

## SOMMAIRE

	<b>Pages</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE.....</b>	<b>3</b>
<b>I. GENERALITES SUR LE PALUDISME.....</b>	<b>3</b>
I.1 Définition.....	3
I.2 Rappel historique .....	3
I.3 Rappels épidémiologiques .....	4
I.3.1 Agents pathogènes.....	4
I.3.2 Cycle parasitaire .....	4
I.3.3 Vecteurs .....	6
I.3.4 Modalités de transmission .....	6
I.4 Tableaux cliniques du paludisme .....	6
I.5 Diagnostic positif .....	9
I.6 Traitements antipaludiques .....	10
I.6.1 Classification des antipaludiques .....	10
I.6.2 Mécanismes d'actions des principaux antipaludiques.....	11
I.6.3 Indications des principaux antipaludiques.....	11
<b>II. CHIMIORESISTANCE .....</b>	<b>12</b>
II.1 Définition de la pharmaco résistance .....	12
II.2 Historiques de la chimiorésistance .....	12
II.3 Etudes antérieures faites à Madagascar sur la chimiosensibilité .....	13
II.4 Moyens de détermination de la chimiorésistance.....	14
II.4.1 Tests in vivo .....	14
II.4.2 Tests in vitro.....	15
II.4.3 La recherche des marqueurs de résistance .....	15
II.4.4 Dosage des médicaments : .....	15
<b>III. LE PALUDISME A MADAGASCAR .....</b>	<b>16</b>
<b>DEUXIEME PARTIE : METHODES ET RESULTATS .....</b>	<b>20</b>
<b>I. METHODES .....</b>	<b>20</b>

I.1 description de l'étude .....	20
I.1.1 Type d'étude.....	20
I.1.2 Période et durée de l'étude.....	20
I.1.3 Conception de l'étude .....	20
I.2 Site d'étude .....	20
I.3 Population d'étude .....	25
I.4 Nombre de patients nécessaires .....	27
I.5 Traitement de l'étude .....	28
I.6 Calendrier de suivi et les examens réalisés.....	30
I.7 Critères d'évaluation .....	32
I.7.1 Evaluation efficacité et innocuité.....	32
I.7.2 Evaluation clinique.....	33
I.7.3 Evaluation biologique et parasitologique .....	34
I.7.4 Evaluation de l'innocuité .....	36
I.7.5 Classification des résultats .....	37
I.8 Gestion des données.....	37
I.9 Interprétation statistique.....	38
I.10 Considérations éthiques.....	38
<b>II. RESULTATS.....</b>	<b>39</b>
II.1 Recrutements des patients .....	39
II.2 Caractéristiques des patients .....	41
II.3 Réponse au traitement .....	44
II.4 Résultats de l'évaluation clinique et parasitologique .....	45
II.4.1 Délai de clairance de la fièvre.....	45
II.4.2 Délai de clairance de la parasitémie .....	45
<b>II.5 Courbe de survie de Kaplan Meier.....</b>	<b>49</b>
II.6 Délai de la clairance des gamétocytes = impact sur la transmission .....	50
II.7 Fréquence des effets indésirables.....	51
II.8 Impact du traitement sur le taux d'hémoglobine.....	51
<b>TROISIEME PARTIE : DISCUSSION .....</b>	<b>52</b>

CONCLUSION.....60

REFERENCESBIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

## LISTE DES TABLEAUX

	<b>Pages</b>
<b>Tableau I:</b> Situation du personnel du CSB2 Tsaratanàna en 2016 .....	22
<b>Tableau II:</b> Lot et date de péremption des médicaments utilisés selon les poids des patients .....	28
<b>Tableau III:</b> Caractéristiques des patients inclus.....	41
<b>Tableau IV:</b> Proportion des signes cliniques présentés par les patients à l'inclusion....	43
<b>Tableau V:</b> Classification des réponses au traitement .....	44
<b>Tableau VI:</b> Fréquence des évènements indésirables .....	51

## LISTE DES FIGURES

	<b>Pages</b>
<b>Figure n°1:</b> Cycle biologique de Plasmodium .....	5
<b>Figure n°2:</b> (a) goutte épaisse/frottis mince, (b) aspect microscopique P.f à la goutte épaisse, (c) aspect microscopique P.f au frottis mince.....	9
<b>Figure n° 3:</b> Introduction des antipaludiques et apparition des résistances P.falciparum .....	13
<b>Figure n°4:</b> CSB II Tsaratanàna .....	23
<b>Figure n°5:</b> Présentation du site d'étude Tsaratanàna .....	24
<b>Figure n°6:</b> Détails sur la sélection des patients inclus dans l'étude .....	40
<b>Figure n°7:</b> Répartition des patients selon leur âge.....	42
<b>Figure n°8:</b> Courbe montrant le délai de clairance de la parasitémie dans la population globale.....	46
<b>Figure n°9:</b> Courbe montrant le délai de clearance de la parasitémie chez les moins de 59 mois.....	47
<b>Figure n°10:</b> Courbe montrant le délai de la clearance parasitaire chez les plus de 59 mois.....	48
<b>Figure n°11:</b> Courbe d'analyse de survie de Kaplan Meier .....	49
<b>Figure n°12:</b> Courbe montrant le délai de la clairance des gamétocytes .....	50

## **LISTE DES ANNEXES**

**Annexe 1** : Signes de gravité de paludisme selon OMS

**Annexe 2** : Protocole de traitement de l'ASAQ

**Annexe 3** : Traitement adjuvant par le paracetamol

**Annexe 4** : Les médicaments ayant une activité antipaludique

**Annexe 5** : Calendrier de suivi et examens réalisés

**Annexe 6**: Consentement éclairé (versions malagasy et française)

**Annexe 7** : Frais de transport

## LISTE DES ABREVIATIONS ET DES SIGLES

**Ag:** Antigène

**AL:** Artemether luméfantrine

**Arg:** Arginine

**ASAQ:** Artésunate Amodiaquine

**CAID** : Campagne d'Aspersion Intra-domiciliaire

**CQ** : Chloroquine

**CSB** : Centre de santé de base

**ACT** : Artemisinin-based combination therapy

**DDT** : Dichlororo-Diphényl-Trichloréthane

**Dhps** : Dihydroptéroate Synthase

**DLP** : Direction nationale de lutte contre le paludisme

**ECT:** Echec Clinique Tardif

**EPT** : Echec Parasitologique Tardif

**ETP:** Echec Thérapeutique Précoce

**J.C:** Jésus Christ

**Leu:** Leucine

**Lys:** Lysine

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé

**ONG** : Organisation non gouvernementale

**P.f:** *Plasmodium falciparum*

**PCR:** Polymerase Chain Reaction

**Pfprt:** *Plasmodium falciparum* chloroquinol-résistance-transporteur

**PNLP:** Programme national de lutte contre le paludisme

**RBM:** Roll Back Malaria

**RCPA:** Réponse Clinique et Parasitologique adaptée

**SP:** Sulfadoxine Pyriméthamine

**TDR:** Test Diagnostic Rapid

**Tyr:** Tyrosine

## **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

Le paludisme constitue la maladie parasitaire la plus fréquente et potentiellement mortelle dans de nombreuses zones tropicales. En effet, il reste un problème crucial de santé publique dans le monde. En 2015, 214 millions de nouveaux cas de paludisme ont été constatés avec 438000 décès dans le monde. L'Afrique subsaharienne supporte une part disproportionnée de la charge mondiale du paludisme, 89% des cas de paludisme et 91% des décès dus à cette maladie sont survenus dans cette région [1].

Le développement de résistance des plasmodies aux antipaludiques constitue un obstacle majeur dans la lutte contre le paludisme. L'artémisinine a été connue depuis l'an 2000 en Chine, étudiée en Occident depuis les années 1970 et introduite dans la pharmacopée au début des années 1990. La résistance de *Plasmodium falciparum* (*P.f*) à l'artémisinine est connue depuis 2008 dans le bassin du Mékong en Asie du sud-est. Des souches résistantes ont été décelées au Cambodge, au Myanmar, en Thaïlande, au Viêt-Nam et plus récemment au Laos. Si la résistance devait se propager à l'Inde et à l'Afrique subsaharienne ou y apparaître, les conséquences en termes de santé publique pourraient être graves puisqu'aucun médicament antipaludique efficace et aussi bien toléré que les polythérapies à base d'artémisinine n'est actuellement disponible [2]. A Madagascar, l'émergence et le développement des plasmodies résistant à la chloroquine a conduit au changement de politique de traitement du paludisme depuis décembre 2005. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine sont recommandées pour le traitement des accès palustres simples. La combinaison recommandée en première intention est l'association artésunate et amodiaquine (ASAQ).

Dans le cadre de la stratégie mondiale de la lutte contre le paludisme, la première priorité de tous les pays où les taux de transmission du paludisme sont élevés comme le cas de notre pays consiste à réduire le plus possible la morbidité et la mortalité dues à cette maladie. Cette stratégie requiert : un accès universel durable à des mesures de lutte antivectorielle, l'utilisation des tests de diagnostic et des médicaments antipaludiques qui soient adaptés et de qualité garantie ainsi que l'application de l'ensemble des thérapies préventives recommandées par l'OMS qui conviennent au contexte épidémiologique [3]. Ces activités doivent être soutenues par des systèmes efficaces de surveillance

épidémiologique, une surveillance robuste de la situation entomologique et de l'efficacité des médicaments.

Ainsi, avec la collaboration de la direction nationale de lutte contre le paludisme (DLP) notre présent travail a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ASAQ, mondialement reconnu plus efficace dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum*, afin de tirer une idée sur la prise de décision concernant la prise en charge ultérieure.

Le plan de notre étude comprend :

- Une introduction
- Une revue de la littérature
- L'étude proprement dite
- Les commentaires – discussion - suggestion
- Et enfin la conclusion

**PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE**

## PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

### I. GENERALITES SUR LE PALUDISME

#### I.1 Définition

Le paludisme (Palus= du latin marais) ou Malaria(mauvais air = en italien) se définit comme une érythrocytopathie parasitaire provoquée par des hématozoaires du genre *Plasmodium* transmise à l'Homme par la piqûre d'arthropodes hématophages : les anophèles femelles [4-5]. Il s'agit d'une maladie infectieuse endémo-épidémique surtout importante pour les populations vivant en zone intertropicale.

#### I.2 Rappel historique

Le paludisme affecte les êtres humains depuis plus de 50 000 ans et aurait été un pathogène depuis le début de l'histoire de notre espèce. En Egypte, en 1600 avant J.C, des fièvres mortelles dont probablement le paludisme ont été rapporté sur des *papyrus Ebers*[6]. Au IVème siècle avant J.C, les symptômes de fièvre intermittente ont été décrits par Hippocrate ; il lie ces fièvres à certaines conditions climatiques et environnementales, et les divise en trois types : *febris tertiana* et *quotidiana* ou *continua*. Au IIème siècle avant J.C, les Grecs et les Romains ont remarqué la corrélation entre fièvres intermittentes et la proximité de marécages. Le terme italien de « malaria », repris par les anglophones, exprime bien la liaison entre les fièvres et les miasmes véhiculés dans l'air des marais.

En 1880, ALPHONSE LAVERAN médecin militaire à Constantine (Algérie) avait découvert le parasite nommé « *Oscillaria malariae* » responsable du paludisme. Cet effort lui vaut le prix Nobel de médecine en 1907. En 1893, Laveran introduit le terme francophone de paludisme, dérivé de palud qui veut dire marais.

En Italie, les travaux de Golgi (1889), de Grassi et Faletti (1892) sur le *Plasmodium vivax* et le *Plasmodium malariae*, ainsi que ceux de Welch (1897), Marchiafava, Celli (1885), Faletti, Grassi sur le *Plasmodium falciparum* confirment l'origine parasitaire et l'identité spécifique des parasites.

En 1898, Ross élucide le mode de transmission par piqûre de moustique. Entre 1920-1940, les antipaludiques de synthèse (les amino-4-quinoléines et ses dérivés) furent découverts.

En 1939, MÜLLER décrit les propriétés insecticides du Dichloro-Diphényl Trichloréthane (D.D.T.).

En 1957, l'OMS entreprenait une éradication mondiale du paludisme.

En 1960, c'était un moment tourmenté par l'apparition d'un double échec : des vecteurs résistants au D.D.T et quelques souches *Plasmodium falciparum* résistantes aux amino-4-quinoléines pour la première fois en Colombie puis au Thaïlande et en Afrique de l'Est et Centrale [7].

En 1975, Madagascar était concerné par cette résistance [8].

