,2	0,05
<b>ASAQ</b>	11,7±1,9	11,8±1,3	-0,1	0,36
<b>DHAP</b>	11,2±1,7	12,4±8,7	-1,2	0,17



**Figure 10 : Prévalence de l'anémie entre J0 et J28**

## **VI. DISCUSSION**

Les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine constituent un principal outil dans la prise en charge des cas de paludisme simple. L'utilisation des CTA a permis de réduire la morbi-mortalité liée au paludisme.

Au Sénégal, la mise à l'échelle au niveau national des CTA a contribué à une réduction du fardeau du paludisme, poussant ainsi le programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) à s'orienter vers la pré-élimination du paludisme dans certaines zones.

Dans l'optique de préserver ces CTA qui constituent une arme capitale dans la lutte contre le paludisme, une surveillance régulière s'avère nécessaire. C'est ainsi que le PNLP en collaboration avec le laboratoire de Parasitologie de l'UCAD ont mené cette étude surveillance des combinaisons Artemether-Lumefantrine (AL), Artesunate-Amodiaquine (ASAQ) et Dihydroartemisinin-Piperaquine (DHAP) utilisées dans la prise en charge du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

Cette étude a été réalisée dans les régions de Diourbel et de Kolda (Vélingara) et concerné un effectif de 500 patients (198 dans le bras AL, 199 dans le bras ASAQ et 103 dans le bras DHAP).

### **Inclusion**

A l'inclusion, les trois groupes étaient comparables en ce qui concerne les caractéristiques socio-démographiques, cliniques et biologiques. Parmi 200 patients inclus, le critère de jugement principal (RCPA à J28) a pu être apprécié chez 494 patients (98,8%).

### **Efficacité thérapeutique**

#### **- Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA)**

Les résultats de cette étude ont montré une bonne efficacité thérapeutique des trois médicaments. En ITT la réponse clinique et parasitologique adéquate était de 96,5% dans le bras AL et de 96,1% dans le bras DHAP. Dans le bras ASAQ, elle était de 98,9%. En per protocole, la RCPA était de 97,4% dans le groupe AL. Par contre dans les groupes ASAQ et DHAP, la RCPA était de 99%.

Des résultats similaires ont été trouvés par d'autres auteurs.

Au Sénégal, une étude menée par *Sylla et al* entre 2011 et 2012 sur l'efficacité des combinaisons thérapeutiques à base des dérivés d'artémisinine avait montré une RCPA après correction PCR à J28 de 99,41% chez les patients ayant pris la combinaison Artésunate-Amodiaquine (ASAQ) et une RCPA de 100% chez ceux ayant pris la combinaison Artéméther-Luméfantrine (AL) [28]. Sow et al en 2010 lors d'une réalisée au niveau de la région de Dakar avaient montré une efficacité thérapeutique de 98,4 %, 98,3 % et 100 % respectivement pour les groupes AL, ASAQ et DHAPQ [29].

Lors d'une une étude multicentrique (au Cameroun, en Côte-d'Ivoire et au Sénégal) en 2008, *Faye et al* avaient trouvé une efficacité thérapeutique après correction PCR à J28 de 98,7% pour ASAQ et 96,9% pour AL [30].

En évaluant les combinaisons AL et ASAQ dans la région de Kaolack entre 2007 et 2009, *Ndiaye et al* avaient rapporté une RCPA après correction PCR à J28 de 98,9% pour ASAQ et de 96,7% pour AL [31].

Lors d'une étude multi-site réalisée dans les régions de Dakar, Saint Louis, Kaolack et Kolda entre 2002 et 2003, *Faye et al*, ont noté une efficacité à J28 de 100% pour l'association Artésunate-Amodiaquine contre 96,4% pour la combinaison Artéméther-Luméfantrine [27].

D'autres études réalisées dans la sous-région ont montré des résultats superposables à ceux de notre étude. C'est ainsi qu'au Burkina Faso, *Tinto et al* lors d'une étude opérationnelle évaluant l'efficacité des combinaisons Artésunate-Amodiaquine et Artéméther-Luméfantrine ont obtenu une réponse clinique et parasitologique adéquate ajustée de 89,7% pour ASAQ et de 89,8% pour AL [32].

*Touré et al* en Côte d'Ivoire en 2005, ont montré une RCPA de 96,8 % et 99% respectivement ASAQ et AL. Cependant, la durée de suivi était de 42 jours [33].

Toujours en Côte d'Ivoire *Yavo and al* entre Novembre 2006 et Mai 2008 lors d'une étude multicentrique ont obtenu une efficacité thérapeutique de 99,5% pour la combinaison DHAPQ [34].

Au Nigeria *Abuaku et al*, lors d'une étude conduite entre 2013 et 2014 évaluant l'efficacité des associations ASAQ et AL ont trouvé une efficacité de 100% pour la combinaison ASAQ et de 97,6% pour la combinaison AL [35].

*NDounga and al* en 2005 Congo Brazaville, ont obtenu une Efficacité de 94.4% pour la combinaison ASAQ lors d'une étude chez des enfants [36].

*Van Der Broek et al* en 2006 en République démocratique du Congo en étudiant l'efficacité des associations Artésunate-Amodiaquine, Artésunate-Sulfadoxine-Pyriméthamine et Artéméther-Luméfantrine avaient obtenu des taux de réponse clinique et parasitologique à J28 de 98,5% pour ASAQ, de 90,1% pour AS-SP et 100% pour AL [37]. D'autres études réalisées au Burundi, en Ouganda et en Tanzanie ont montré une bonne réponse thérapeutique des combinaisons Artesunate-Amodiaquine et Artéméther-Luméfantrine dans la prise en charge du paludisme simple [38-40].

En Tanzanie *Kakolwa et al* entre 2011 et 2015 lors d'une étude évaluant l'efficacité et la tolérance des CTA ont montré une réponse thérapeutique de 100% chez les patients traités avec la combinaison DHAPQ [41].

D'autres études ont montré une bonne efficacité de la combinaison Dihydro-artemisine Piperaquine dans le traitement du paludisme simple [42-44].

#### **- Clairance parasitaire, gamétocytaire et thermique**

Les trois médicaments de l'étude ont eu une action rapide sur la clairance parasitaire qui a été obtenue à J3. Ces résultats sont superposables à ceux d'autres étude réalisée au Sénégal qui avaient obtenu une clairance parasitaire à J3 pour AL, ASAQ et DHAPQ [28-31].

La clairance gamétocytaire a été obtenue à J7 dans le groupe AL et à J21 dans le groupe DHAP. Un patient du groupe ASAQ était porteur de gamétoctyes jusqu'à la fin du suivi. Ceci a été démontré par Sow et al qui en cours de suivi ont obtenu une clairance à J14 dans le bras AL, à J21 dans le bras DHAPQ et avant J28 dans le bras ASAQ [28-31].

La clairance thermique a été obtenue à J2 chez les patients traités avec la DHAP. Par contre, dans les groupes AL et ASAQ certains patients sont restés fébriles jusqu'à la fin du suivi. Ces résultats sont différents de ceux trouvés par Sylla et al qui ont obtenu

une clairance thermique à J2 dans les groupes AL, ASAQ et DHAPQ [27]. Sow et al avait obtenu une clairance thermique à J3 dans les trois groupes de traitement (AL, ASAQ et DHAPQ) [29].

Les résultats de notre étude ont permis de montrer que les trois combinaisons thérapeutiques (AL, ASAQ et DHAPQ) utilisés demeurent efficaces et entraînent une disparition rapide des parasites et de la fièvre après leur administration même si un allongement du temps de clairance thermique est noté chez certains patients. Ceci pouvant s'expliquer le fait qu'il y a des patients qui ont présenté des échecs thérapeutiques en cours de suivi.

#### - Tolérance clinique et biologique

La tolérance des combinaisons ASAQ, AL et DHAPQ a été démontrée auparavant par d'autres études notamment au Sénégal. C'est ainsi que Sylla et *al* et Faye et *al* ont rapporté des résultats similaires avec la survenue d'événements mineurs tels que des vomissements, douleurs abdominales, prurits, étourdissements, anorexie, asthénie et diarrhée [28, 30].

*Adjei et al* en 2008 avaient aussi montré une bonne tolérance de l'association Artesunate-Amodiaquine chez les enfants avec seulement la survenue d'événements indésirables mineurs tels que prurit, nausées, vomissements, vertiges, asthénie [45].