### **I.3 Rappels épidémiologiques**

#### **I.3.1 Agents pathogènes**

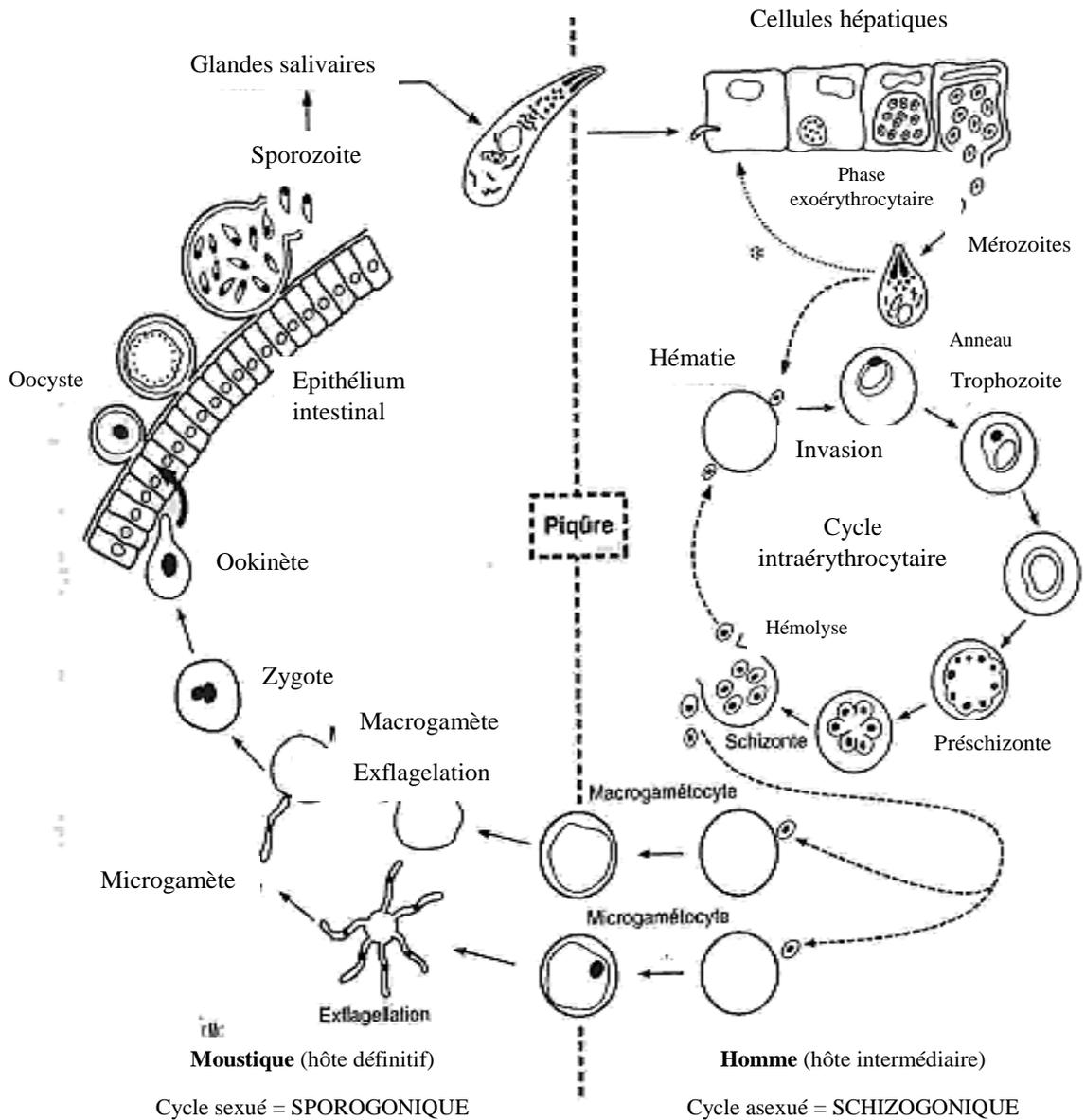
Le paludisme est dû à un protozoaire appartenant au genre *Plasmodium*. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales mais seulement cinq de ces espèces sont retrouvées en pathologie humaine. Il s'agit *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*. En effet, *Plasmodium falciparum* est celui qui est le plus largement répandu à travers le monde qui développe des résistances aux antipaludiques et qui est responsable des formes cliniques potentiellement mortelles [3,9].

#### **I.3.2 Cycle parasitaire**

Le cycle de *Plasmodium* est un cycle complexe qui comprend un hôte intermédiaire (l'Homme) où il se trouve sous une forme haploïde et se multiplie de manière asexuée et un hôte définitif (l'Anophèle femelle) où a lieu la reproduction sexuée.

L'Homme contracte le paludisme lors de la piqûre de moustiques infectés du genre Anophèles. Ceux-ci inoculent des milliers de sporozoaires qui sont des cellules minces et allongées, mononuclées capables de pénétrer dans les hépatocytes et de s'y transformer en une masse cytoplasmique plurinucléée ou Plasmodiale, donnant le schizonte hépatique. Celui-ci produit par division asexuée (schizogonie) 2000 à plusieurs dizaines de milliers (40 000 chez *P. falciparum*) de petites cellules uni nucléées appelées les mérozoïtes. Celles-ci déversées dans la circulation sont capables de pénétrer dans les érythrocytes où de nouveaux cycles schizogoniques (schizogonie érythrocytaire) vont se succéder périodiquement en donnant lieu aux accès palustres. Lors du développement érythrocytaire, certains mérozoïtes subissent une maturation

d'une dizaine de jours, accompagnée d'une différenciation sexuée. Ils se transforment en gamécyte qui vont rester dans la circulation sanguine pendant 10 à 15 jours. Ils sont capables d'évoluer chez le moustique vers la formation d'un zygote (ookinète). Celui-ci devient un oocyste à l'intérieur duquel se développeront les sporozoïtes infestant [10,11].



**Figure n°1:** Cycle biologique de *Plasmodium*

Source : Rasoamanihaja CF. Etude sur la suspicion de recrudescence de paludisme à Antananarivo de 1999 à 2001. [Thèse]. Médecine Humaine. Antananarivo ; 2002.

### I.3.3 Vecteurs

Le paludisme se transmet à l'Homme par la piqûre d'un moustique culicidé du genre Anophèles au moment de son repas sanguin. Seule la femelle hématophage transmet la maladie. Elle ne pique qu'à partir du coucher du soleil avec un maximum d'activité entre 23 heures et 6 heures.

*Anophèle funestus*, *Anophèle mascarensis*, *Anophèle gambiae s.s*, *Anophèle arabiensis* et *Anophèle merus* sont considérés comme les principaux vecteurs responsables de la transmission de paludisme à Madagascar [12].

### I.3.4 Modalités de transmission

La connaissance du cycle du paludisme permet de comprendre les modalités de transmission de la maladie. La transmission et la propagation des parasites du paludisme dans une région donnée se font selon un processus dont le principal protagoniste est l'anophèle femelle. Le paludisme est transmis pendant la nuit par la piqûre d'un moustique. La phase sanguine du cycle chez l'Homme rend possible d'autres modes de contamination : transmission congénitale, transfusionnelle, par greffe d'organe ou transmission accidentelle chez des personnels de santé manipulant du sang contaminé. En pratique ces transmissions sont tout à fait exceptionnelles et n'influencent pas l'épidémiologie [13].

## I.4 Tableaux cliniques du paludisme

### I.4.1 Accès palustre simple

#### ➤ Accès de primo-invasion chez les sujets non immuns.

Le délai après la piqûre infectante est variable : classiquement de 11 jours. En fait, il peut être long chez le sujet sous chimioprophylaxie inadéquate et peut aller jusqu'à un an. En général, le tableau clinique est polymorphe, non spécifique caractérisé par les signes suivants : fièvre  $>39^{\circ}\text{C}$ , frissons, sueurs, céphalées, myalgies, malaise général, anorexie ; parfois peut être trompeur sous forme de syndrome pseudo grippal [14-16].

#### ➤ Accès chez les sujets immuns

Le portage d'infections plasmodiales peut être asymptomatique, il est fréquent dans les zones où la transmission est pérenne [14].

➤ **Accès répétés liés à des reviviscences schizogoniques**

L'accès de frissons, chaleur, sueurs, se répète tous les 2 jours donnant la fièvre tierce maligne pour le *P. falciparum* ou bénigne si à *P. vivax*, *P. ovale*. Pour le *P. malariae*, l'accès se répète tous les 3 jours appelé fièvre quarte. Ces accès s'accompagnent parfois d'une splénomégalie qui témoigne la prémunition [15,16].

#### **I.4.2 Les autres formes cliniques**

➤ **Paludisme viscéral évolutif**

Il s'agit d'une manifestation chronique atteignant préférentiellement l'enfant vivant en zone d'endémie ou l'adulte non prémuni soumis à des inoculations parasitaires répétées. Cliniquement le tableau associe : une anémie importante, une splénomégalie importante, une fébricule autour de 38° avec parfois des poussées thermiques plus importantes et chez l'enfant un retard staturopondéral [15,16].

➤ **La fièvre bilieuse hémoglobinurique**

Le début est brutal marqué par des lombalgies violentes et un état de prostration. Une fièvre, des vomissements alimentaires puis bilieux surviennent. Un ictère hémolytique apparaît avec anémie, collapsus, oligurie ou oligo-anurie faite « d'urines porto ». Parmi les facteurs déclenchant on retient classiquement une nouvelle prise de quinine, le froid (« fièvre de débarquement ») mais des tableaux similaires ont été observés récemment avec l'halofantrine et la méfloquine [15,16].

➤ **Le paludisme grave**

Le paludisme à *P. falciparum* du sujet non immun (jeune enfant en zone d'endémie, femme enceinte, expatrié, voyageur) est potentiellement mortel.

Un paludisme grave peut prendre différentes formes cliniques dont la plus importante est l'atteinte cérébrale. On regroupe sous le terme de neuropaludisme, toutes les manifestations neurologiques conséquence de l'atteinte cérébrale au cours de l'accès palustre : troubles de la conscience, prostration et convulsions. Les critères de gravités de paludisme sont définis par l'OMS (cf. annexe 1).

- Le début peut être progressif ou brutal

L'accès pernicieux à début progressif est marqué par l'installation d'une fièvre irrégulière, d'un syndrome algique diffus, associé à des troubles digestifs. L'examen

clinique peut déjà révéler une composante neurologique faisant évoquer l'évolution vers un paludisme grave.

L'accès pernicieux à début brutal se traduit par une triade symptomatique (fièvre, coma, convulsions) à laquelle s'ajoute fréquemment une détresse respiratoire. Il est fréquent chez le jeune enfant en zone d'endémie (< 5 ans) et peut entraîner la mort en quelques heures.

- Phase d'état

La fièvre est le plus souvent très élevée et le tableau neurologique se complète pouvant associer: troubles de la conscience (obnubilation au coma profond), convulsions (généralisées ou localisées), troubles du tonus et d'autres signes cliniques (manifestations viscérales, tous les organes peuvent être atteints, notamment les reins, les poumons, le foie).

Parfois, sans signe neurologique évident, on observe des formes graves avec anémie profonde (chez l'enfant) ou insuffisance rénale aiguë (chez l'adulte).

- Evolution

Non traité, le neuropaludisme est mortel en deux ou trois jours. Avec une prise en charge adaptée, la mortalité reste lourde (10 à 30 %). Lorsqu'elle est obtenue, la guérison se fait généralement sans séquelle sauf chez l'enfant (5 à 10 % de séquelles définitives telles les troubles cognitifs, l'épilepsie, l'hypo perfusion cérébrale, les chutes à répétition...) [15,16].

➤ **Paludisme chez l'enfant**

Le paludisme de l'enfant apparaît après la disparition de la protection du nouveau-né par les anticorps maternels et le remplacement progressif de l'hémoglobine fœtale par l'hémoglobine adulte après l'âge de 3 mois. L'enfant acquiert une immunité labile et incomplète au prix de nombreux accès palustres graves.

En zone d'endémie, les 2 formes cliniques les plus fréquemment observées en pédiatrie sont l'anémie grave et le neuropaludisme [15,16].

➤ **Paludisme chez la femme enceinte**

Le paludisme est beaucoup plus fréquent chez la femme enceinte surtout pendant le troisième trimestre et à l'accouchement. Des complications aiguës et graves sont notées: mortalité fœto-maternelle, accès pernicieux palustre dans les régions d'endémie instable où les cas sont peu fréquents en dehors des épisodes épidémiques. En zone de paludisme

stable, les manifestations cliniques sont surtout dominées par : une anémie chez la mère, un retard de croissance chez le fœtus responsable d'un déficit pondéral à la naissance [15,16].

### I.5 Diagnostic positif

#### - Orientation clinique :

En pratique il faut retenir les règles suivantes :

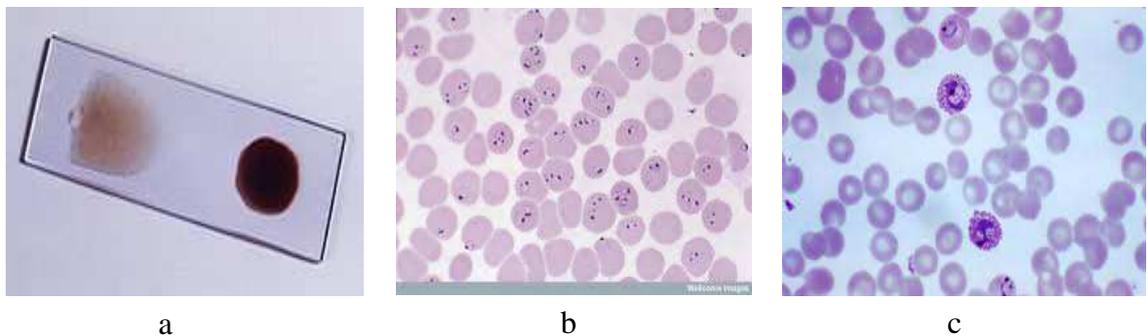
- 1) « Toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire ».
- 2) Face à une suspicion d'accès palustre il convient de rechercher immédiatement des signes cliniques de gravité, notamment neurologiques. La présence d'un signe neurologique quel qu'il soit impose l'hospitalisation en urgence du malade.

#### - Orientation biologique

- ⊗ thrombopénie : définie comme un taux de plaquettes sanguines inférieur à 150 000 / mm<sup>3</sup>
- ⊗ anémie : une anémie hémolytique est un bon signe d'orientation mais elle peut manquer.

#### -Diagnostic de certitude

C'est un diagnostic d'urgence qui repose sur la mise en évidence des formes érythrocytaires de *Plasmodium* sur un prélèvement de sang périphérique par la réalisation d'un frottis minces et/ou d'une goutte épaisse ; ou par la réalisation des tests rapides par immunochromatographie sur bandelette (TDR) qui est simple et permettant d'obtenir un résultat dans l'immédiat [16,17].



**Figure n°2:** (a) goutte épaisse/frottis mince, (b) aspect microscopique *P.f* à la goutte épaisse, (c) aspect microscopique *P.f* au frottis mince.

## I.6 Traitements antipaludiques

### I.6.1 Classification des antipaludiques

Selon le mode d'action, le point d'impact et la structure chimique, on distingue les molécules schizonticides et les molécules gamétocytocides. Les schizontocides sont actifs sur les formes endo-érythrocytaires du cycle schizogonique. Ils regroupent les schizontocides d'action rapide, les antimétabolites d'action plus lente et plus accessoirement certains antibiotiques.

Les gamétocytocides inhibent la transformation des gamétocytes et bloquent la transmission de l'espèce Plasmodiale.

- **Schizonticides érythrocytaires**

Ils comprennent : les amino-4-quinoléine (chloroquine, amodiaquine) ; les arylamino-alcools qui sont les quinoléines méthanol (quinine, méfloquine), les quinghaosu, les dérivés de l'artémisinine (artéméter, artésunate, dihydroartémisinine) ; les antifoliques (sulfamides) ; les antifoliniques (pyriméthamine, proguanil) ; et les antibiotiques (cyclines, clindamycine).

- **Gamétocytocides agissant aussi sur les formes hépatiques**

Ce sont les amino-8-quinoléine regroupant la primaquine (Primaquine®) et la tafénoquine (Etaquine™).

- **Associations d'antipaludiques à effet synergique schizonticide**

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

Les « nouveaux » antimalariques sont tous associés au moins en bithérapie :

-soit en associations libres (2 sortes de comprimés) : artésunate + sulfadoxine/pyriméthamine, artésunate + méfloquine;

- soit en associations fixes: atovaquone + proguanil, chlorproguanil + dapsonne, artéméter + luméfantrine, artésunate + amodiaquine, artésunate + méfloquine [16-18].

### I.6.2 Mécanismes d'actions des principaux antipaludiques

Les mécanismes d'action mis en jeu sont multiples.

- **Inhibition de l'hème polymérase** (amino-4-quinoléines, arylamino-alcools).

Ces principes actifs traversent la vacuole et s'y accumulent, leur fonction amine étant ionisée en milieu acide. Ils forment des complexes héminiques toxiques et diminuent ainsi la disponibilité du fer nécessaire à la croissance du parasite.

- **Production de radicaux libres** (artémisinine et ses dérivés synthétiques).

Au contact d'une forte concentration en fer, l'artémisinine et ses dérivés produisent des radicaux libres toxiques vis-à-vis des membranes cellulaires via le stress oxydatif. Ces agents modifieraient également les membranes réticuloendoplasmiques.

- **Inhibition de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques au niveau de deux enzymes :**

La synthétase de l'acide dihydrofolique (antifoliques) et la réductase de l'acide dihydrofolique (antifoliniques).

- **Inhibition de l'ubiquinone mitochondriale** en bloquant le transport des électrons du complexe du cytochrome bc<sub>1</sub>L (atovaquone).

- **Inhibition de la dihydro-orotate réductase**

Cette enzyme est nécessaire au fonctionnement de l'acide désoxyribonucléique (ADN) plasmodique et interfère dans le métabolisme énergétique mitochondrial (primaquine) [19].

### I.6.3 Indications des principaux antipaludiques

- **Traitement du paludisme non compliqué (accès simple)**

- Les infections à *P. falciparum*

Ses traitements font appel aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) sur une durée de trois jours (artésunate-amodiaquine ou ASAQ en première intention et artémether-luméfantrine ou AL en deuxième intention). Pour réduire la transmission du paludisme, l'utilisation de la primaquine en dose unique met en jeu son activité gamétocytocide. L'association atovaquone-proguanil constitue une alternative aux CTA comme l'halofantrine ou l'association sulfadoxine-pyriméthamine.

- Les infections à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* mobilisent la chloroquine ou en cas de souches chloroquino-résistantes, une CTA dont le dérivé possède une longue demi-vie ou encore la méfloquine. Au cours du troisième trimestre de grossesse, l'emploi de la quinine sera privilégié. La primaquine à la dose de 0,25 à 0,5 mg/kg/j pendant 14 jours prévient les rechutes pour les infections à *P. vivax* et *P. ovale*. Cette activité relève de son action hypnozoïtocide [19].

- **Traitement du paludisme sévère**

Toutes les formes de paludisme grave (accès pernicieux) chez l'adulte et l'enfant nécessitent de recourir à l'artésunate injectable en première intention pendant au moins 24 heures. Le cas échéant, l'administration de quinine injectable est envisageable. Un relais per os est entrepris à l'aide d'une cure complète de CTA [19].

## II. CHIMIORESISTANCE

### II.1 Définition de la pharmacorésistance

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a défini en 1973 la résistance comme la capacité du parasite à survivre et/ou à se multiplier en dépit de l'administration et de l'absorption d'un médicament donné à doses égales ou supérieures à celles habituellement recommandées mais dans les limites de la tolérance du malade [20].

Parmi les cinq espèces infestant l'homme, la première espèce ayant développé la capacité à acquérir la résistance vis-à-vis des schizonticides sanguins est *Plasmodium falciparum*. Depuis quelques années, *Plasmodium vivax* est devenu également résistant à la chloroquine dans certaines régions.

La résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques se définit comme toute fièvre après soixante-douze heures de traitement avec une persistance de la même souche de *P. falciparum* que la souche initiale [21].

### II.2 Historiques de la chimiorésistance

La résistance connue dès la décennie 1950- 1960 avec le proguanil (Paludrine®) pour toutes les espèces et en toutes régions s'est étendue quelques années plus tard à la pyriméthamine dans les mêmes conditions. La résistance des hématozoaires aux antipaludiques ne devint un phénomène de Santé Publique qu'à partir du moment où elle concerna la chloroquine, antipaludique le plus utilisé et le moins onéreux. C'est en

1960, et progressivement jusqu'en 1985, que *P. falciparum* fut reconnu moins sensible (RI), résistant (RII) ou très résistant (RIII) à cette amino-4-quinoléine en Asie du Sud-Est, en Amérique du Sud, en Afrique de l'Est, puis en Afrique Central.

En 1990, face aux graves problèmes de chloroquinorésistance, l'artémisinine a été utilisée en Chine et Birmanie. Depuis 2001, plus de 60 pays ont adopté officiellement les ACT en traitement de première ligne. La résistance du parasite *P. falciparum* à l'artémisinine a été détectée au Cambodge, au Myanmar, en République démocratique populaire Laos, en Thaïlande et au Viet Nam et les premiers cas d'échecs cliniques aux ACT ont été identifiés en Asie du Sud-est[22-24].

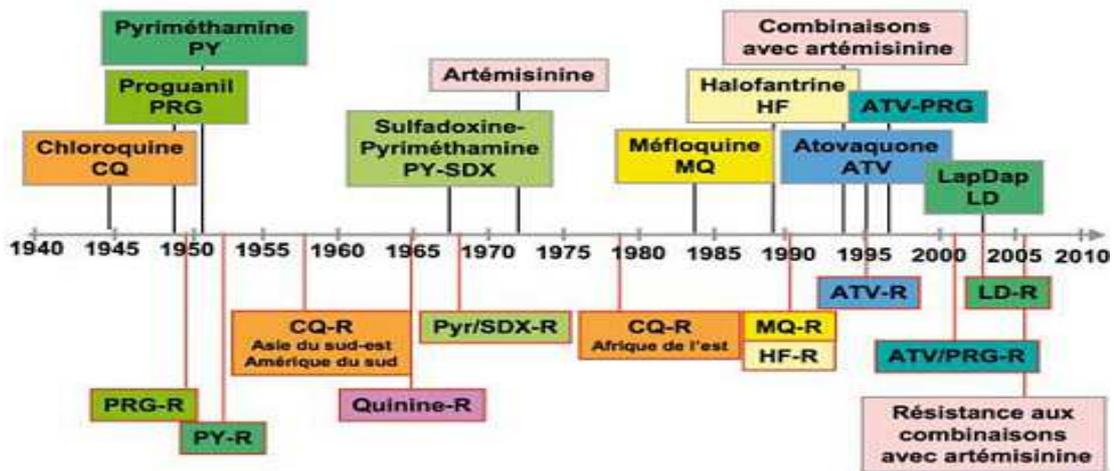


Figure n°3: Introduction des antipaludiques et apparition des résistances *P.falciparum*.

Source : Bruno P, Jérôme D, Sébastien B, Hervé B, Christophe R. La résistance aux antipaludiques. Rev Franco Lab. Mai 2010 ; 422.

### II.3 Etudes antérieures faites à Madagascar sur la chimiosensibilité

Depuis l'apparition de la chimiorésistance des plasmodies dans le monde, les responsables du programme de lutte contre le paludisme ont mené des études d'évaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques utilisés à Madagascar.

- En 2003, une étude a été menée sur la surveillance de la susceptibilité à la Sulfadoxine Pyriméthamine (SP) parmi les cas de paludisme à *Plasmodium falciparum*

à Saharevo : ils n'ont constaté aucun échec thérapeutique après 28 jours de suivis des patients [25].

- En 2006, plusieurs sites ont fait l'objet d'étude :

- A Moramanga et Saharevo, une étude randomisée a été réalisée portant [26]

Sur la chloroquine (CQ) avec une efficacité à 55,6%

Amodiaquine (AQ) dont l'efficacité est à 97,4%

Sulfadoxine pyriméthamine à 97,4%

Association amodiaquine et SP à 96,2%

→ ASAQ avec une efficacité à 92,1%

Résultats après  
correction PCR

- A Ejeda, une étude randomisée avec [27]:

→ CQ avec une efficacité à 36%

→ AQ à 93,7%

→ ASAQ à 92%

- En 2007, une étude sur la compliance et la tolérance de l'ASAQ dans le traitement de l'accès palustre simple à Ampasimpotsy, Andasibe, Moramanga et deux autres communes ruraux à Manakaraa révélé un taux d'échec de 1,6% après 28 jours de suivis et 2,1% après 42 jours de suivi (résultats après PCR) [28].

## II.4 Moyens de détermination de la chimiorésistance

Actuellement, il existe plusieurs techniques susceptibles d'être mise en œuvre pour étudier la chimiosensibilité des souches de *P. falciparum*: les tests « *in vivo* », les tests « *in vitro* », la recherche moléculaire des marqueurs de résistance et les dosages de médicaments.

### II.4.1 Tests *in vivo*

Ils consistent à administrer à un sujet porteur de *Plasmodium falciparum* la dose ordinairement recommandée de l'antipaludique à tester et à contrôler la disparition des parasites du sang au bout d'un temps donné. Ceux-ci permettent d'évaluer l'efficacité des schémas thérapeutiques. Deux méthodes de mesures sont utilisées : le test standard de 14 jours et le test prolongé de 28 jours. La classification des réponses a été simplifiée et

distingue l'échec thérapeutique précoce, l'échec thérapeutique tardif, l'échec parasitologique tardif et la réponse clinique et parasitologique adéquate.

#### **II.4.2 Tests *in vitro***

Ils mesurent en culture le degré d'inhibition de la maturation en schizontes des parasites isolés chez un sujet en présence de doses croissantes d'un antipaludique donné. L'inhibition de la croissance parasitaire sera mesurée en fonction de la concentration inhibitrice à 50 % (CI50).

#### **II.4.3 La recherche des marqueurs de résistance**

Selon les différents médicaments utilisés, *P.falciparum* est capable de développer une résistance par des phénomènes moléculaires (mutations). L'essor d'une nouvelle technologie dérivée de la biologie moléculaire, les tests moléculaires permettent la détection de mutations ponctuelles dans le génome du parasite résistant.

Les marqueurs moléculaires de résistance sont :

- Chloroquine : mutations *pfprt* Thr76 avec une forte association, du *pfmdr1* Tyr86, Phe184, Cys1034 ou du Tyr1246,
- Sulfadoxine : mutations de *dhfr* (codons 108, 51, 59, 164),
- pyriméthamine : mutations de *dhps* (codons 436, 437, 540, 581, 623), de *dhfr* Asn108 essentiel pour la résistance à la pyriméthamine, la résistance augmente avec les mutations supplémentaires de Leu51, Arg59 ou triple mutation, la résistance totale est conférée par l'addition de Leu164 et quadruple mutation indépendamment des mutations de *dhps*.
- Méfloquine : les bases génétiques de la résistance sont mal connues.
- Quinine : polymorphisme de *pfmdr1* peut moduler la susceptibilité, les mutations de *pfmdr1* 186, 184, 1034, 1042, 1246 sont en évaluation.
- Artémisinine : mutations du gène *Kelch 13* (K13) [23-24-29].

#### **II.4.4 Dosage des médicaments :**

Il est basé sur le dosage sanguin de médicaments. Cette technique a été couplée avec des tests *in vivo* pour l'analyse des cas d'échec afin d'établir que la posologie administrée au malade est corrélée à une concentration adéquate d'antipaludique dans le plasma ou le sang total. En outre, en raison des importantes variations intra- et

interindividuelles bien connues de la pharmacocinétique, il n'existe pas de valeur seuil qui reflète la bonne absorption du médicament [24-29].

### **III. LE PALUDISME A MADAGASCAR**

#### **III.1 Environnement et Paludisme à Madagascar**

##### **III.1.1 Bioclimats**

Les conditions bioclimatiques ont principalement des conséquences sur deux types de facteurs influant le paludisme : la distribution des anophèles et le développement du parasite dans ces moustiques. Certaines conditions de sécheresse dans le Sud aride ou de froid en altitude au-dessus de 1800 à 2000 mètres sont moins favorable au développement du moustique.

Mais la plupart des vecteurs impliqués dans la transmission sont relativement tolérants aux climats et peuvent surmonter ses obstacles par une adaptation à l'homme, à son habitat et à ses cultures. Lors de son cycle à l'intérieur du moustique, le parasite est soumis aux aléas climatiques et son développement nécessite un endroit à température modérée [29,30].

##### **III.1.2 Températures**

Sur la côte Est, l'alizé et la proximité du courant chaud subéquatorial masquent l'influence de la latitude qui redevient importante sur le reste de l'île.

A l'Ouest, les conditions continentales l'emportent sur les conditions océaniques, le canal du Mozambique intervenant peu comme régulateur thermique.

D'une façon générale, les basses températures correspondent également aux mois les plus secs [29,30].