D'autres auteurs (*Martensson et al* en Tanzanie, *Falade et al* au Nigéria et *Meremikwu et al* au Nigéria ont montré que les deux associations étaient très bien tolérées [46-48]. Sur le plan biologique, une normalisation du taux d'hémoglobine a été observée. Des résultats similaires ont été obtenus par Sow et al [29].

Les résultats de cette étude nous ont permis de montrer la bonne tolérance des combinaisons Artesunate-Amodiaquine (ASAQ), Artéméther-Luméfantrine (AL) et Dihydroartémisinin-Piperaquine dans la prise en charge du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*.

## **VII. RECOMMANDATIONS**

L'analyse des résultats de notre étude, nous a poussé à formuler quelques recommandations qui pourront contribuer à lutter contre le paludisme et ses complications et qui permettront d'éviter l'émergence de résistance aux dérivés de l'artémisinine. Ces recommandations s'adressent au Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP)/ Ministère de la Santé, aux districts sanitaires de Diourbel et de Vélingara et aux populations de Diourbel et Vélingara

### **Programme National de Lutte contre le Paludisme / Ministère de la Santé**

- continuer à surveiller de manière régulière les CTA afin de prévenir l'apparition de résistance aux dérivés de l'artémisinine;
- mettre en place d'autres sites de surveillance sentinelles afin d'avoir une cartographie de l'efficacité au niveau national ;
- renforcer la collaboration avec les chercheurs dans le but d'impliquer les instituts de recherche dans les activités de surveillance des CTA ;
- renforcer la direction de la pharmacie et du médicament en vue de mieux contrôler de la qualité des médicaments qui sont mis sur le marché.
- renforcer le système national de pharmacovigilance en vue de la détection et notification des événements indésirables.

### **Aux districts sanitaires de Diourbel et Vélingara**

- assurer la disponibilité des intrants pour le diagnostic et la prise en charge du paludisme ;
- sensibiliser les prestataires sur le respect de l'ordinogramme et des directives de prise en charge du paludisme,
- renforcer les activités de supervision au niveau des points de prestations sanitaires (PPS) ;
- organiser des séances de sensibilisation au niveau communautaire sur le paludisme et ses complications.

## **Aux populations de Diourbel et Vélingara**

- Inciter les populations à se rendre dans les structures sanitaires pour pouvoir bénéficier d'une prise en charge rapide et efficace en cas fièvre ;
- Respecter les mesures de prévention : Moustiquaires imprégnées d'insecticides, le traitement préventif intermittent chez la femme enceinte et chez les enfants.

## CONCLUSION

La prise en charge correcte des cas de paludisme simple par les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine est une composante essentielle de la lutte contre le paludisme. Les CTA ont permis de réduire fortement la morbi-mortalité liée au paludisme.

Les résultats de cette étude a permis de montrer que malgré la forte utilisation des CTA à l'échelle nationale et la baisse de sensibilité des CTA notée en Asie, les combinaisons Artemether – Lumefantrine (AL), Artesunate-Amodiaquine (ASAQ) et Dihydroartemisinin-Piperaquine (DHAPQ) restent toujours efficace et bien tolérées dans la prise en charge du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* au Sénégal.

L'efficacité thérapeutique était de 99,5% dans le bras AL et de 100% dans les bras ASAQ et DHAP après correction PCR. Un cas d'échec parasitologique tardif a été noté dans le groupe.

La clairance parasitaire a été obtenue à J3 dans les trois groupes de traitement. La clairance thermique a été obtenue à J2 chez les patients traités avec la DHAP. Par contre, dans les groupes AL et ASAQ certains patients sont restés fébriles jusqu'à la fin du suivi.

La tolérance clinique des trois combinaisons a été bonne avec des profils similaires.

Au vu de ces résultats, il est important de continuer à surveiller de manière régulière les CTA afin de prévenir l'apparition de résistance aux dérivés de l'artémisinine.

En perspective, la recherche de mutations du gène Kelch 13 qui signe une résistance à l'artémisinine devra être inclue dans les prochaines études de surveillance des CTA au Sénégal.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **World Health Organization:** World malaria report 2019. ISBN 978-92-4-156572-1 (<https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2019/World-Malaria-Report-2019-briefing-kit-eng.pdf?ua=1>)
2. **World Health Organization, UNICEF :** Integrated Community Case Management (iCCM), June 2012. ([https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/statement\\_child\\_services\\_access\\_whounicef.pdf?ua=1](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/statement_child_services_access_whounicef.pdf?ua=1) )
3. **World Health Organization.** Global malaria control and elimination. Technical Consultation Report. Geneva, World Health Organization 2008 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43903/9789241596756\\_eng.pdf;jsessionid=DC71A348E6CF6AC7EAF9A4A98F0E3755?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43903/9789241596756_eng.pdf;jsessionid=DC71A348E6CF6AC7EAF9A4A98F0E3755?sequence=1) )
4. **World Health Organization.** Malaria elimination: A field manual for low and moderate endemic countries. Geneva, Global Malaria Programme 2007 (NLM classification: WC 765)
5. **World Health Organization.** WHO Policy recommendation On Intermittent Preventive Treatment during infancy with sulphadoxine-pyrimethamine (SP-IPTi) for Plasmodium falciparum malaria control in Africa March 2010. ([https://www.who.int/malaria/news/WHO\\_policy\\_recommendation\\_IPTi\\_032010.pdf?ua=1](https://www.who.int/malaria/news/WHO_policy_recommendation_IPTi_032010.pdf?ua=1) )
6. **Programme Nationale de Lutte contre le Paludisme.** Plan stratégique national de lutte contre le paludisme au Sénégal 2016-2020. (<http://www.pnlp.sn/document-strategique.html> )
7. **Thiam S, Ndiaye JL, Diallo I, Gatonga P, Fall FB, Diallo NE, et al.** Safety monitoring of artemisinin combination therapy through a national pharmacovigilance system in an endemic malaria setting. Malaria journal. 2013 Dec 1;12(1):54.
8. **World Health Organization:** *Guidelines for the treatment of malaria.* Second edition. WHO Press, Geneva; 2010.

- 9.** Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, Tarning J, et al. Artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria. *New England Journal of Medicine*. 2009 Jul 30;361(5):455-67
- 10. World Health Organization:** Global Malaria Programme: Update on artemisinin resistance - April 2012
- 11. Desai M, Kuile F., Nosten F, McGready R, Asamoah K, Brabin B.** Epidemiology and burden of malaria pregnancy. *Lancet Infect Dis*, 2007; 7:93-104
- 12. World Health Organization:** *Antimalarial drug combination therapy: Report of a WHO Technical Consultation*. WHO Press: Geneva; 2001.
- 13. Organisation mondiale de la santé. Guide pratique pour la prise en charge du paludisme grave, 3eme Ed 5 (2013)**  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87012/1/9789242548525\\_fre.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87012/1/9789242548525_fre.pdf?ua=1)
- 14. Greenwood B.** The use of anti-malarial drugs to prevent malaria in the population of malaria endemic areas. *Am J Trop Med Hyg*. 2004; 70(1):1-7
- 15. Organisation mondiale de la santé.** Recommandation de politique générale de l'OMS : Chimioprévention du paludisme saisonnier pour lutter contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* en zone de forte transmission saisonnière dans la sous-région du Sahel en Afrique. Mars 2012.  
[http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who\\_smc\\_policy\\_recommendation/fr](http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_smc_policy_recommendation/fr)
- 16. Cissé B, Sokhna C, Boulanger D, Milet J, Bâ E.H, Richardson K et al.** Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine pyrimethamine for prevention of malaria in Senegalese children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2006; 367: 659–67
- 17. Tine RC, Faye B, Ndour CT, Ndiaye JL, Ndiaye M, Bassene C, et al:** Impact of combining intermittent preventive treatment with home management of malaria in children less than 10 years in a rural area of Senegal: a cluster randomized trial. *Malar J* 2011, 10:358.

- 18. Schellenberg S, Menendez C, Aponte J, Kahigwa E, Tanner M, Mshinda et al.** Intermittent preventive antimalarial treatment for Tanzanian infants: follow-up to age 2 years of a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1481–83
- 19. World Health Organization:** World malaria report 2013. [http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2013/en/](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/en/)
- 20. Programme Nationale de Lutte contre le Paludisme.** Rapport Annuel d'activités PNLP 2009. <http://www.pnlp.sn/rapport.html>
- 21. Djogbénou, L.** Vector control methods against malaria and vector resistance to insecticides in Africa. *Med trop* 2009, 69.2: 160-164.
- 22. World Health Organization.** Indoor residual spraying: use of indoor residual spraying for scaling up global malaria control and elimination: WHO position statement. World Health Organization; 2006  
([http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_HTM\\_MAL\\_2006.1112\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_MAL_2006.1112_eng.pdf))
- 23. Organisation mondiale de la santé.** L'initiative T3: (Tester, Traiter, Tracer). Améliorer l'accès au diagnostic et au traitement du paludisme et intensifier la surveillance épidémiologique, 2012.  
([http://www.who.int/malaria/areas/test\\_treat\\_track/fr/](http://www.who.int/malaria/areas/test_treat_track/fr/))
- 24. Baudon D, Carnevale P, Robert V.** Méthodologie d'évaluation du paludisme en zone d'endémie : aspects actuels. Bull.liais.doc-OCEAC ; 97 Octobre 1991
- 25. World Health Organization.** Evaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques pour le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*. *WHO/HTM/RBM/2003.50*
- 26. Zhong Baoliang.** How to calculate sample size in randomized controlled trial?  
*Journal of thoracic disease* , 2009 ; 1.1: 51.
- 27. Faye B, NDiaye J.L, Dieng Y, Faye O, Gaye O:** Efficacy and tolerability of four antimalarial combinations in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal. *Malar J* 2006, 6:80.)

- 28. Sylla K, Abiola A, Tine RC, Faye B, Sow D, Ndiaye JL et al.** Monitoring the efficacy and safety of three artemisinin based-combinations therapies in Senegal: results from two years surveillance. *BioMedCentral*. 2013; 13:598.
- 29. Sow D, Ndiaye JL, Sylla K, Ba MS, Tine RC, Faye B, et al.** Évaluation de l'efficacité et de la tolérance des combinaisons artésunate-amodiaquine, dihydroartémisinine-pipéraquine et artéméther-luméfantrine pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué au Sénégal. *Médecine et Santé Tropicales*. 2016 Jan 1;26(1):45-50.
- 30. Faye B, Kuétér T, Barro CPK, Tine RC, Nkoa T, Ndiaye JL et al.** Multicentre study evaluating the non-inferiority of the new paediatric formulation of artesunate/amodiaquine versus artemether/lumefantrine for the management of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in children in Cameroon, Ivory Coast and Senegal. *Malar J*. 2012 ; 11(1):433.
- 31. Ndiaye JL, Faye B, Gueye A, Tine R, Ndiaye D, Tchania C et al.** Repeated treatment of recurrent uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal with fixed-dose artesunate plus amodiaquine versus fixed-dose artemether plus lumefantrine: a randomized, open-label trial. *Malar J*. 2011 ; 10(237) :1475-2875.
- 32. Tinto H, Diallo S, Zongo I, Guiraud I, Valea I, Kazienga A, Kpoda H, et al.** Effectiveness of artesunate-amodiaquine vs. artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Nanoro, Burkina Faso: a non-inferiority randomized trial. *Top Med and Inter Health*, 2014 April; Volume 19, Issue 4, p469-475.
- 33. Toure OA, Assi SB, N'guessan LN, Adji GE, Ako AB, Brou MJ, et al.** Open-label, randomized, non-inferiority clinical trial of artesunate-amodiaquine versus artemether-lumefantrine fixed-dose combinations in children and adults with uncomplicated falciparum malaria in Côte d'Ivoire. *Malar J*. 2014; 13:439.
- 34. Yavo W, Faye B, Kuete T, Djohan V, Oga SA, Kassi RR, et al.** Multicentric assessment of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine compared to artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated

*Plasmodium falciparum* malaria in sub-Saharan Africa. *Malaria Journal* 2011, 10:198

- 35. Abuaku B, Duah N, Quaye L, Quashie N, Malm K, Bart-Plange C, et al.**  
Therapeutic efficacy of artesunate-amodiaquine and artemether-lumefantrine combinations in the treatment of uncomplicated malaria in two ecological zones in Ghana. *Malar J*. 2016; 15:6.
- 36. Ndounga M, Mayengue P I, Casimiro PN, Loumouamou D, Basco LK, Ntoumi F and Brasseur P.** Artesunate-amodiaquine efficacy in Congolese children with acute uncomplicated falciparum malaria in Brazzaville. *Malaria Journal* 2013, 12:53
- 37. Van Den Broek I, Kitz C, Sarwatt AI Attas, Libama F, Balasegaram M and Guthmann J P.** Efficacy of three artemisinin combination therapies for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in the Republic of Congo. *Malar J* 2006, 5:113 doi:10.1186/1475-2875-5-113
- 38. Ndayiragije et al.** Efficacité de combinaisons thérapeutiques avec des dérivés de l'artémisinine dans le traitement de l'accès palustre non compliqué au Burundi. *Trop Med Int Health*. 2004, 9(6): 673-679
- 39. Martensson A, Johan Strömberg, Christin Sisowath, Mwinyi I. Mselle, J. Pedro Gil, Scott M. et al.** Efficacy of Artesunate Plus Amodiaquine versus That of Artemether-Lumefantrine for the Treatment of Uncomplicated Childhood Plasmodium falciparum Malaria in Zanzibar, Tanzania. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:10
- 40. Yeka A., Lameyre V., Afizi K., Fredrick M., Lukwago R., Kamya M.R., et al.** Efficacy and safety of fixed-dose artesunate-amodiaquine vs artemether-lumefantrine for repeated treatment of uncomplicated malaria in Ugandan children. *2014 Plos ONE*, 9 (12), art. No. e113311.79–86

- 41. Kakolwa, M.A., Mahende, M.K., Ishengoma, D.S. et al.** Efficacy and safety of artemisinin-based combination therapy, and molecular markers for artemisinin and piperaquine resistance in Mainland Tanzania. *Malar J* 17, 369 (2018)
- 42. Thanh XT , Trung TN, Phong NC, Quang HH, Dai B, Shanks G D, Chavchich M and Edstein MD.** The efficacy and tolerability of artemisinin-piperaquine (Artequick®) versus artesunate amodiaquine (Coarsucam) for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in south-central Vietnam. *Malaria Journal* 2012, 11:217
- 43. Song J, Socheat D, Tan B, Seila S, Xu Y, Ou F, Sokunthea S, et al.** Randomized trials of artemisinin-piperaquine, dihydroartemisinin-piperaquine phosphate and artemether-lumefantrine for the treatment of multi-drug resistant falciparum malaria in Cambodia-Thailand border area. *Malaria Journal* 2011, 10:231
- 44. Gargano N, Ubben D, Tommasini S, Bacchieri A, Corsi M, Bhattacharyya PC, et al.** Therapeutic efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-mefloquine in uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in India. *Malaria Journal* 2012, 11:233
- 45. Adjei G.O, Jorgen AL Kurtzhals, Onike P Rodrigues, Michael Alifrangis, Lotte CG Hoegberg, Kitcher E D et al.** Amodiaquine-artesunate vs artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Ghanaian children: a randomized efficacy and safety trial with one year follow-up. *Malar J* 2008, 7:127 doi:10.1186/1475-2875-7-127
- 46. Martensson A, Johan Strömberg, Christin Sisowath, Mwinyi I. Msellel, J. Pedro Gil, Scott M. et al.** Efficacy of Artesunate Plus Amodiaquine versus That of Artemether-Lumefantrine for the Treatment of Uncomplicated Childhood Plasmodium falciparum Malaria in Zanzibar, Tanzania. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:10

**47.Falade Co, Ogundele AO, Yusuf BO, Adem OG, Ladiposm.** High efficacy of two artemisinin-based combinations (artemether-lumefantrine and artesunate plus amodiaquine) for acute uncomplicated malaria in Ibadan, Nigeria. *Trop Med Int Health.* 2008 May; 13(5):635-43. Epub 2008 Mar 12.