##### **III.1.3 Faciès épidémiologique**

On retrouve à Madagascar des faciès épidémiologiques analogues au continent africain. On distingue ainsi quatre faciès :

➤ **le faciès équatorial** sur la côte orientale est caractérisé par une forte transmission pérenne à l'origine d'un paludisme stable, entraînant le développement d'une forte prémunition surtout chez l'adulte.

➤ **le faciès tropical** sur la côte ouest est le siège d'une transmission saisonnière pendant plus de six mois par an, entraînant la stabilité de la maladie et la prémunition des populations. Les trois espèces d'anophèles sont présentes dans ces deux faciès.

➤ **le faciès du sud**, la transmission est saisonnière pendant moins de quatre mois et même de deux mois, dans l'extrême sud. Il semble que l'*Anophèle arabiensis* soit le seul vecteur présent. Le paludisme instable prend des allures épidémiques certaines années, touchant sévèrement toutes les classes d'âge du fait de l'absence de prémunition.

➤ **le faciès des Plateaux**, entre 1000 et 1500 m, a été victime d'épidémies meurtrières en 1987-1988, touchant toutes les classes d'âge. L'*Anophèle arabiensis* et l'*Anophèle funestus* assurent la transmission saisonnière d'un paludisme instable [29,30].

### III.2 Profils épidémiologiques

À Madagascar, le profil épidémiologique du paludisme se caractérise par une endémicité stable dans les basses terres côtières, instable sur les Hautes Terres Centrales (HTC) et dans la zone semi-désertique du sud du pays.

L'île de Madagascar, constitue une sous-région de la Région Afro-tropicale malgré le fort endémisme de la faune. Par contre, aucun des anophèles endémiques à Madagascar n'est vecteur du paludisme. Les trois vecteurs de paludisme non endémiques *Anophèles gambiae* S.S., *An.arabiensis* et *An. funestus* retrouvés ici à Madagascar sont identiques à ceux du continent africain. [29,30].

### III.3 La Direction nationale de Lutte contre le Paludisme à Madagascar

#### III.3.1 Politique, Stratégies et directives

Des documents de politiques et stratégiques sont développés au niveau central avec la collaboration du niveau périphérique et des directives sur la mise en œuvre de la lutte contre le paludisme. Ils sont appliqués suivant les différents niveaux de système de santé. En ce qui concerne l'accessibilité aux soins, le programme assure une politique de gratuité pour les mesures de prévention (MID, CAID, TPI) et de prise en charge des accès palustres simples [31].

### **III.3.2 Stratégies de lutte contre le paludisme**

Tous les axes stratégiques sont orientés à tous les niveaux du paludisme :

- **Prise en charge des cas de paludisme**

La prise en charge précoce et correcte des cas de paludisme permet de réduire la mortalité et les charges socio-économiques engendrées par la maladie.

Les approches de mise en œuvre de la prise en charge sont : la confirmation biologique de tous les cas suspects de paludisme par l'utilisation des RDT ou la microscopie ; le traitement des cas simple au niveau des centres de santé de base ; la prise en charge des cas grave au niveau des hôpitaux ; la prise en charge des cas de fièvre au niveau communautaire chez les enfants de moins de 5 ans ; l'introduction des RDT au niveau communautaire; la mise à disposition des intrants au niveau du secteur privé (RDT, Microscopie, ACT) ; le renforcement de l'assurance qualité des médicaments antipaludiques, de la pharmacovigilance, de l'utilisation rationnelle des médicaments ainsi que le renforcement de la surveillance de la résistance des parasites aux antipaludiques.

- **Campagne d'Aspersion Intra-Domiciliaire (CAID)**

La CAID constitue l'une des méthodes de contrôle du vecteur la plus efficace pour interrompre la transmission du paludisme. Elle consistera en organisation de campagnes d'aspersion avant le début de la saison de transmission au niveau des zones d'interventions avant le pic de la transmission.

- **Promotion d'utilisation des Moustiquaires Imprégnées à efficacité Durable (MID)**

L'utilisation systématique de MID est la mesure de protection individuelle recommandée dans les zones endémiques pour la population à risque, particulièrement les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans.

- **L'application du Traitement Préventif Intermittent chez la femme enceinte**

C'est une méthode de prévention du paludisme pendant la grossesse basée sur la prise de Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP). La stratégie inclut la consolidation du TPI

dans toutes les zones de contrôle et la sensibilisation des femmes enceintes au niveau communautaire pour compléter les CPN et adhérer à la stratégie.

▪ **La préparation et riposte aux épidémies et situation de recrudescence**

La stratégie consiste à mettre en place des mécanismes permettant d'améliorer le système de surveillance du paludisme dans le cadre du continuum vers l'élimination de la maladie à Madagascar. Le système de prévention et de contrôle des épidémies, des recrudescences est actuellement basé sur un système d'alerte précoce permettant de prévoir toute épidémie ou recrudescence potentielle de paludisme en fonction des données hebdomadaires de notification des cas au niveau des CSB[31].

▪ **Promotion de la Santé par la communication (CCC)**

Il s'agit essentiellement de renforcer et de coordonner le plaidoyer, la promotion des actions intersectorielles, les actions de communication et de mobilisation sociale dans le cadre de la lutte contre le paludisme.

Les intervenants à tous les niveaux doivent jouer un grand rôle dans la mise en œuvre de cette stratégie.

Une appropriation des actions qui y seront menées et d'aboutir aux changements de comportements souhaités :

- Recours aux soins dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes ;
- Utilisation correcte et régulière des MID dans les zones cibles ;
- Adhésion des populations à l'AID et aux aspects environnementaux qui y sont liés ;
- Adhésion des populations à l'utilisation correcte des services de CPN et du TPI

[31].

## **DEUXIEME PARTIE : METHODES ET RESULTATS**

## **DEUXIEME PARTIE : METHODES ET RESULTATS**

### **I. METHODES**

#### **I.1 Description de l'étude**

##### **I.1.1 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude descriptive longitudinale prospective (selon le protocole OMS 2014).

##### **I.1.2 Période et durée de l'étude**

Le recrutement et les suivis des patients se sont déroulés le mois de mars au mois de juin 2016.

La durée depuis la rédaction du protocole jusqu'à la présentation des résultats est de 8 mois, allant du mois de mars au août 2017.

##### **I.1.3 Conception de l'étude**

C'est une étude de surveillance qui consiste en une évaluation prospective des réponses cliniques et parasitologiques au traitement du paludisme non compliqué avec observation directe du traitement, conduit selon le protocole de l'OMS 2014. Les personnes qui ont été atteintes de paludisme non compliqué et ayant répondu aux critères d'inclusion de l'étude ont été recrutées et traitées dans le site par l'ASAQ et faisait l'objet d'une surveillance pendant 28 jours. Le suivi consiste en une série de visites de contrôle à date fixe par des examens cliniques et tests de laboratoire. Sur la base des résultats de ces évaluations, les patients seront classés selon qu'ils présentent un échec thérapeutique (précoce ou tardif) ou une réponse adéquate. La proportion de patients ayant présenté un échec thérapeutique durant le suivi sert à évaluer l'efficacité de l'ASAQ. En cas de parasitémie constatée par la lecture de lame à partir de J7, une analyse par PCR a été utilisée pour faire la distinction entre un véritable échec thérapeutique et des épisodes de réinfestation.

#### **I.2 Site d'étude**

L'étude a été menée au Centre de Santé de Base niveau 2 ou CSB2 Tsaratanàna (figure 3).

➤ **Situation géographique**

Tsaranàna est une commune rurale dans le district d'Ifanadiana, région Vatovavy Fitovinany. Le district Ifanadiana est traversée par la route nationale n°45 ; de là la route vers Tsaranàna est une route secondaire non goudronnée. Cette commune est située sur la côte Est de Madagascar, à 427km de la capitale. Ses coordonnées géographiques correspondent à 21°11'00' sud et 47°38'00' à l'est, avec une altitude de 463cm.

La commune de Tsaranàna est une zone de grandes forêts où règne un climat globalement chaud et humide. Cette région a un faciès équatorial qui est caractérisé par une transmission saisonnière longue pendant la saison des pluies de plus de 6 mois par an à l'origine d'un paludisme stable.

➤ **Contexte sociodémographique**

Le CSB dessert 17 fokontany avec une population de 23945 habitants qui sont en majorité constituées par l'ethnie Tanala. Environ 93% de la population de la commune sont des agriculteurs dont les principales récoltes sont surtout constituées par les riz, manioc, haricot et banane. Les autres secteurs occupent les 7% des restes de la population (éducation, les personnels de santé, les personnels administratifs du commune). Des écoles publiques primaires et une école de premier cycle secondaire sont accessibles au niveau de la commune.

➤ **Présentation du CSB :**

Le CSB II Tsaranàna est le seul centre de santé disponible au sein de la commune. Elle se trouve à 16km du district où il y a le centre hospitalier de district. Elle travaille en étroite collaboration avec différentes ONG tel le Projet d'Appui d'Urgence aux Secteurs Essentiels de l'Education, Nutrition et Santé (PAUSENS), et le Pivot. Ce dernier travaille en étroite collaboration avec le centre en évacuant tous les cas graves non pris en charge au CSB par l'intermédiaire de leur ambulance vers un centre hospitalier ; permettant ainsi l'évacuation des cas graves de paludisme.

Le CSB possède différents services tels que le service préventif qui comprend la planification familiale, la consultation prénatale, la surveillance nutritionnelle des enfants moins de 5 ans, la vaccination, l'information, l'éducation, la communication ; le service

curatif (les consultations externes, les hospitalisations, les soins infirmiers) ; le service de pharmacie (une pharmacie de détail, un magasin de stockage) et le service de maternité (une salle d'accouchement, une salle des accouchées avec 4 lits).

➤ **Personnels du CSB**

Le CSB2 compte 8 employés (tableau I).

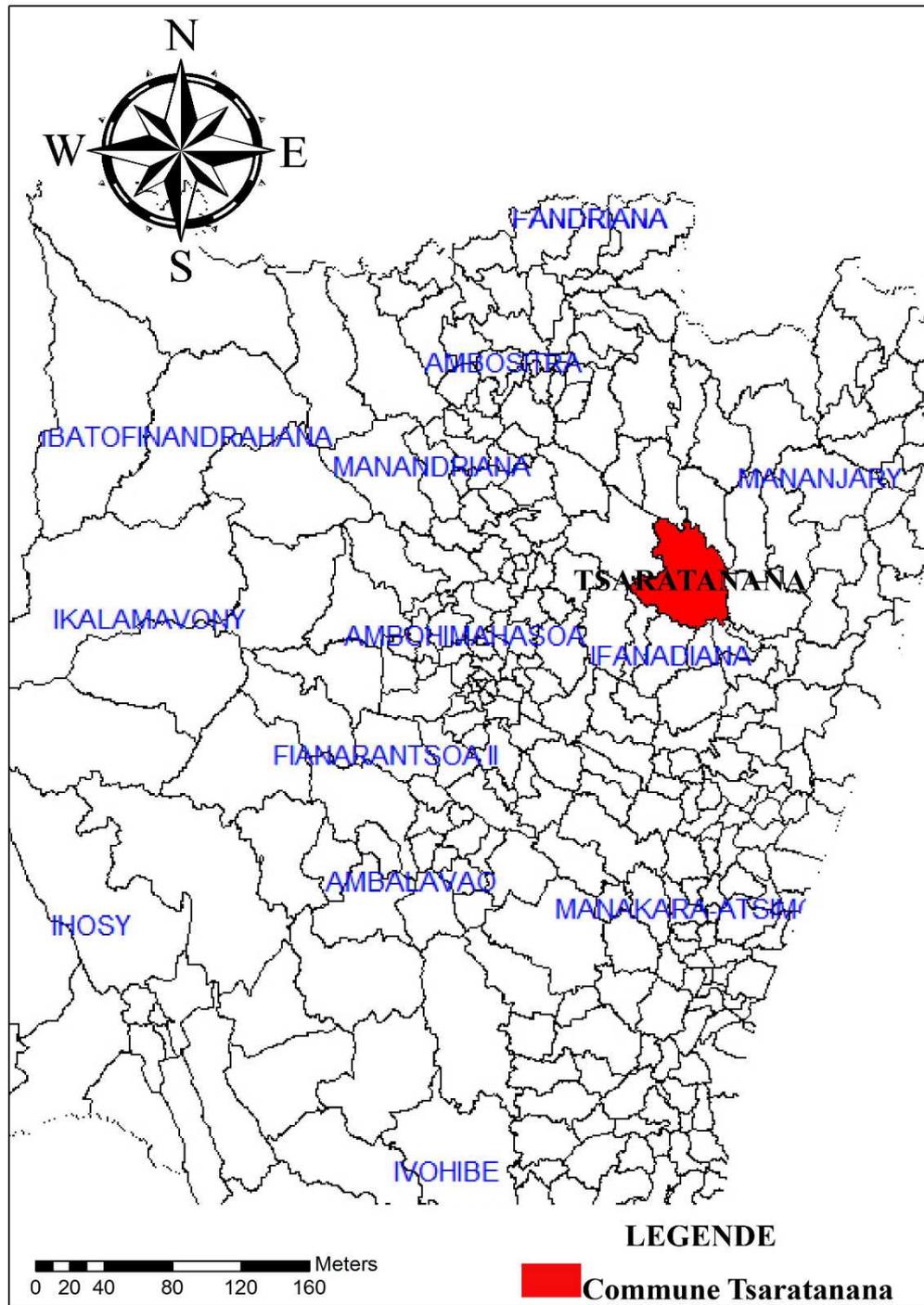
**Tableau I:** Situation du personnel du CSB2 Tsaratanàna en 2016

Dénominations	Effectifs
Médecins généralistes	1
Sages-femmes	1
Infirmiers	1
dispensatrice	1
Gardien	1
Personnel d'appui	3



**Figure n°4:** CSB II Tsaratanàna

*Source : CSB II Tsaratanàna*



**Figure n°5:** Présentation du site d'étude Tsaratanàna

*Source : BD 500 FTM*

### I.3 Population d'étude

Tout cas suspects de paludisme âgés de 6 mois à 15 ans vus en consultation par le médecin du centre ont fait l'objet d'une investigation. Cette tranche d'âge a été choisie du fait du taux de morbidité et mortalité élevés chez ces enfants.