**48.Meremikwu M, Ambrose Alaribe, Regina Ejemotn, Angela Oyo-Ita, John Ekenjoku, Chukwuemeka Nwachukwu et al.** Artemether-lumefantrine versus artesunate plus amodiaquine for treating uncomplicated childhood malaria in Nigeria: randomized controlled trial. *Malar J* 2006, 5:43 doi:10.1186/1475-2875-5-43

## ANNEXES

<b>Logo UCAD</b>	Projet Surveillance ACTs PNLP/UCAD <b>CRF 1 - SCREENING &amp; SELECTION</b>	Screening No: sc3  _____ _____ _____ _____ ____ - ____
----------------------	---	--

<b>:A. INFORMATION GENERALE</b>				
<b>A.1</b>	Pays :	1 - <input type="checkbox"/> SENEGAL		
<b>A.2</b>	DISTRICT	1 - <input type="checkbox"/> DIOURBEL	2 - <input type="checkbox"/> KEDOUGOU	3 - <input type="checkbox"/> VELINGARA
<b>A.3</b>	Poste de Santé	1 - <input type="checkbox"/> Tomboronkoto		2 - <input type="checkbox"/> Sessene
		3 - <input type="checkbox"/> Keur Serigne Mbaye Sarr		4 - <input type="checkbox"/> Koukane
<b>A.4</b>	Visite:	<b>-1. SCREENING</b>		
<b>A.5</b>	Date de visite	_____ _____ _____ _____ _____  (Jour) - (Mois) - (Année)		
<b>A.12.1</b>	Numéro Lame (Lame 1)	sli -  _____ _____ _____ _____ ____ -V ____ .1 (Rouge)		
<b>A.12.2</b>	Numéro Lame (Lame 2)	sli -  _____ _____ _____ _____ ____ -V ____ .2 (Rouge)		

<b>B. DONNEES DEMOGRAPHIQUES</b>																				
<b>B.1</b>	Date de Naissance (DDN):	_____ _____ _____  -  _____ _____ _____  -  _____ _____ _____  (Jour) - (Mois) - (Année)																		
<b>B.2</b>	Age:	_____  Année et  _____  Mois ( <i>si DDN inconnu, mettre, -88</i> )																		
<b>B.3</b>	Sexe:	1 - <input type="checkbox"/> Masculin      0 - <input type="checkbox"/> Féminin																		
<b>B.4</b>	Groupe Ethnique:	<table border="0"> <tr> <td> _____ </td> <td>1 - <input type="checkbox"/> Wolof</td> <td>5 - <input type="checkbox"/> Sarakholé/ Serehule</td> <td></td> </tr> <tr> <td> _____ </td> <td>2 - <input type="checkbox"/> Sérère</td> <td>6 - <input type="checkbox"/> Diola/Jola</td> <td></td> </tr> <tr> <td> _____ </td> <td>3 - <input type="checkbox"/> Peulh/Fula</td> <td>7 - <input type="checkbox"/> Maure</td> <td></td> </tr> <tr> <td> _____ </td> <td>4 - <input type="checkbox"/> Bambara</td> <td>8 - <input type="checkbox"/> Mandinka/Malinké /Soce</td> <td></td> </tr> </table>			_____	1 - <input type="checkbox"/> Wolof	5 - <input type="checkbox"/> Sarakholé/ Serehule		_____	2 - <input type="checkbox"/> Sérère	6 - <input type="checkbox"/> Diola/Jola		_____	3 - <input type="checkbox"/> Peulh/Fula	7 - <input type="checkbox"/> Maure		_____	4 - <input type="checkbox"/> Bambara	8 - <input type="checkbox"/> Mandinka/Malinké /Soce	
_____	1 - <input type="checkbox"/> Wolof	5 - <input type="checkbox"/> Sarakholé/ Serehule																		
_____	2 - <input type="checkbox"/> Sérère	6 - <input type="checkbox"/> Diola/Jola																		
_____	3 - <input type="checkbox"/> Peulh/Fula	7 - <input type="checkbox"/> Maure																		
_____	4 - <input type="checkbox"/> Bambara	8 - <input type="checkbox"/> Mandinka/Malinké /Soce																		
<b>B.4.1</b>	Si autre en B.4, précisez:																			
<b>B.5</b>	District de Résidence (1-4 Sénégal):																			
	1 - <input type="checkbox"/> Kédougou	2 - <input type="checkbox"/> Vélingara	3 - <input type="checkbox"/> Diourbel																	
	4 - <input type="checkbox"/> Autres à préciser																			
<b>B.5.1</b>	Si 66=Autre est entré dans B.5, précisez dans la section, B.5.1:																			

<b>Logo UCAD</b>	Projet Surveillance ACTs PNLP/UCAD <b>CRF 1 - SCREENING &amp; SELECTION</b>	----- Screening No: sc3  _____ _____ _____ _____ _____ _____
----------------------	---	---

<b>C. EXAMEN CLINIQUE</b>		
<b>C.1</b>	Température:	____ .____  (°C)
	<b>C.1.1</b> Température site: 1 - <input type="checkbox"/> Axillaire 2 - <input type="checkbox"/> Tympanique 3 - <input type="checkbox"/> Rectale 4 - <input type="checkbox"/> Orale	
<b>C.2</b>	Taille:	_____ _____  (cm)
	<b>C.2.1</b> Position par laquelle la taille a été prise	1 - <input type="checkbox"/> Debout 0 - <input type="checkbox"/> Couchée
<b>C.3</b>	Poids:	_____ ____ .____  (Kg)
<b>C.4</b>	Fièvre durant les 24h précédentes?	1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -99 - <input type="checkbox"/> Inconnu

<b>D. DIAGNOSTIC DU PALUDISME ET AUTRES EXAMENS DE LABORATOIRE</b>		
<b>D.1</b>	TDR (HRP2 ou autre à préciser) Positif ?	1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -99 - <input type="checkbox"/> TDR non Disponible
<b>D.2</b>	Hémoglobine (Hémocue):	_____ ____ .____  g/dL

<b>E. ELIGIBILITE</b>		
	<b>CRITERES D'INCLUSION</b>	
<i>(Toutes les questions doivent être marquées par OUI si le patient est éligible – PARTIE CLAIRE)</i>		
<b>E.1</b>	Le patient est-il > 6 mois ?	1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>E.2</b>	Le poids est-il >= 9.0 kg?	1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>E.3</b>	La densité parasitaire supérieure à 1000 et inférieure à 100000 ?	1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>E.4</b>	L'hémoglobine ≥ 6 g/dL?	1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non
	<b>CRITERES DE NON INCLUSION</b>	
<i>(Toutes les questions doivent être marquées par NON si le patient est éligible – PARTIE CLAIRE)</i>		

<b>Logo UCAD</b>	Projet Surveillance ACTs PNLP/UCAD <b>CRF 1 - SCREENING &amp; SELECTION</b>	----- Screening No: sc3  _____ _____ _____ _____ _____ _____
----------------------	---	---

<b>E.6</b>	Avez vous trouvé des parasites autres que <i>P. falciparum</i> ?	1 - <input type="checkbox"/> Oui	0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>E.7</b>	Test de grossesse positif ?	1 - <input type="checkbox"/> Oui	0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>E.8</b>	Le patient a t'il pris des antipaludiques durant les 15 jours précédents?	1 - <input type="checkbox"/> Oui	0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>E.9</b>	Y'a t'il une évidence de paludisme grave ou cérébral?	1 - <input type="checkbox"/> Oui	0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>E.10</b>	Est ce que le poids du patient est < 9.0 kg?	1 - <input type="checkbox"/> Oui	0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>E.11</b>	Y'a t'il des signes de prostration ? (Impossibilité de marcher)	1 - <input type="checkbox"/> Oui	0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>E.12</b>	Le patient a t'il déjà été sélectionné dans l'étude?	1 - <input type="checkbox"/> Oui	0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>E.13</b>	Y'il a une histoire d'une infection HIV connue ?	1 - <input type="checkbox"/> Oui	0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>E.14</b>	Y'a t'il une hyper sensibilité aux CTAs ?	1 - <input type="checkbox"/> Oui	0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>E.15</b>	Est ce que le patient vomit ou incapable d'avaler des médicaments?	1 - <input type="checkbox"/> Oui	0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>E.16</b>	Y'a t'il une pathologie associée? ex. pneumonie ou malnutrition sévère	1 - <input type="checkbox"/> Oui	0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>E.17</b>	Y'a t'il des signes d'anémie sévère ?	1 - <input type="checkbox"/> Oui	0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>E.18</b>	Le patient est il <u>éligible</u> ? (PAS DE REONSE DANS LES PARTIES SOMBRES DE LA SECTION E)	1 - <input type="checkbox"/> Oui	0 - <input type="checkbox"/> Non

<b>G. CONSENTEMENT</b>			
<b>G.1</b>	Le Patient a t'il signé une fiche consentement/Assentiment?	1 - <input type="checkbox"/> Oui	0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>G.2</b>	Date de signature consentement/ Assentiment ?	_____  -  _____  -  _____  (Jour)	(Mois) - (Année)
	Numéro STUDY (CONTENU dans le PAQUET DE SELECTION): (si éligible et signé un consentement)	3  _____  -  _____  -  _____  (NOIR)	
<b>G.4</b>	Initial de celui qui a fait l'interview (3 premières lettres du prénom et Nom):	_____	PRENOM NOM
<b>G.5</b>	Signature de celui qui a fait l'interview		
COMMENTAIRES: _____			

<b>H. IDENTIFICATION DE LA PERSONNE QUI A REMPLI LE FORMULAIRE (INTERVIEWER)</b>			
--	--	--	--

<b>H.1</b>	Initial de celui qui a rempli le formulaire (3 premières lettres du prénom et Nom)  :		-----	-----	-----	-----
			PRENOM	NOM		
	Signature de la personne qui a l rempli le formulaire					
<b>H.2</b>	COMMENTAIRES: _____					

<b>Logo UCAD</b>	Projet Surveillance ACTs PNLP/UCAD <b>CRF 2 – SUIVI</b> <b>Jour 0</b>	Study Number: 3  _____   _____   _____   _____   _____
----------------------	--	--

A. INFORMATION GENERALE		
A.5	Date de visite	_____  -  _____  -  _____  -  _____  (Jour) - (Mois) - (Année)
A.6	<b>SCREENING</b> Numéro:	sc3  _____   _____   _____   _____   _____   _____   _____   _____
C. EXAMEN CLINIQUE		
C.5	Pool:	_____   _____  (battements par minute)
C.6	Fréquence respiratoire (comptés sur 60 secondes quand le patient ne crie pas) (- 99 s'il ne peut pas être mesure):	_____   _____  (souffle par minute)
C.7	M.U.A.C (circonférence du milieu du bras):	_____  .  _____  (cm)
C.8	Augmentation du foie (mesurer la flèche hépatique (somme de la longueur du débord hépatique sous-costal + matité sous-costale) ? (- 99 s'il ne peut pas être mesure)	_____   _____  (cm en-dessous de la marge costale)
	Augmentation de la Rate d'après la Classification de HACKETT : 1. <b>Stade I</b> : Rate palpable en inspiration forcée 2. <b>Stade II</b> : Rate palpable en respiration normale, sur la ligne mamelonnaire gauche ne dépassant la ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic 3. <b>Stade III</b> : Rate descendant en dessous de cette ligne, sans dépasser la ligne horizontale passant par l'ombilic 4. <b>Stade IV</b> : Rate dépassant cette dernière ligne, mais ne franchissant pas l'horizontale passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne 5. <b>Stade V</b> : Rate descendant en dessous de cette ligne	<input type="checkbox"/> Stade I <input type="checkbox"/> Stade II <input type="checkbox"/> Stade III <input type="checkbox"/> Stade IV <input type="checkbox"/> Stade V
C.10	Le patient est-il déshydraté ?	1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non
C.11	Le patient présente t'il une hypotension ou autre évidence d'hypovolémie ?	1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non
C.12	Jaunisse ?	1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non
C.13	Le patient se plaint t'il de sudation?	1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non
C.14	Le patient se plaint t'il de fatigue?	1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non
C.15	Le patient présente t'il des signes de maux de tête?	1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non
C.16	Présence de signes ou symptômes de paludisme grave ou compliqué (hypovolémie, acidose, détresse respiratoire, anémie sévère, ou insuffisance rénale)	1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non
	Effets secondaires liés à la prise du médicament ACT administré	1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non

<b>Logo UCAD</b>	Projet Surveillance ACTs PNLP/UCAD <b>CRF 2 – SUIVI</b> <b>Jour 0</b>	<b>Study Number:</b> 3  _____ _____ _____ _____ _____
----------------------	--	---

<b>D. DIAGNOSTIC DU PALUDISME ET AUTRES TESTS DE LABORATOIRE</b>		
<b>D.5</b>	Papier Filtre fait: (NB : Le Papier Filtre est Obligatoire pour les jours de suivi)	1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>D.5. 1</b>	Nombre de spot sur la carte: ____ (cible 4, chacun 12mm [25 microlitres] de culot globulaire. Remplir le cercle ci-dessous jusqu'à apercevoir le sang débordé sur le côté	
<b>D.5. 2</b>	<b>PAPIER FILTRE</b> Numéro fta -	
	Densité parasitaire supérieure à 1000 et inférieure à 100000 p/uL?	1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non
	Hémoglobine $\geq$ 6 g/dL?	1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non

<b>E. ANTECEDANTS MEDICAUX</b>		
<b>E.1</b>	Nombre d'accès palustre subi par le patient, confirmé par un clinicien (travaillant dans une structure sanitaire) et traité en conséquence par des antipaludiques durant les 5 derniers mois? ____ ( <b>incluant le présent accès palustre ; donc toujours <math>\geq</math> 1 avec 1 s'il n'y a aucune épisode antécédente; -99 si inconnu</b> )	
<b>E.2</b>	Y'a t'il quelqu'un d'autre de la famille ayant été atteint de paludisme durant le mois précédent ? (si oui mettre le lien)	1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non -99 - <input type="checkbox"/> Inconnu
<b>E.3</b>	Le patient a t'il été une fois hospitalisé pour cause de paludisme grave ?	1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non

<b>PRISE ANTERIEURE DE MEDICAMENTS</b>		
<i>(Tous les médicaments pris durant les 4 derniers jours doivent être rapportés dans cette section)</i>		
<b>E.5</b>	Le patient a t'il pris un antibiotique ?	1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non -99 - <input type="checkbox"/> Inconnu
	Prise antérieure d'antipaludique : 1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non (Question pour jour (Jo) de sélection uniquement)	
	Si oui, <b>Lequel</b> : ..... <b>Quand</b> (nombre de jours) : .....	
	<b>E.5.1</b>	Si le Patient a pris un antibiotique, précisez:
<b>E.6</b>	Le patient a t'il des antécédents de réactions liées à une prise de médicament ?	1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non

<b>Logo UCAD</b>	Projet Surveillance ACTs PNLP/UCAD <b>CRF 2 – SUIVI</b> <b>Jour 0</b>	<b>Study Number:</b> 3  _____ _____ _____ _____ _____
----------------------	--	---

<b>F. CONFORMITE DU TRAITEMENT DANS L'ETUDE</b>			
<b>F.1</b>	Temps d'administration (hh:min) :  _____  :  _____  (temps sur la base de 24 heures)		
	Médicament administré : 1 - <input type="checkbox"/> AL    2 - <input type="checkbox"/> ASAQ    3 - <input type="checkbox"/> DHAP		
<b>F.2</b>	Nombre de comprimés :  ____		
<b>F.3</b>	Le patient a vomi après la prise du médicament:	1 - <input type="checkbox"/> Oui    0 - <input type="checkbox"/> Non	
<b>F.3.1</b>	Temps du 1 <sup>er</sup> vomissement (-88 si pt n'a pas vomi) :  _____  :  _____		
<i>Si Oui à F.3, Essayer immédiatement d'administrer une 2<sup>e</sup> prise</i>			
<b>F.4</b>	Le patient a vomi de nouveau après la prise de la 2 <sup>e</sup> prise de médicament?	1 - <input type="checkbox"/> Oui    0 - <input type="checkbox"/> Non -88 - <input type="checkbox"/> Pt n'a pas repris le médicament	
<b>F.4.1</b>	Temps du 2 <sup>e</sup> vomissement (-88 si pt n'a pas vomi) :  _____  :  _____		
<i>Si Oui à F.4, Retirer immédiatement le patient de l'étude et remplir la fiche de fin d'étude.</i>			
<b>F.5</b>	Y'a t'il une réaction imprévue notée?	1 - <input type="checkbox"/> Oui    0 - <input type="checkbox"/> Non -88 - <input type="checkbox"/> Pt n'a pas repris le médicament	
<b>F.6</b>	Est-ce l'ACT administré ? (Notez que seul l'ACT du PNLP doit être administré dans cette étude.)	1 - <input type="checkbox"/> Oui    0 - <input type="checkbox"/> Non	
<b>F.7</b>	Numéro de Lot de l'ACT utilisé:  _____ _____ _____ _____  (≤ 6 lettres ou Chiffres)		
<b>F.8</b>	Date de Fabrication:  _____ _____ _____  -  _____ _____ _____  (mois en lettre, année en chiffre) (Mois) - (Année)		
<b>F.9</b>	Date d'Expiration:  _____ _____ _____  -  _____ _____ _____  (mois en lettre, Année en chiffre) (Mois) - (Année)		
<b>F.10</b>	Site (Ville) de Fabrication:  _____ _____ _____ _____  (≤ 6 lettres ou Chiffres)		
<b>F.11</b>	<b>EVALUATION TELORANCE ACT DANS LES 30 MINUTES SUIVANTES LA 1<sup>ere</sup> PRISE : PRECISER l'ACT</b>		
	AL <input type="checkbox"/>	ASAQ <input type="checkbox"/>	DHAP <input type="checkbox"/>
	1 - <input type="checkbox"/> Prurit	6 - <input type="checkbox"/> Douleurs Abdominales	
	2 - <input type="checkbox"/> Nausées	7 - <input type="checkbox"/> Diarrhées	
	3 - <input type="checkbox"/> Vertiges	8 - <input type="checkbox"/> Eczémas	
	4 - <input type="checkbox"/> Céphalées	9 - <input type="checkbox"/> Autre à préciser	
	5 - <input type="checkbox"/> Oedèmes	10 - <input type="checkbox"/> Autre à préciser	
	<i>Si INTOLERANCE GRAVE à F.11, Retirer immédiatement le patient de l'étude et remplir la fiche de fin d'étude.</i>		