Le recrutement des patients a été fait selon la recommandation de l'OMS. Chaque patient suspect se voyait attribuer un numéro et après nous avons noté dans un cahier appelé « registre des patients » les renseignements concernant ce patient.

Pour chaque patient suspect de paludisme, nous avons effectué :

- un examen clinique : prise de température, pesée, mesure de la taille, prise de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque au repos ;
- un prélèvement du sang capillaire pour le test diagnostique rapide (TDR) ;
- un examen parasitologique : confection de lame (frottis mince et goutte épaisse) à partir de prélèvement au bout du doigt si le TDR était positif de 2 ou 3 traits ;
- un dosage du taux d'hémoglobine à la fois pour évaluer l'impact de traitement et d'éliminer un paludisme grave.

La sélection, l'inclusion et le devenir du patient étaient fonction du résultat de l'examen clinique, du dosage de l'hémoglobine, du TDR et de la densité parasitaire.

Si les critères d'inclusions ont été respectés et que le patient et son parent étaient d'accord pour participer à l'étude (signature du consentement éclairé), il était alors inclus dans l'étude et suivi sur une période de 28 jours selon le protocole. A chaque patient inclus est attribué un cahier d'observation, dans lequel tous les renseignements cliniques obtenus au cours des différents suivis sont inscrits.

#### ➤ Les critères requis pour le recrutement étaient les suivants :

- sujets âgés de 6 mois à 15 ans,
- possibilité et volonté de respecter le protocole pendant la durée de l'étude et de respecter le calendrier de consultations,
- capables de recevoir un traitement par voie orale,
- température axillaire  $\geq 37,5$  °C non corrigée à la visite d'inclusion ou antécédent de fièvre dans les 24 heures,

- infection mono spécifique à *Plasmodium falciparum* confirmé au frottis mince avec une densité parasitaire entre 1000 à 200 000 hématies parasitées par  $\mu\text{L}$  de sang. Ce choix de la densité parasitaire résulte des compromis entre l'intensité modérée à élevée de la transmission de l'infection, plus de 200 000 le paludisme est considéré comme grave.

- taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 5g/dl,
- signature du consentement éclairé par le responsable de l'enfant.
- assentiment éclairé de tous les participants mineurs âgés de plus de douze ans,
- consentement au test de grossesse pour toute femme en âge de procréer et d'un parent ou tuteur.

➤ **Les patients qui ont présenté un ou plusieurs des critères suivant ont été exclus de l'étude**

- 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, (annexe 1)
  - poids corporel inférieur à 5 kg,
  - 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),
    - prise régulière de médicaments qui risquerait d'interférer avec la pharmacocinétique du médicament antipaludique
    - antécédents d'hypersensibilité à l'un quelconque des médicaments testés ou utilisés comme traitement de remplacement ou de contre-indication à ces médicaments,
    - test de grossesse positif ou allaitement,
    - femme en âge de procréer ne pouvant ou ne souhaitant pas effectuer un test de grossesse ou prendre des contraceptifs,
    - un antécédent d'atteinte hépatique et/ou hématologique lors de traitement par l'amodiaquine,
    - un patient qui n'a pas signé le consentement,
    - infestation mixte ou infestation monospécifique par une autre espèce de *Plasmodium*, détectée par examen microscopique.

- patient perdu de vue c'est-à-dire que 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. Une visite de suivi pour les patients qui ne reviennent pas au site, surtout durant l'administration du médicament testé, mais aussi durant tous les suivis a été réalisée. Les données concernant ses patients sont censurées ou elles sont exclues de l'analyse.

- sortie prématurée de l'étude secondaire à l'apparition d'une des circonstances suivantes :

- apparition d'un ou de plusieurs signes de danger et/ou de paludisme compliqué,
- survenue d'un effet indésirable justifiant l'arrêt du traitement,
- la décision qui a été prise par les patients, parents ou tuteurs de sortir de l'étude ou d'arrêter le traitement à l'étude à tout moment et quelles qu'en soient les raisons,
- les malades qui ne se présentent pas au jour 1 et au jour 2 et qui manquent une dose de traitement sont définitivement retirés de l'étude,
- le patient présentant des vomissements persistants. Un patient qui a vomi les médicaments à deux reprises a été retiré de l'étude et recevait un traitement de secours parentéral,
- le non-respect volontaire du protocole : prise d'un antipaludique (ou d'antibiotiques ayant une activité antipaludique) ou administration de ces médicaments par un tiers.
- le non-respect involontaire du protocole (survenue pendant la période du suivi d'une maladie qui a empêché une classification claire des résultats du traitement, détection d'une autre espèce Plasmodiale au cours du suivi ou classification erronée du patient due à une erreur de laboratoire dont la valeur de la parasitémie.

#### **I.4 Nombre de patients nécessaires**

Les recommandations actuelles préconisent d'utiliser des méthodes statistiques classiques pour déterminer la taille de l'échantillon à partir d'une proportion estimée d'échecs thérapeutiques. La taille de l'échantillon est calculée en considérant une proportion de 15% d'échec clinique dans la population, un niveau de confiance de 95%

et un niveau de précision de 10%. Pour un médicament testé, il faut recruter au minimum 50 malades par chaque bras thérapeutique à évaluer pour que l'étude soit représentative.

## I.5 Traitement de l'étude

### ❖ Combinaison artésunate et amodiaquine (ASAQ)

La combinaison artésunate plus amodiaquine (Arsucam©) : ce médicament est fabriqué par Sanofi-Aventis, vendu sous le nom commercial de Arsucam (co-blister de comprimé de artésunate (AS) à 50 mg et de comprimés d'amodiaquine chlorhydrate (AQ) à 200 mg. Tous les médicaments utilisés ont été entreposés dans un endroit sec et frais.

Ce médicament est enregistré et commercialisé à Madagascar depuis 2004.

**Tableau II:** Lot et date de péremption des médicaments utilisés selon les poids des patients

Poids	Lots	Date de péremption
4,5 à 8 kg	3MA033	Septembre 2016
9 à 17 kg	5MA087	Septembre 2018
Au-dessus de 17 kg	5MA364	Septembre 2018

- **Formes galéniques**

La combinaison comprend un comprimé blanc d'artésunate à 50 mg et un Comprimé jaune d'amodiaquine chlorhydrate à 200 mg.

- **Traitement recommandé**

La posologie varie selon le poids du patient (Annexe 2). Artésunate (4 mg/kg/jour) et amodiaquine (10 mg/kg/jour) une fois par jour pendant 3 jours.

- **Allocation du traitement**

Toutes les doses de médicament ont été administrées sous la supervision de l'investigateur. Les patients restent en observation pendant une période de 30 minutes après l'administration du médicament dans le cas où surviendraient des réactions

indésirables ou des vomissements. Tout patient ayant présenté des vomissements durant cette période recevra de nouveau la même dose de médicament et reste en observation pendant 30 minutes supplémentaires. Si les vomissements ont recommencé, le patient a été retiré de l'étude et il on lui a proposé un traitement de secours. Le patient revient chaque jour au niveau du centre pour prendre la dose de son médicament.

#### ❖ **Traitement concomitant : le paracétamol**

- **Formes galéniques**

Médicament sous forme de comprimé à 500 mg.

- **Traitement recommandé**

Tous les patients reçoivent systématiquement du paracétamol à la dose de 60 mg par kg par jour pendant 3 jours. Avec une dose à prendre immédiatement et les autres doses à prendre à la maison (Annexe 3). Cette prise d'antipyrétique est à prendre en compte sur la surveillance de la température.

#### ❖ **Traitement de secours**

- si un patient vomit à deux reprises, il recevra un traitement parentéral par l'artésunate, à dose de 2,4mg/kg à H0, H12, H24 et puis toutes les 24 heures et il a été retiré de l'étude, un relai par voie orale par l'ASAQ doit être débuté après les 3 jours de traitement.

- les femmes dont le test de grossesse est positif au moment du recrutement n'ont pas été incluses dans l'étude. Elles ont été traitées par la quinine à dose de 25 mg/kg/jour d'alcaloïdes base répartis en 3 injections de 8 mg/kg d'alcaloïdes base, en perfusion intraveineuse lente de 4 heures chacune à répéter toutes les 8 heures.

- tout patient présentant des signes de paludisme grave ou compliqué n'ont pas été inclus dans l'étude. Ils ont été hospitalisés et ont reçus le traitement artésunate injectable.

- si un patient répond à l'un des critères d'échec thérapeutique, il sera exclu du suivi et reçoit l'artésunate injectable avec la même dose cité si dessus.

### ❖ **Traitement non autorisé**

Tous les médicaments possédants une activité anti malariques, y compris les produits de la médecine traditionnelle sont interdits durant les suivis du patients (Annexe 4). Tout patient prenant ces médicaments ont été exclus de l'étude.

### ❖ **Attribution des traitements de l'étude**

Chaque patient a été identifié durant toute l'étude par son numéro qui lui a été attribué à l'inclusion. Le patient a été assigné à l'étude, puis une feuille de suivi d'administration du traitement à l'étude a été complété inscrivant à côté de chaque numéro le nombre précis de comprimés de produit administré par prise. Ces données ont été attachées au cahier d'observation à la fin de l'étude.

## **I.6 Calendrier de suivi et les examens réalisés**

Après enrôlement, les patients sont invités à revenir pour des contrôles aux jours 1-2-3-7-14-21-28 et à n'importe quel autre jour s'ils ne se sentaient pas mieux (Annexe 5).

### ▪ **Dépistage et recrutement**

Des numéros qui se suivent ont été attribués à tous les patients qui satisfont aux principaux critères de recrutement lors du dépistage. Puis une évaluation plus approfondie a été réalisée chez ces patients. Les signes d'affections fébriles autres que le paludisme ont été recherchés, en présence de ces signes ; ils ont été exclus de l'évaluation. Les affections les plus à même de créer une confusion ont été les infections des voies respiratoires basses : la présence de toux ou de difficultés à respirer associée à une respiration rapide constitue un indicateur d'exclusion. La respiration rapide se définit comme une fréquence respiratoire  $>50/\text{min}$  chez les nourrissons de moins de 12 mois et  $>40/\text{min}$  chez les enfants de 12 à 59 mois. Les autres affections fébriles relativement courantes sont l'otite moyenne, l'angine, la rougeole et les abcès. Les patients atteints de ces affections n'ont pas été inclus dans l'étude.

Un formulaire de dépistage a été utilisé pour enregistrer les informations générales et les observations cliniques concernant chaque patient examiné. Si le patient satisfait aux critères cliniques, une recherche de parasitémie a été effectuée. Si le patient a rempli tous les critères de recrutement, le parent ou le responsable de l'enfant a été demandé de

donner son consentement à la participation à l'étude. Chez les enfants âgés de 12 ans ou plus, leurs assentiments à participer dans l'étude ont été aussi demandés.

Le « jour 0 » est le jour où le patient est recruté et reçoit la première dose de médicament. Tous les traitements antipaludiques ont été administrés sous supervision. Un traitement antipyrétique a été donné aux patients, ceci est enregistré dans son dossier personnel.

#### ▪ **Suivi**

Un numéro personnel d'identification a été attribué aux patients qui satisfont à tous les critères. Ces patients ne reçoivent le traitement que lorsque l'étude leur a été pleinement expliquée et qu'ils ont librement donné leur consentement. Toutes les autres personnes qui ont décidé de ne pas participer à l'étude ont été examinées, traitées et suivies par le personnel du centre de santé.

Le calendrier de suivi de base est résumé dans l'annexe 5, il a été clairement expliqué au patient. Un dossier individuel et un formulaire de déclaration des manifestations indésirables graves ont été utilisés pour enregistrer les informations générales et les observations cliniques pour chacun des patients participant à l'étude.

Une réévaluation clinique régulière a été réalisée pendant tout le calendrier de suivi. Des étalements de sang destinés à la numération des plasmodies ont été réalisés aux jours 1, 2, 3 et 7, puis une fois par semaine pendant le reste de la période de suivi c'est-à-dire aux jours 14, 21 et 28. Les réévaluations cliniques ont été réalisées pour déceler non seulement un éventuel échec thérapeutique mais aussi les éventuelles réactions défavorables aux médicaments.

Le dosage du taux d'hémoglobine a été réalisé le jour de l'inclusion J0 et à la fin du suivi J28.

#### ▪ **Visite non programmée**

Les responsables de l'enfant ont été demandés d'amener leurs enfants à n'importe quel moment au cours de la période de suivi si les symptômes réapparaissent ou si apparition d'autres symptômes et de ne pas attendre la consultation suivante programmée. Au cours de cette visite les examens suivants sont à réaliser :

- examen clinique dont la mesure de la température axillaire non corrigée,
- enregistrement des signes et des symptômes rapportés par le patient dans le cahier d'observation,
- des étalements de sang ont été effectués lorsqu'une réévaluation parasitologique s'avère nécessaire,
- recherche des événements indésirables,
- enregistrement des médicaments concomitants dans le cahier d'observation,
- collecte de sang sur papier filtre pour PCR.

## **I.7 Critères d'évaluation**

Le résultat final de l'étude est la classification établie pour les patients. Les résultats finaux valables sont les suivants : échec thérapeutique, achèvement du suivi sans échec thérapeutique (réponse clinique et parasitologique adéquate), patient perdu de vue, retrait de l'étude et non-respect du protocole.

Selon l'OMS, seule la microscopie reste le facteur de jugement principal pour un test *in vivo*. Le PCR ne sert qu'à différencier une éventuelle réinfestation d'une réinfection.

Les résultats sont interprétés suivant l'efficacité et la tolérance du traitement.

### **1.7.1 Evaluation efficacité et innocuité**

- **Classification des résultats du traitement**

Les résultats du traitement sont classés sur la base de l'évaluation des résultats parasitologiques et cliniques du traitement antipaludique conformément aux dernières lignes directrices de l'OMS. Tous les patients sont donc classés dans l'une des catégories suivantes: échec thérapeutique précoce, échec clinique tardif, échec parasitologique tardif ou réponse clinique et parasitologique adéquate.