**Logo  
UCAD**

Projet Surveillance ACTs  
PNLP/UCAD  
**CRF 2 – SUIVI**  
**Jour 0**

Study Number: 3 |\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|-\_\_\_\_|

**H. IDENTIFICATION DE LA PERSONNE QUI REMPLIT LE FORMULAIRE (CLINICIEN)**

<b>H.1</b>	Initial de celui qui a rempli le formulaire (3 premières lettres du prénom et Nom)  :  — —	PRENOM	NOM
	Signature de celui qui a rempli le formulaire		
<b>H.2</b>	COMMENTAIRES:  _____		

<b>Logo UCAD</b>	Projet Surveillance ACTs PNLP/UCAD <b>CRF 5 – SUIVI JOUR 1-3</b>	Study Number: 3  _____ _____ _____ ____ - ____
----------------------	--	--

A. INFORMATION GENERALE						
A.4	Visite:	1 - <input type="checkbox"/> Jour 1	2 - <input type="checkbox"/> Jour 2	3 - <input type="checkbox"/> Jour 3		
A.5	Date de visite	<u>  </u>   <u>  </u>   <u>  </u>   <u>  </u>   <u>  </u>   <u>  </u>   <u>  </u>	(Jour)	- (Mois) -	(Année)	
C. EXAMEN CLINIQUE						
C.1	Température : <u>  </u>   <u>  </u>   <u>  </u>   <u>  </u>   (°C)					
C.1.1	Température site: 1 - <input type="checkbox"/> Axillaire 2 - <input type="checkbox"/> Tympanique 3 - <input type="checkbox"/> Rectale 4 - <input type="checkbox"/> Orale					
C.4	Fièvre durant les 24h précédentes? 1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -99 - <input type="checkbox"/> Inconnu					
C.19	Evaluation Clinique (Choisir une seule):					
	1 - <input type="checkbox"/> Malade évolue vers la guérison					
	2 - <input type="checkbox"/> Malade développe un paludisme grave ( <b>Remplir la Fiche CRF de Fin d'Etude, prélever du sang veineux et remplir la fiche CRF11</b> )					
	3 - <input type="checkbox"/> Malade souffre toujours de paludisme mais ne présente pas un paludisme grave					
C.19.1	Si le malade développe un paludisme grave, type de paludisme grave ( <b>Cocher tous les cas de figure</b> ):					
	1 - <input type="checkbox"/> Anémie Sévère		6 - <input type="checkbox"/> Possible Acidose			
	2 - <input type="checkbox"/> Détresse Respiratoire		-88 - <input type="checkbox"/> Pas d'évidence de paludisme grave			
	3 - <input type="checkbox"/> Paludisme cérébral		-99 - <input type="checkbox"/> Impossible d'examiner le patient			
	4 - <input type="checkbox"/> Prostration					
(Signes et symptômes du paludisme grave sont énumérés à la fin de la fiche)						
EVALUATION TELORANCE ACT : PRECISER l'ACT						
C.20	AL <input type="checkbox"/>		ASAQ <input type="checkbox"/>		DHAP <input type="checkbox"/>	
	1 - <input type="checkbox"/> Prurit		6 - <input type="checkbox"/> Douleurs Abdominales			
	2 - <input type="checkbox"/> Nausées		7 - <input type="checkbox"/> Diarrhées			
	3 - <input type="checkbox"/> Vertiges		8 - <input type="checkbox"/> Eczémas			
	4 - <input type="checkbox"/> Céphalées		9 - <input type="checkbox"/> Autre à préciser			
	5 - <input type="checkbox"/> Oedèmes		10 - <input type="checkbox"/> Autre à préciser			
<b>Si INTOLERANCE GRAVE à C.20, Retirer immédiatement le patient de l'étude et remplir la fiche de fin d'étude.</b>						

<b>Logo UCAD</b>	<b>Projet Surveillance ACTs PNLP/UCAD CRF 5 – SUIVI JOUR 1-3</b>	<b>Study Number:</b> 3  _____ _____ _____ ____ - ____
----------------------	--	---

<b>D. DIAGNOSTIC DU PALUDISME ET AUTRES EXAMENS DE LABORATOIRE</b>	
<b>D.5</b>	Papier Filtre fait:                    1 - Oui <input type="checkbox"/> 0 - Non <input type="checkbox"/> (NB : Le Papier Filtre est Obligatoire pour tous les jours de suivi)
<b>D.5.1</b>	Nombre de spot sur la carte: _____ (cible 2, chacun 12mm [25 microlitres] de culot globulaire. Remplir le cercle ci-dessous jusqu'à apercevoir le sang débordé sur le côté.
<b>D.5.2</b>	<b>PAPIER FILTRE</b> Numéro fta -  _____   _____   _____   _____   _____   H   H   _____   _____
<b>D.6</b>	Lame faite:                    1 - Oui <input type="checkbox"/> 0 - Non <input type="checkbox"/>
<b>D6.1</b>	<b>LAME</b> Numéro sli -  _____   _____   _____   _____   _____   H   _____   V   _____ .1 (ROUGE)

F. EVALUATION CONFORMITE DU TRAITEMENT DANS L'ETUDE							
<b>F.6</b>	Le patient a t'il pris un ACT hier, Précisez lequel ? <ul style="list-style-type: none"> <li>- Artéméther + Luméfantrine (AL),</li> <li>- Artesunate +Amodiaquine (ASAQ),</li> <li>- Dihydroartémisinine+Piperaquine (C)</li> </ul>			AL : 1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -99 - <input type="checkbox"/> Inconnu ASAQ : 1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -99 - <input type="checkbox"/> Inconnu DHAP : 1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -99 - <input type="checkbox"/> Inconnu			
	F.7 Nombre de comprimés d'ACT (.....) pris hier pour la <b>1<sup>ère</sup> prise dose</b> :   ____   (-99 = Inconnu; 0 Pas de médicament)						
	F.8 Nombre de comprimés d'ACT (.....) pris hier pour la <b>2<sup>ème</sup> prise dose</b> :   ____   (-99 = Inconnu; 0 Pas de médicament) (NB : pour DHAP, il y a 1 seule prise /jour)						
	F.9 Le patient a t'il vomi après avoir pris l'ACT (.....) aujourd'hui lors de la <b>1<sup>ère ou 2<sup>ème</sup> prise</sup></b> ?			1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -99 - <input type="checkbox"/> Inconnu -88 - <input type="checkbox"/> N'a pas pris de médicament			
F.5 Y a t'il eu une réaction imprévue ?			1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -99 - <input type="checkbox"/> Inconnu -88 - <input type="checkbox"/> N'a pas pris de médicament				
F.10 Est ce que le patient a pris un médicament <b><u>NON PRESCRIT</u></b> entre la dernière et cette visite ?			1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -99 - <input type="checkbox"/> Inconnu				
	Si oui, quel a été le médicament ?						
F.10.1 Antibiotique		1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -99 - <input type="checkbox"/> Inconnu					
	F.10.1.1 Précisez:						
F.10.2 Antipaludique		1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -99 - <input type="checkbox"/> Inconnu					
	F.10.2.1 Précisez:						
F.10.3 Autre		1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -99 - <input type="checkbox"/> Inconnu					
	F.10.3.1 Précisez:						

<b>Logo UCAD</b>	<b>Projet Surveillance ACTs</b> <b>PNLP/UCAD</b> <b>CRF 5 – SUIVI</b> <b>JOUR 1-3</b>	<b>Study Number:</b> 3
----------------------	--	------------------------

<b>H. IDENTIFICATION DE LA PERSONNE AYANT REMPLI LE FORMULAIRE (CLINICIEN)</b>	
<b>H.1</b>	Initial de celui qui a rempli le formulaire (3 PREMIERES LETTRES DU PRENOM ET DU NOM)  :
	----- ----- PRENOM            NOM
	Signature de la personne qui a rempli le formulaire
<b>H.2</b>	COMMENTAIRES: _____

<b>Logo UCAD</b>	Projet Surveillance ACTs PNLP/UCAD <b>CRF 6 – SUIVI</b>  <b>JOUR 7 à JOUR 42</b>	Study Number: 3  _____ _____ _____ ____ - ____
----------------------	--	--

<b>A. INFORMATION GENERALE</b>			
<b>A.4</b>	Visite:		
	7 - Jour 7 <input type="checkbox"/>	14 - Jour 14 <input type="checkbox"/>	21 - Jour 21 <input type="checkbox"/>
	28 - Jour 28 <input type="checkbox"/>	35 - Jour 35 <input type="checkbox"/>	42 - Jour 42 <input type="checkbox"/>
	66 – Autre <input type="checkbox"/>	66 – Autre <input type="checkbox"/>	
<b>A.4.1</b>	Si A.4 est 66=Autre, précisez le jour de la visite de suivi:		
<b>A.5</b>	Date de la visite de suivi:	_____ - _____ - _____ - _____  (Jour) - (Mois) - (Année)	

<b>C. EXAMEN CLINIQUE</b>		
<b>C.1</b>	Température :           (°C)	
<b>C.1.1</b>	Température: 1 - <input type="checkbox"/> Axillaire 2 - <input type="checkbox"/> Tympanique 3 <input type="checkbox"/> Rectale 4 - <input type="checkbox"/> Orale	
<b>C.4</b>	Fièvre durant les 24h précédentes? 1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -99 - <input type="checkbox"/> Pas connu	
<b>C.19</b>	Evaluation Clinique (Choisir un seul):	
	1 - <input type="checkbox"/> Patient évolue, mais présente toujours un paludisme.	
	2 - <input type="checkbox"/> Malade développe un paludisme grave ( <i>Remplir la Fiche CRF de Fin d'Etude, prélever du sang veineux et remplir la fiche CRF11</i> )	
	Un patient jugé souffrant, pas de paludisme mais d'une autre pathologie pas grave ne constitue pas un échec thérapeutique. Cependant, le cas doit être documenté et suivre le patient.	
	3 - <input type="checkbox"/> Le Patient présente toujours un accès palustre mais pas de paludisme grave. ( <i>Remplir la Fiche CRF de Fin d'Etude, prélever du sang veineux et remplir la fiche CRF11.</i> )	
<b>C.19.1</b>	Si le patient développe un palud grave, ( <b>cochez toutes les possibilités</b> ):	
	1 - <input type="checkbox"/> Anémie Sévère	6 - <input type="checkbox"/> Possible Acidose
	2 - <input type="checkbox"/> Détresse Respiratoire	-88 - <input type="checkbox"/> Pas d'évidence de paludisme grave
	3 - <input type="checkbox"/> Paludisme cérébral	-99 - <input type="checkbox"/> Impossible d'examiner le patient
	4 - <input type="checkbox"/> Prostration	
<b>Signes et symptômes du paludisme grave sont énumérés à la fin de la fiche</b>		
<b>C.20</b>	<b>EVALUATION TELORANCE ACT : PRÉCISER L'ACT</b>	
	AL <input type="checkbox"/>	ASAQ <input type="checkbox"/>
	DHAP <input type="checkbox"/>	
	1 - <input type="checkbox"/> Prurit	6 - <input type="checkbox"/> Douleurs Abdominales
	2 - <input type="checkbox"/> Nausées	7 - <input type="checkbox"/> Diarrhées
	3 - <input type="checkbox"/> Vertiges	8 - <input type="checkbox"/> Eczémas
	4 - <input type="checkbox"/> Céphalées	9 - <input type="checkbox"/> Autre à préciser
	5 - <input type="checkbox"/> Oedèmes	10 - <input type="checkbox"/> Autre à préciser
	<b><i>Si INTOLERANCE GRAVE à C.20, Retirer immédiatement le patient de l'étude et remplir la fiche de fin d'étude.</i></b>	

**Logo  
UCAD**

Projet Surveillance ACTs  
PNLP/UCAD  
**CRF 6 – SUIVI**

**JOUR 7 à JOUR 42**

**Study Number:** 3 |\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|-|\_\_\_\_\_|

**D. DIAGNOSTIC DU PALUDISME ET AUTRES EXAMENS DE LABORATOIRE**

D.3	Hémoglobine (Hemocue) : à J28 seulement (-88 si Jour ≠ 28; -99 si échantillon non prélevé)		_____ _____  g/dL
D.5	Papier Filtre fait: (NB : Le Papier Filtre est Obligatoire pour tous les jours de suivi)	1 - Oui <input type="checkbox"/>	0 - Non <input type="checkbox"/>
D.5.1	Nombre de spot sur la carte:  _____  (cible 2, chacun 12mm [25 microlitres] de culot globulaire. Remplir le cercle ci-dessous jusqu'à apercevoir le sang débordé sur le côté.)		
D.5.2	PAPIER FILTRE Numéro fta -  _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____		
D.6	Lame collectée:	1 - Oui <input type="checkbox"/>	0 - Non <input type="checkbox"/>
D6.1	LAME Numéro sli -  _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____  (Rouge)		

**F. EVALUATION CONFORMITE DU TRAITEMENT DANS L'ETUDE**

F.10	Est ce que le patient a pris un médicament <b>NON PRESCRIT</b> entre la dernière et cette visite ? ?	1 <input type="checkbox"/> Oui	0 <input type="checkbox"/> Non	-99 <input type="checkbox"/> Inconnu
	Si oui, quel a été le médicament ?			
F.10.1	Antibiotique	1 <input type="checkbox"/> Oui	0 <input type="checkbox"/> Non	-99 <input type="checkbox"/> Inconnu
F.10.1.1.	Précisez:			
F.10.2	Antipaludique	1 <input type="checkbox"/> Oui	0 <input type="checkbox"/> Non	-99 <input type="checkbox"/> Inconnu
F.10.2.1	Précisez:			
F.10.3	Autre	1 <input type="checkbox"/> Oui	0 <input type="checkbox"/> Non	-99 <input type="checkbox"/> Inconnu
F.10.3.1	Précisez:			

**H. IDENTIFICATION DE LA PERSONNE AYANT REMPLI LE FORMULAIRE (CLINICIEN)**

H.1	Initial de celui qui a rempli le formulaire (3 PREMIERES LETTRES DU PRENOM ET DU NOM) : _____	PRENOM	NOM
	Signature de la personne qui a rempli le formulaire		
H.2	COMMENTAIRES: _____		

<b>Logo UCAD</b>	Projet Surveillance ACTs PNLP/UCAD <b>CRF 10 – LECTURE LAME</b>	Study Number: 3  _____ _____ _____ _____ _____
----------------------	---	--

<b>A. INFORMATION GENERALE</b>		
A.1	Visite :	0 - <input type="checkbox"/> Screening 1 - <input type="checkbox"/> Jour 1      2 - <input type="checkbox"/> Jour 2      3 - <input type="checkbox"/> Jour 3      7 - <input type="checkbox"/> Jour 7 14 - <input type="checkbox"/> Jour 14      21 - <input type="checkbox"/> Jour 21      28 - <input type="checkbox"/> Jour 28      42 - <input type="checkbox"/> Jour 35      42- <input type="checkbox"/> Jour 42 66 - <input type="checkbox"/> Autre
A.12	LAME Numéro:	sli -  ____  L  ____  L  ____  H  ____  - V  ____ .I.  (Rouge)