Comme la guérison parasitologique est l'objectif du traitement antipaludique, tous les patients visés par l'étude qui présentent un échec thérapeutique recevront un traitement de secours. Le suivi étant poursuivi jusqu'à la guérison du patient.

- **Résultat sur le plan de l'innocuité**

La proportion de manifestations indésirables a été enregistrée. Des questions sont systématiquement posées aux patients à propos des symptômes antérieurs et des symptômes qui sont apparus depuis la dernière consultation de suivi. Si une indication clinique a été constatée, une évaluation a été réalisée et les patients recevaient un traitement approprié. Toutes les manifestations indésirables considérées ou non associées à l'antipaludique ont été notées dans le dossier individuel du patient. Les manifestations indésirables graves doivent être notifiées au promoteur.

### **I.7.2 Evaluation clinique**

Tous les patients ont fait l'objet d'une évaluation clinique décrite ci-après.

- ***Examen médical***

Un examen médical standard a été réalisé au départ (jour 0 avant l'administration de la première dose) et le jour 1, 2, 3, 7, 14, 21 et 28. A la première visite (jour 0) il a été également pris note des antécédents médicaux comprenant les médicaments pris avant la visite et ceux en cours d'utilisation, des données démographiques et du nom des personnes à contacter lors du premier examen médical.

- ***Poids corporel***

Le poids corporel a été enregistré au jour 0, après avoir été arrondi au kilogramme ; les jeunes enfants ont été pesés sur une balance Salter ou une balance suspendue. Les balances ont été calibrées de manière appropriée. Tous les jeunes enfants ont été pesés en sous-vêtements pour ne pas surestimer leurs poids exact. Le poids a été utilisé pour décider de l'inclusion ou de l'exclusion en fonction de l'état nutritionnel et pour calculer la dose (nombre de comprimés) à administrer. La fiabilité des balances a été vérifiée avant le début de l'étude et contrôlée à intervalles réguliers.

- ***Température corporelle***

La température axillaire est mesurée au départ (au jour 0 avant l'administration de la première dose) et aux jours 1, 2, 3, 7, 14, 21 et 28. Elle a été mesurée au moyen d'un thermomètre d'une précision de 0,1°C. La température est également mesurée en fonction des indications cliniques. Si le résultat est inférieur à 36°C, la mesure a été répétée. La même voie de prise a été utilisée pendant toute la durée de l'étude.

La qualité de la technique de prise de température et des thermomètres a été évaluée de manière régulière.

- ***Le test du diagnostic rapide du paludisme***

Il a été réalisé le premier jour de consultation des patients. On a utilisé le test SD Bioline Malaria Ag P.f/Pan qui est un test immunochromatographique utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre l'enzyme métabolique pLDH (lactate déshydrogénase du parasite) des *Plasmodium* sp. En présence du *Plasmodium* dans l'échantillon sanguin, la pLDH capturée par le conjugué réagit avec les anticorps spécifiques dirigés contre *Plasmodium falciparum* et /ou *Plasmodium sp.*

### **I.7.3 Evaluation biologique et parasitologique**

- ***Examen sanguin au microscope***

Lors du dépistage, au jour 0, pour chaque patient on a réalisé une goutte épaisse et un frottis sanguin pour la numération des plasmodies afin de confirmer le respect des critères d'inclusion et d'exclusion. Des gouttes épaisses sont également examinées aux jours 1, 2, 3, 7, 14, 21 et 28, ou tout autre jour si le patient revient spontanément et si une réévaluation parasitologique est nécessaire. L'étiquetage des prélèvements était anonyme (numéro de dépistage ou d'étude, jour du suivi, date).

Une solution de Giemsa fraîche a été préparée une fois par jour, voire plus souvent selon le nombre d'étalements à traiter. Les gouttes épaisses et les frottis colorés au Giemsa ont été examinés au grossissement x1000 pour identifier les espèces plasmodiales et la densité parasitaire.

On a préparé deux étalements de sang par patient : une goutte épaisse et un frottis. On a coloré l'étalement par Giemsa à 10% pendant 10 à 15 minutes. Le numéro du patient, la date et le jour du suivi ont été notés sur la partie dépolie de la lame au moyen d'un marqueur indélébile.

La numération des formes asexuées de plasmodies et des globules blancs a été effectuée sur la goutte épaisse dans un nombre limité de champs microscopiques. La parasitémie adéquate aux fins du recrutement est d'au moins un parasite pour six globules blancs soit environ 1000 formes asexuées par microlitre.

La densité parasitaire a été calculée en procédant à la numération des formes asexuées de plasmodies par rapport à un nombre défini de globules blancs (en général 200) au moyen d'un compteur manuel. Dès lors qu'un champ est entamé, la numération doit être menée à son terme ; il a été donc rare que le nombre final de globules blancs soit exactement de 200. Si l'on dénombre plus de 500 plasmodies avant d'atteindre 200 globules blancs, la numération a été interrompue après la lecture du dernier champ. On a calculé la densité parasitaire exprimée par le nombre de plasmodies asexuées par microlitre de sang en divisant le nombre de ces formes asexuées par le nombre de globules blancs dénombrés et en multipliant ensuite le résultat par une densité de globules blancs supposée (en général 6000 par  $\mu\text{l}$ ).

$$\text{Densité parasitaire}/\mu\text{l} = \frac{\text{Nombre de plasmodies dénombrées} \times (6000)}{\text{Nombre de leucocytes dénombrés}}$$

L'étalement est considéré comme négatif lorsque l'examen de 1000 leucocytes ou 100 champs contenant au moins 10 globules blancs par champ ne met en évidence aucune forme asexuée de Plasmodie. La présence de gamétocytes sur un étalement réalisé au moment du recrutement ou du suivi a été consignée mais cette information ne contribuera pas à l'évaluation de base.

Les interprétations des lames sont effectuées par deux techniciens de laboratoire qualifiés (ayant fait la preuve de contrôle qualité d'Afrique) de manière indépendante et on a calculé les densités parasitaires en faisant la moyenne des deux numérations. Les étalements présentant des résultats discordants (différences entre les résultats des deux techniciens pour le diagnostic des espèces, la densité parasitaire (>50 %) ou la présence de plasmodies) sont réexaminés par un troisième technicien indépendant et l'on déterminera la densité parasitaire en faisant la moyenne des deux numérations les plus proches.

- ***Génotypage des plasmodies***

En cas de frottis positif, pour distinguer entre une recrudescence (même souche parasitaire) et une infestation nouvelle (souche parasitaire différente), un génotypage est effectué, compte tenu de la grande diversité génétique des gènes *msp1*, *msp2* et *glurp* du *Plasmodium*. On comparera les profils génotypiques des souches avant et après la

réinfestation. Les prélèvements ont été réalisées par des ponctions digitales, deux ou trois gouttes de sang sont recueillies sur un papier buvard à l'inclusion et chaque fois que des étalements de sang sont nécessaires.

- ***Test de grossesse***

On a demandé aux femmes en âge de procréer c'est-à-dire les patientes ayant eu leur ménarche et qui sont sexuellement actives de faire un test de grossesse par analyse d'urine avant leur recrutement dans l'étude car l'ASAQ est contre-indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse.

- ***Evaluation hématologique***

Le dosage de taux de l'hémoglobine ont été réalisé le jour de l'inclusion J0 et à la fin de suivi J28. Le prélèvement se fait toujours au bout du doigt, une goutte de sang a été prélevée et analysée par l'hémoglobinomètre portable (HemoCue©).

#### **I.7.4 Evaluation de l'innocuité**

On a évalué l'innocuité en enregistrant la nature et l'incidence des manifestations indésirables et des manifestations indésirables graves. Pour l'évaluation de ces manifestations indésirables, des questions ont été directement posées aux patients. Une manifestation indésirable est définie comme tout signe, symptôme, syndrome ou maladie imprévue défavorable, qui apparaît ou s'aggrave avec l'utilisation d'un médicament qu'il soit ou non lié à ce médicament. Toutes les manifestations indésirables sont consignées dans le dossier individuel du patient.

Les manifestations indésirables graves se définissent comme l'apparition de l'un des événements suivant après la prise du médicament quelle que soit la dose :

- la mort ou l'engagement du pronostic vital ;
- la nécessité d'une hospitalisation ou d'une prolongation de l'hospitalisation ;
- la survenue d'une incapacité importante ou persistante ; ou
- la survenue d'une anomalie congénitale.

### I.7.5 Classification des résultats

- **Echec thérapeutique précoce**, qui se définit par la présence d'un des signes suivants :

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

- **Echec thérapeutique tardif**, se divise en échecs clinique tardif et parasitologique tardif

- Echec clinique tardif qui se définit par la présence de :

- signes de danger ou paludisme grave en présence d'une parasitémie à n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 28 chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun des critères d'échec thérapeutique précoce ; et

- présence d'une parasitémie à n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 28 avec une température axillaire  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun critère d'échec thérapeutique précoce.

- Echec parasitologique tardif se définit par la présence d'une parasitémie entre le jour 7 et le jour 28 avec une température  $< 37,5^{\circ}\text{C}$  chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun des critères d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif.

- **Réponse clinique et parasitologique adéquate**

Se définit par l'absence de parasitémie au jour 28 quelle que soit la température axillaire chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun des critères d'échec thérapeutique précoce, d'échec clinique tardif ou d'échec parasitologique tardif [32].

### I.8 Gestion des données

Les données de laboratoire et les données cliniques ont été recueillies et enregistrées tous les jours dans le dossier individuel des patients.

A l'issue de l'étude, on a introduit les données dans une base de données par une double saisie dont chacune est indépendante de l'autre, conformément aux procédures

standardisées de l’OMS. Les données relatives de l’étude sont stockées dans une base de données informatisée afin de garantir la confidentialité.

### **I.9 Interprétation statistique**

Le logiciel Xlstat a été utilisé pour la gestion et l’analyse des données. Les données sont analysées au moyen des deux méthodes suivantes : méthode de Kaplan-Meier et analyse «per protocol ». Cette dernière consiste à ne retenir pour l’analyse que les données des malades dont les résultats peuvent être évalués c’est-à-dire ceux pour lesquels, il y a des critères de jugement d’efficacité connues telles que l’Echec Thérapeutique Précoce, l’Echec Clinique Tardif, l’Echec Parasitologique Tardif et la Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate ; les données relatives à tous les autres patients sont exclues de l’analyse et n’entrent pas dans le dénominateur (censure des réinfections, perdus de vue et exclusion).

### **I.10 Considérations éthiques**

Cette étude avant d’être réalisée a été soumise au comité d’éthique nationale de Madagascar.

Avant d’être inclus dans l’étude, le parent ou le responsable de l’enfant doit consentir à participer à l’étude après avoir reçu les explications sur le but, les risques, les avantages potentiels, les alternatives et les modalités de l’étude. Le parent ou le responsable d’enfant donne son consentement par écrit (date et signature) sur une notice d’information et de consentement éclairé (cf. Annexe 6). Pour les enfants âgés de plus de 12 ans, en plus du consentement de ses responsables, leurs assentiments ont été demandés avant l’inclusion dans l’étude. Les enfants non recrutés dans l’étude sont dirigés vers le personnel de l’établissement de santé afin de recevoir les soins selon les normes établies par le Ministère de la santé. Une fois inclus, un patient peut à tout moment décider de retirer son consentement et donc sortir de l’étude; dans ce cas, il a continué de bénéficier de la même attention de la part de l’équipe médicale.

Les soins de santé dispensés aux patients participant à l’étude sont gratuits pendant toute la durée du suivi pour toute maladie liée au paludisme.

Une compensation a été donnée aux participants au cours des différentes visites comme substitution de leur frais de transport (Annexe 7).

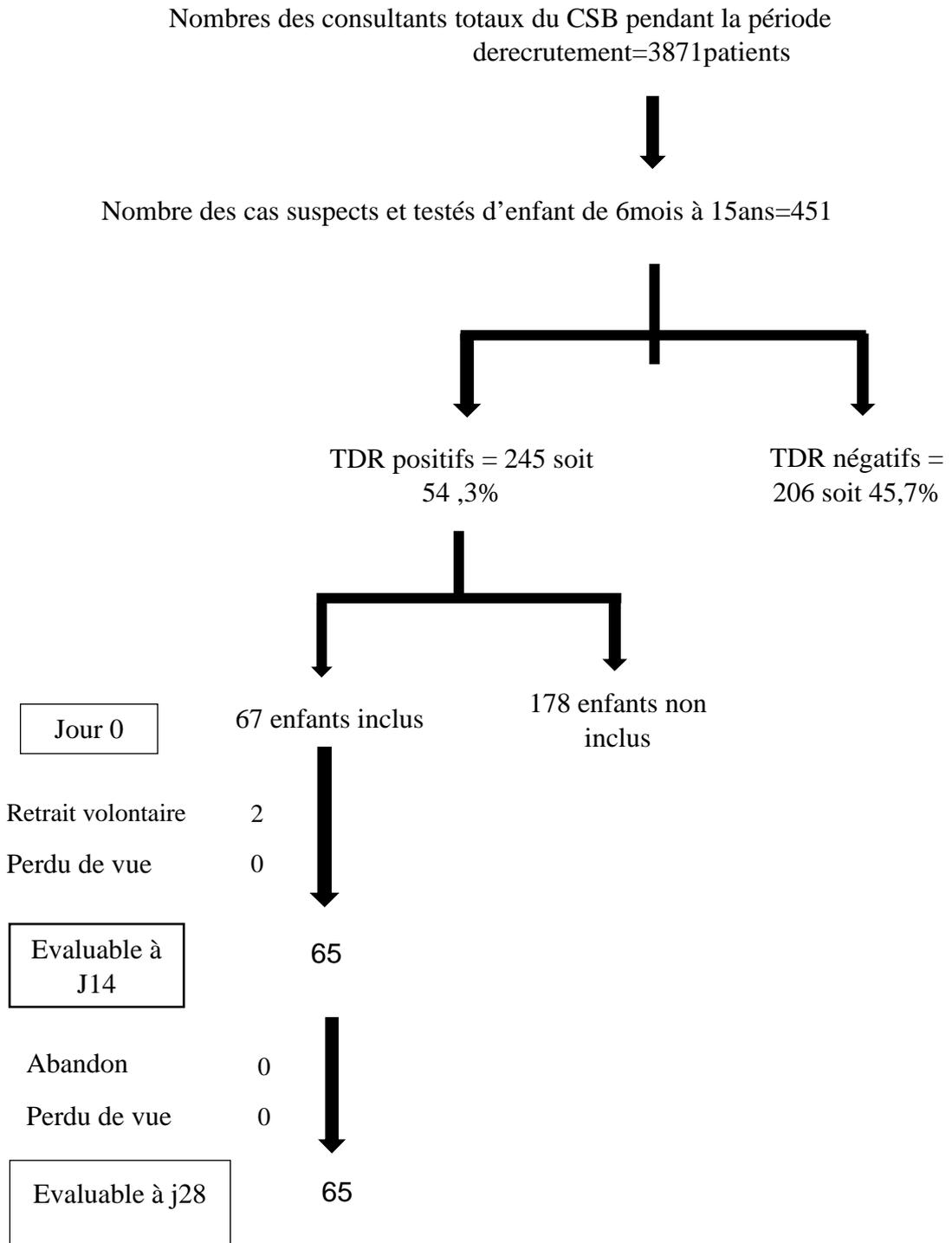
Le recueil et le traitement des données se font dans le respect de la confidentialité des patients.