<b>D. DIAGNOSTIC DU PALUDISME ET AUTRES EXAMENS DE LABORATOIRE (<u>1ERE lecture de Lame</u>)</b>		
D.1	Lame Positive?      1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non	
<b>Espèces:</b>		
D.1.1	<i>P. falciparum:</i> 1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non      -88 - <input type="checkbox"/> NA, ex., pas de parasite sur la lame	
D.1.2	<i>P. vivax:</i> 1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non      -88 - <input type="checkbox"/> NA, ex., pas de parasite sur la lame	
D.1.3	<i>P. ovale:</i> 1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non      -88 - <input type="checkbox"/> NA, ex., pas de parasite sur la lame	
D.1.4	<i>P. malariae:</i> 1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non      -88 - <input type="checkbox"/> NA, ex., pas de parasite sur la lame	
<i>Infection Mixte : Toute association de 2 espèces</i> 1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non      -88 - <input type="checkbox"/> NA		
<i>Espèces à préciser</i>		
D.1.5	Nombre de formes Asexuées de <i>P. falciparum</i> : (s'il n'y a pas de <i>P. falciparum</i> , mettre 0)  ____   ____   ____   ____   ____  /μl	
D.1.6	Présence de gamétocyte de <i>P. falciparum</i> ? 1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non      -88 - <input type="checkbox"/> NA, ex., pas de parasite sur la lame	
<b>D. DIAGNOSTIC DU PALUDISME ET AUTRES EXAMENS DE LABORATOIRE (<u>2EME lecture de Lame</u>)</b>		
D.2	Lame Positive?      1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non	
<b>Espèces:</b>		
D.2.1	<i>P. falciparum:</i> 1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non      -88 - <input type="checkbox"/> NA, ex., pas de parasite sur la lame	
D.2.2	<i>P. vivax:</i> 1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non      -88 - <input type="checkbox"/> NA, ex., pas de parasite sur la lame	
D.2.3	<i>P. ovale:</i> 1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non      -88 - <input type="checkbox"/> NA, ex., pas de parasite sur la lame	
D.2.4	<i>P. malariae:</i> 1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non      -88 - <input type="checkbox"/> NA, ex., pas de parasite sur la lame <i>Infection Mixte : Toute association de 2 espèces</i> 1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non      -88 - <input type="checkbox"/> NA <i>Espèces à préciser</i>	

<b>Logo UCAD</b>	Projet Surveillance ACTs PNLP/UCAD <b>CRF 10 – LECTURE LAME</b>	Study Number: 3  _____ _____ _____ _____ _____
----------------------	---	--

	<b>D.2.5</b>	Nombre de formes Asexuées de <b><i>P. falciparum</i></b> : (s'il n'y a pas de <b><i>P. falciparum</i></b> , mettre 0)  _____ _____ _____ _____ _____  / $\mu$ l
	<b>D.2.6</b>	Présence de gamétocyte de <b><i>P. falciparum</i></b> ? 1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -88 - <input type="checkbox"/> NA, ex., pas de parasite sur la lame
<b>D. DIAGNOSTIC DU PALUDISME ET AUTRES EXAMENS DE LABORATOIRE (3EME lecture de Lame)</b> <b>NOTE:</b> La 3ème lecture est faite uniquement s'il y a une différence de DP >20% entre les 2 lecteurs ou s'il y a une discordance de positivité entre les 2 lecteurs.		
<b>D.3</b>	Lame Positive?	1 - <input type="checkbox"/> Oui      0 - <input type="checkbox"/> Non
<b>Espèces:</b>		
	<b>D.3.1</b>	<i>P. falciparum</i> : 1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -88 - <input type="checkbox"/> NA, ex., pas de parasite sur la lame
	<b>D.3.2</b>	<i>P. vivax</i> : 1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -88 - <input type="checkbox"/> NA, ex., pas de parasite sur la lame
	<b>D.3.3</b>	<i>P. ovale</i> : 1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -88 - <input type="checkbox"/> NA, ex., pas de parasite sur la lame
	<b>D.3.4</b>	<i>P. malariae</i> : 1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -88 - <input type="checkbox"/> NA, ex., pas de parasite sur la lame
	<i>Infection Mixte : Toute association de 2 espèces</i> 1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -88 - <input type="checkbox"/> NA Especes à préciser	
	<b>D.3.5</b>	Nombre de formes Asexuées de <b><i>P. falciparum</i></b> : (s'il n'y a pas de <b><i>P. falciparum</i></b> , mettre 0)  _____ _____ _____ _____ _____  / $\mu$ l
	<b>D.3.6</b>	Présence de gamétocyte de <b><i>P. falciparum</i></b> ? 1 - <input type="checkbox"/> Oui 0 - <input type="checkbox"/> Non -88 - <input type="checkbox"/> NA, ex., pas de parasite sur la lame

<b>H. IDENTIFICATION DE LA PERSONNE QUI A REMPLI LE FORMULAIRE</b>		
<b>H.1</b>	Initial de celui qui a rempli le formulaire (3 PREMIERES LETTRES DU PRENOM ET DU NOM) : _____ _____ PRENOM            NOM	
	Signature de la personne qui a rempli le formulaire	
<b>H.2</b>	COMMENTAIRES: _____	
<b>H.3</b>	Date à laquelle le formulaire a été rempli: (Jour) - (Mois) - (Année)	_____ _____ _____ _____ _____ _____

<b>Logo UCAD</b>	Projet Surveillance ACTs PNLP/UCAD	Study Number: 3  _____ - _____
<b>CRF 7 - STUDY TERMINATION (FIN D'ETUDE)</b>		

<b>A. INFORMATION GENERALE</b>		
<b>A.5</b>	Date de visite (patient a fini ou est retiré de l'étude)  _____ - _____ - _____ - _____  (Jour) - (Mois) - (Année)	
<b>B. INFORMATION FIN DE L'ETUDE</b>		
<b>B.1</b>	Raison de la Fin de l'Etude:	
	1 - <input type="checkbox"/> Patient a fini complètement	2 - <input type="checkbox"/> Patient <b>N'A PAS</b> fini complètement
<b>B.2</b>	Si le patient <b>N'A PAS</b> fini complètement, la raison primaire de son retrait est: (Un seul choix)	
	1 - <input type="checkbox"/> a Vomi après la 1ère et 2ème dose du médicament	6 - <input type="checkbox"/> a retiré son consentement
	2 - <input type="checkbox"/> Développe des effets secondaires graves aux ACTs	7 - <input type="checkbox"/> Développe un palu grave
	3 - <input type="checkbox"/> est Perdu de vue	8 - <input type="checkbox"/> Décédé
	4 - <input type="checkbox"/> Refuse de continuer à donner son sang	9 - <input type="checkbox"/> échec thérapeutique **
	5 - <input type="checkbox"/> a pris un autre antipaludique entre J0 et J2	66 - <input type="checkbox"/> Autre
		-88 - <input type="checkbox"/> NA (pt fini complètement) autre à préciser
<b>B.2.1.</b>	Si autre dans B.2., précisez:	
<p>**NOTE: Echec thérapeutique est défini par: i) à jour 3: densité parasitaire &gt; 25% de jour 0; OU ii) Après j3: présence de paludisme clinique; OU iii) Après jour 3: présence de parasite dans le sang : (Goutte épaisse positive).</p> <p>NB : L'échec thérapeutique doit être confirmé par correction PCR : si le parasite est retrouvé entre J0 et J échec. Cela permettra de déterminer s'il s'agit de recrudescence (échec) ou de réinfection.</p>		

<b>H. IDENTIFICATION DE LA PERSONNE AYANT REMPLI LE FORMULAIRE</b>		
<b>H.1</b>	Initial de celui qui a rempli le formulaire (3 PREMIERES LETTRES DU PRENOM ET DU NOM) : _____	
	PRENOM	NOM
	Signature de la personne qui a rempli le formulaire	
<b>H.2</b>	COMMENTAIRES: _____	
<b>H.3</b>	Date à laquelle le formulaire a été rempli:  _____ - _____ - _____ - _____  (Jour) - (Mois) - (Année)	