## **II. RESULTATS**

### **II.1 Recrutements des patients**

Pendant la période de recrutement, sur 3871 consultants totaux, 451 patients âgés de 6 mois à 15 ans ont présenté des signes suspects de paludisme. 67 patients parmi eux ont été inclus dans l'étude. Les détails sont donnés dans la figure 6.

Les autres patients n'ont pas été inclus pour diverses raisons : absence d'infection palustre, refus de suivi, présence signe de gravité de paludisme, vomissements itératifs, présence de comorbidité associée, charge parasitaire moins de 1000 ou plus de 200000 hématies parasitées/ $\mu$ l de sang.



**Figure n°6:** Détails sur la sélection des patients inclus dans l'étude

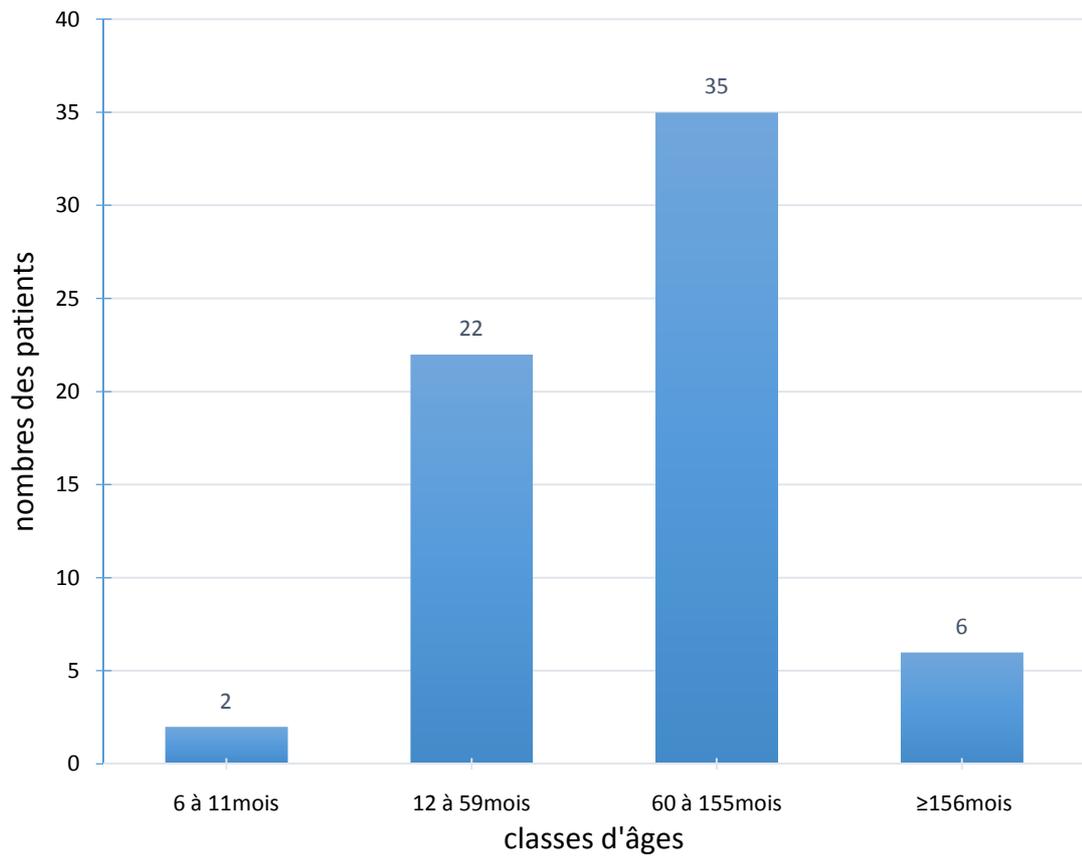
## II.2 Caractéristiques des patients

**Tableau III:**Caractéristiques des patients inclus

<b>Paramètres</b>	<b>Effectif/taux</b>	<b>% /extrêmes</b>
Nombre de patients	65	100
Patients de genre féminin	43	64,2
Nombre d'enfants ≤ 5ans	24	36,9
Age médian en année	7	0,67 – 14
Moyenne des poids en kg	17	5 – 51
Moyenne des températures en °C à J0	38,4	36 – 41
Moyenne des densités parasitaires (hématies parasité/μL de sang) à J0	44722	1561 – 185103
Moyenne des hémoglobines en g/dl à J0	9,33	6 – 14,4
Anémie	48	73,85

Parmi les patients inclus, une prédominance féminine est constatée avec une sex-ratio de 0,51. Plus de deux tiers des patients à l'inclusion ont été anémique (tableau III).

La répartition des enfants inclus dans l'étude selon leurs âges est représentée dans la figure 7 suivant.



**Figure n°7:** Répartition des patients selon leur âge

On constate une nette prédominance des enfants entre 60 à 155 mois avec une proportion de 53,84% et une faible proportion chez les enfants entre 6 à 11 mois (3,08%) et chez les plus de 13 ans (9,23%).

**Tableau IV:** Répartition selon les signes cliniques présentés par les patients à l'inclusion

<b>Signes cliniques</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
fièvres, températures $\geq 37,5$	59	90,8
Sueurs	52	80
Céphalées	37	56,9
Frissons	38	58,5
douleur abdominale	7	10,8
Ictère	0	0
Asthénie	57	87,7
Vertige	1	1,5
Anorexie	54	83
pli cutané	-	-
Hépatomégalie	-	-
Splénomégalie	-	-
Vomissements	41	63,1
Diarrhée	-	-

Presque tous les patients ont présenté une température  $\geq$  à 37,5°C. Les manifestations sont surtout dominées par les signes classiques caractéristiques de l'accès palustre simple (tableau IV).

### II.3 Réponse au traitement

Globalement, tous les patients qui ont participé volontairement à l'étude ont complété les différents suivis, sauf deux patients qui ont fait un retrait volontaire à l'étude à J7 d'évaluation en raison de leur déménagement. Ils ont pris leur médicament de J0 à J2 sans signe d'échec ni d'intolérance pendant les 5 premières visites.

**Tableau V:** Classification des réponses au traitement

<b>classifications réponse thérapeutique</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>suivi J2</b>		
proportion des porteurs de parasites	6/65	9,2
<b>suivi J3</b>		
proportion des porteurs de parasites	0/65	0
<b>suivi J14</b>		
ETP	0/65	0
ECT	0/65	0
EPT	0/65	0
RCPA	65/65	100
<b>Suivi de 28 jour sans correction PCR</b>		
ETP	0/65	0
ECT	0/65	0
EPT	0/65	0
RCPA	65/65	100

L'évaluation thérapeutique à J14 aussi bien qu'à J28 a montré l'efficacité thérapeutique de l'ASAQ dans le traitement des accès palustres simples à *Plasmodium falciparum* (tableau V).

## **II.4 Résultats de l'évaluation clinique et parasitologique**

### **II.4.1 Délai de clairance de la fièvre**

Sous prise de paracétamol, l'apyrexie dans la population globale est obtenue 48 heures après la première prise de traitement.

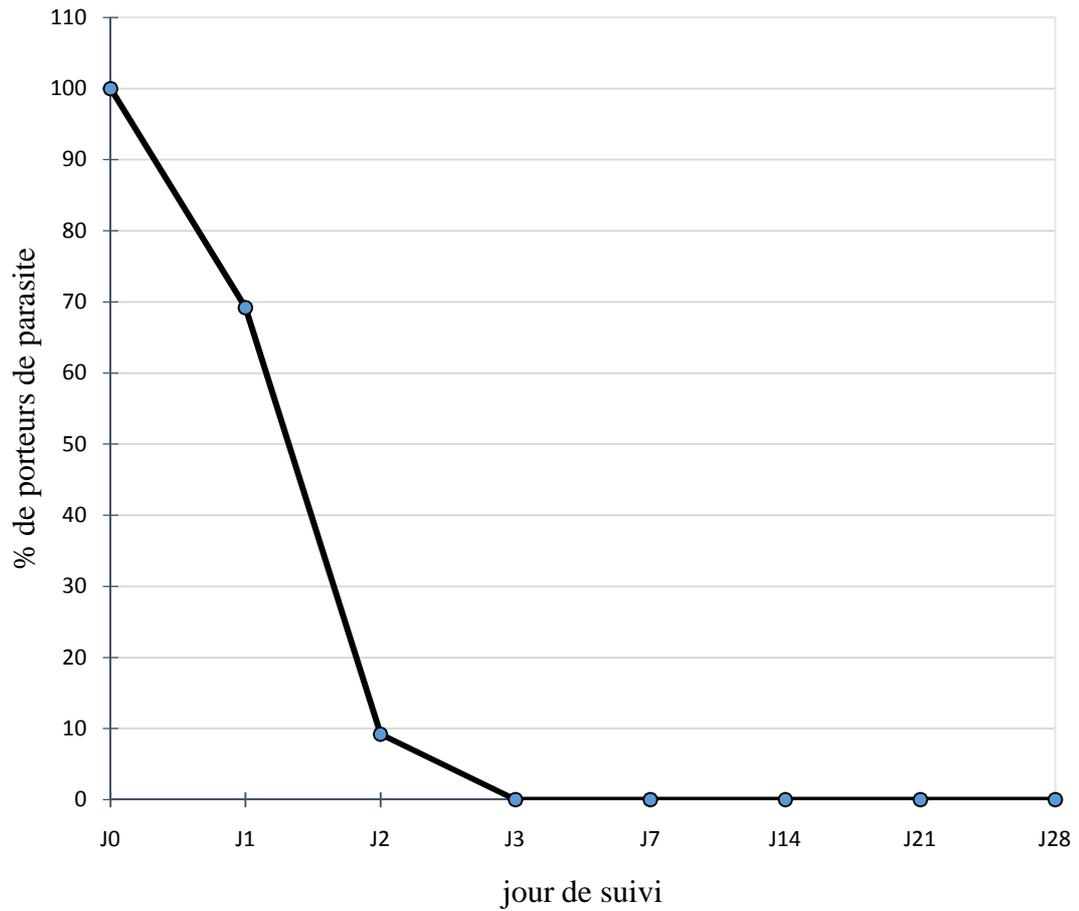
L'apyrexie est observée chez 94% des cas après 24 heures de traitement, aucun rebond n'a été constaté durant les différents suivis.

### **II.4.2 Délai de clairance de la parasitémie**

Dans la population d'étude globale, le délai de la clearance parasitaire a été obtenu à J3 du suivi (figure 11), ce qui a été pareil chez les enfants de moins de 59 mois (figure 12).

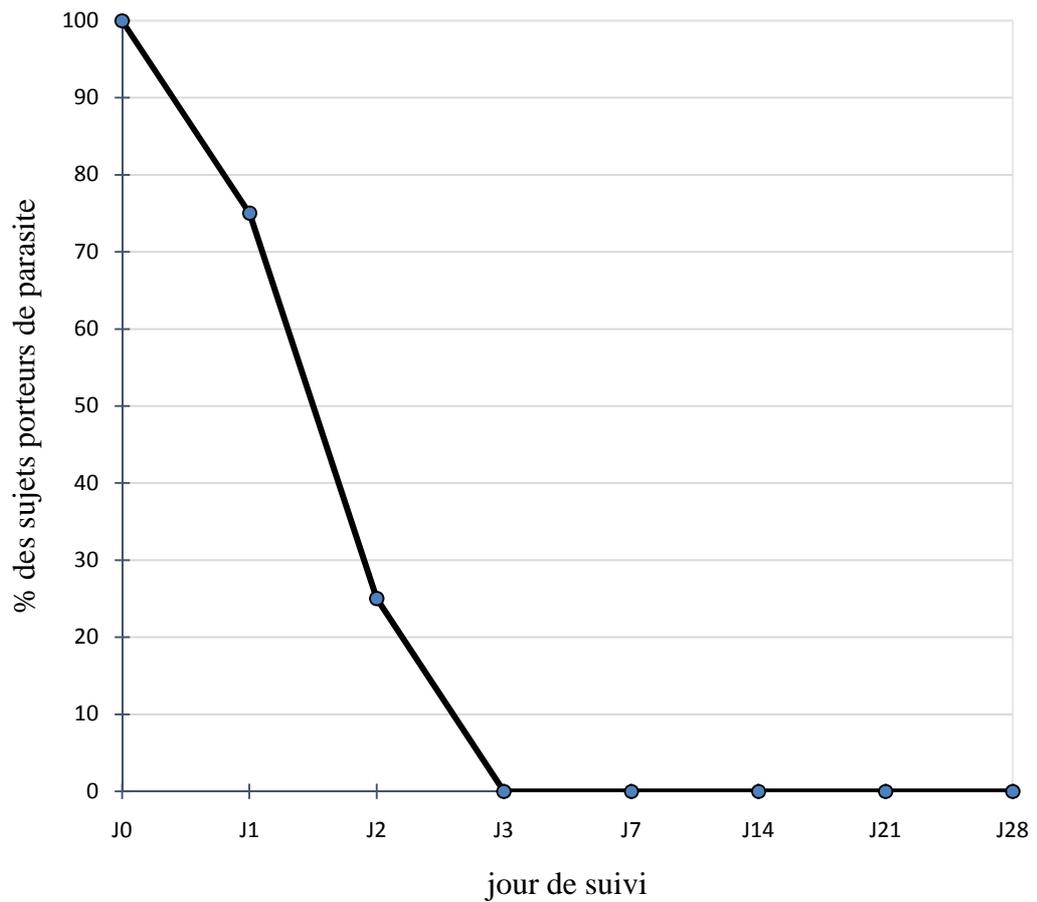
Chez les patients plus de 59 mois, cette clearance parasitaire a été obtenue à J2 du suivi (figure 13).

Pour les enfants de moins de 59mois 6 patients soit 25% avaient encore une parasitémie à J2 ; chez les plus de 59 mois aucun n'a présenté une parasitémie à J2.



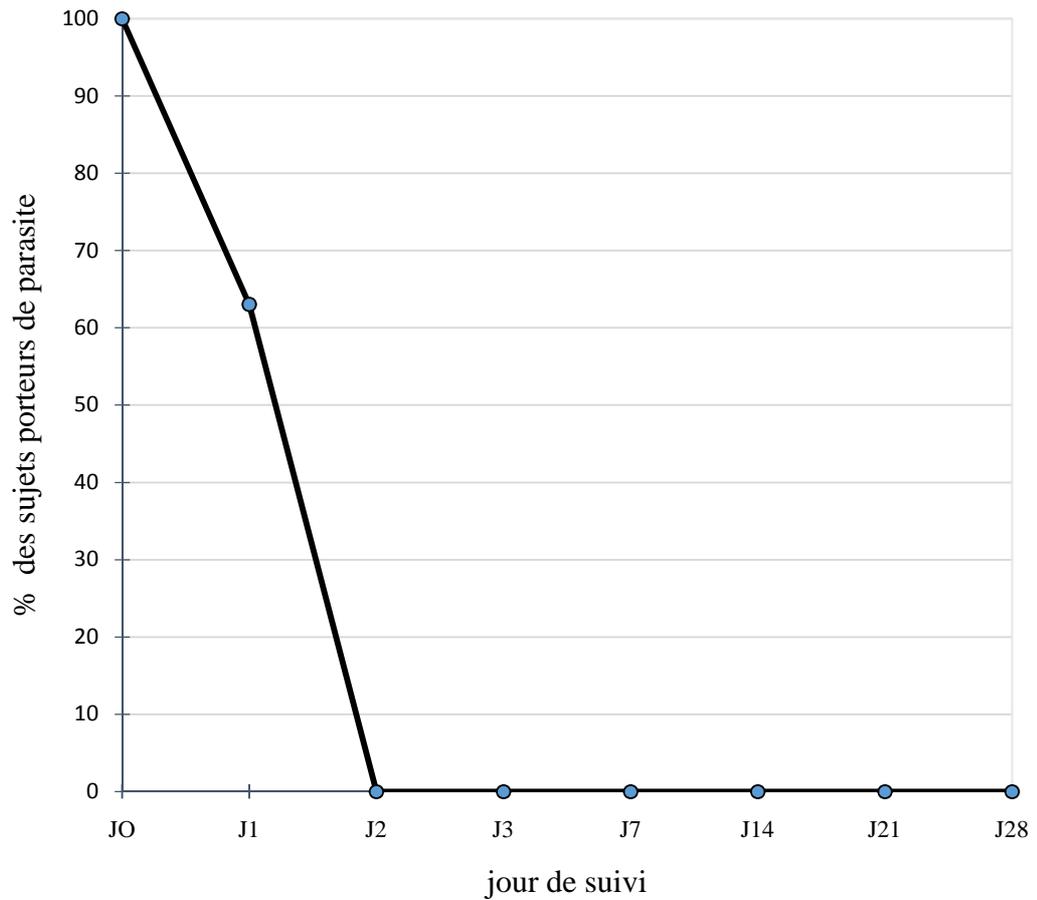
**Figure n°8:** Courbe montrant le délai de clairance de la parasitémie dans la population globale

Une baisse régulière de la valeur de la parasitémie est observée chez tous les patients, avec absence de rebond au cours des différents suivis. A J2 de suivi, 6 patients restent porteurs de parasite avec une densité parasitaire moyenne égale à 17 hématies parasitées par  $\mu\text{l}$  de sang. A J3, aucun patient n'est plus porteur de parasite.



**Figure n°9:** Courbe montrant le délai de clearance de la parasitémie chez les moins de 59 mois

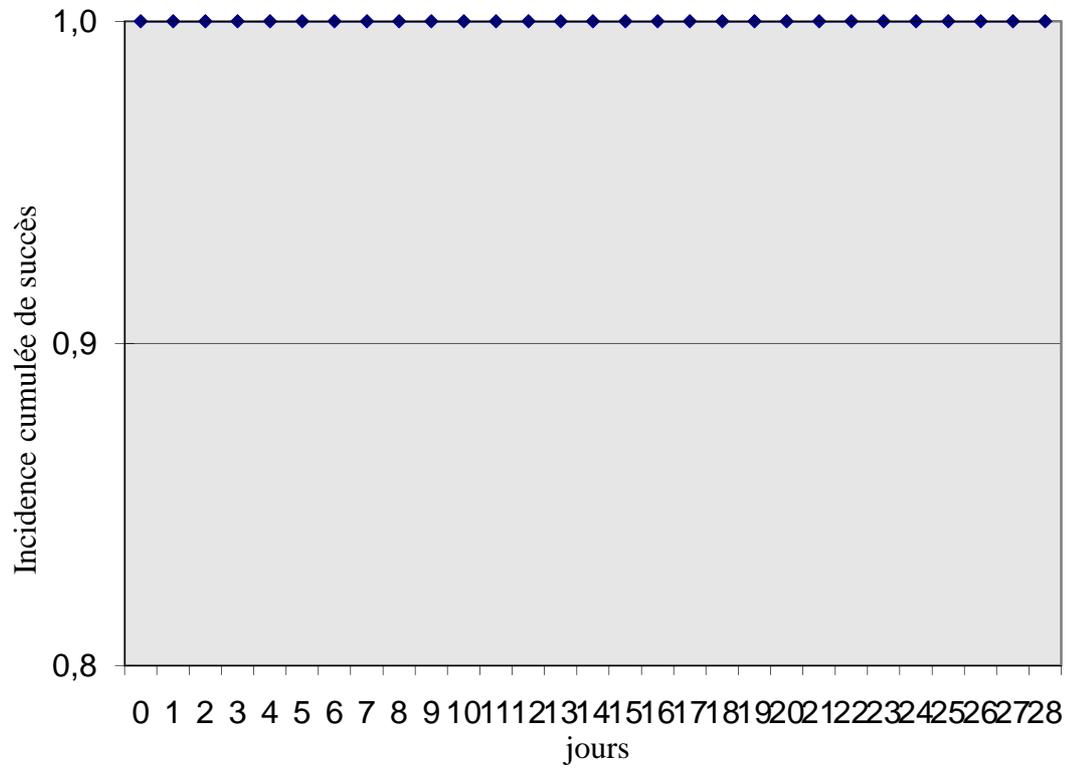
La clearance parasitaire est obtenue 72 heures après le début du traitement. La densité parasitaire à J2 est de 44,96 hématies parasitées par  $\mu\text{l}$  de sang. A J3, aucune parasitémie n'a été observée.



**Figure n°10:** Courbe montrant le délai de la clearance parasitaire chez les plus de 59 mois

La clearance parasitaire est obtenue 48 heures après le début du traitement. A J1 de suivi la densité parasitaire moyenne des patients est de 620 hématies parasitées par  $\mu\text{l}$  de sang. A J2 et J3 aucun parasitémie n'est plus constaté.

## II.5 Courbe de survie de Kaplan Meier

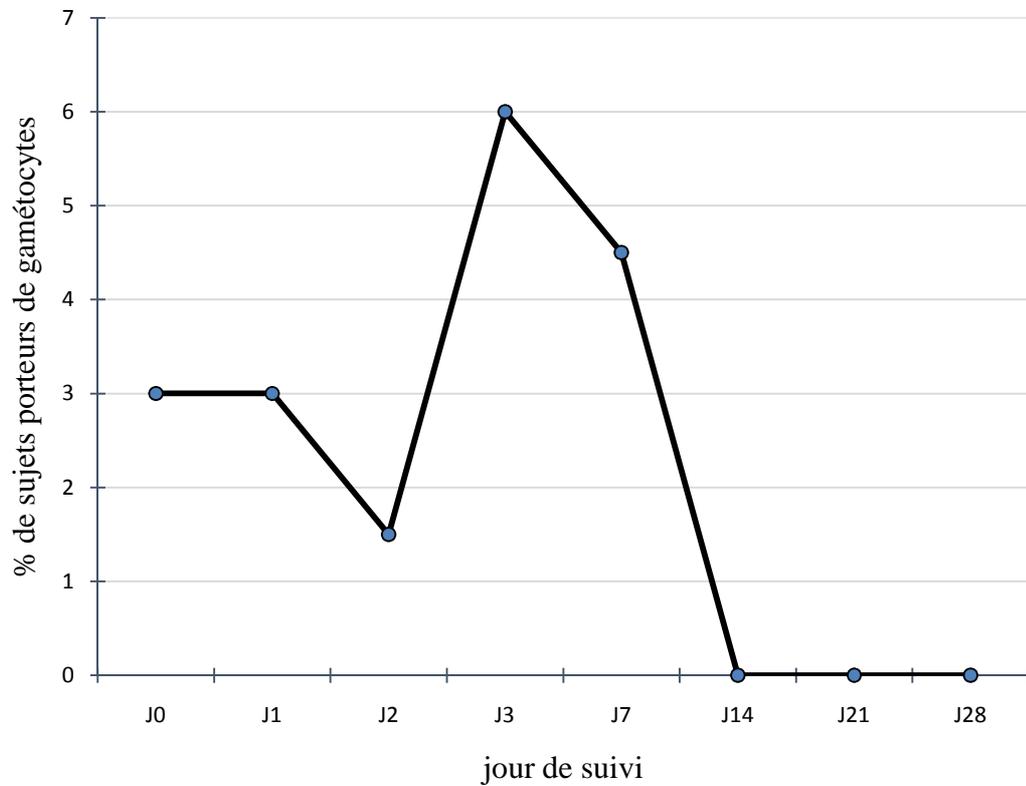


**Figure n°11:** Courbe d'analyse de survie de Kaplan Meier

L'incidence cumulée de succès après le traitement a été de 100% pendant toute la durée de suivi des patients.

## II.6 Délai de la clairance des gamétocytes = impact sur la transmission

Le délai de la clairance des gamétocytes est donné dans la figure 15.



**Figure n°12:** Courbe montrant le délai de la clairance des gamétocytes

Les gamétocytes apparaissent surtout 72 heures après le début du traitement, et se négatives vers le quatorzième jour de suivis.

## II.7 Fréquence des effets indésirables

**Tableau VI:** Fréquence des évènements indésirables

Evènements indésirables	n n=6	% 9,24
Douleur abdominale	2	3,08
Anorexie	2	3,08
Vomissement	0	0
Asthénie	1	1,54
Toux sèche	1	1,54
Prurit	0	0
Eruption cutanée	0	0

Les évènements indésirables sont surtout dominés par les troubles digestifs.

Aucun évènement indésirable majeur n'a été constaté suite à l'administration du traitement (tableau VI).

## II.8 Impact du traitement sur le taux d'hémoglobine

Une nette augmentation de la moyenne de taux d'hémoglobine a été observée entre J0 et J28. A l'inclusion J0, la moyenne de l'hémoglobine était de 9,33g/dl, à la fin de suivi J28 elle a été de 12g/dl.

■→AS : augmentation de 1,4 g/dl (IC à 95% de 1,08-1,7g/dl).

## **TROISIEME PARTIE : DISCUSSION**

### TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

Depuis 2006, les cas de paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* ont été traités avec succès par l'association artésunate et amodiaquine à Madagascar.

Devant le développement progressif de la résistance des plasmodies aux antipaludiques et dans le cadre de l'élimination du paludisme, nous avons entrepris de mettre en place une étude clinique descriptive longitudinale avec suivi des patients. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité thérapeutique de la combinaison ASAQ.

Nous avons choisi de suivre le protocole OMS 2014 qui est reconnu internationalement dans ce domaine. En fait, il s'agit d'une étude *in vivo*. Le suivi a duré 28 jours pour chaque patient. C'est le délai minimum pour éviter de sous-estimer les risques de recrudescence [32]. Cependant, ce protocole a été adapté en raison des particularités de l'épidémiologie du paludisme à Madagascar c'est-à-dire la compromis entre la transmission intense et la transmission faible à modérée, à savoir : premièrement, l'âge des sujets enrôlés était compris entre 6 mois à 15 ans et deuxièmement, la densité parasitaire des sujets enrôlés à J0 était comprise entre 1000 et 200000 hématies parasitées/ $\mu$ l.

Les principales limitations de ce test *in vivo* est sur sa dépendance à : l'observance thérapeutique, la posologie et la qualité des médicaments doivent normalement être strictement contrôlées au cours des essais, les variations interindividuelles de pharmacocinétique dont l'absorption, l'élimination, la biotransformation et le métabolisme du médicament absorbé ainsi que la prise simultanée d'aliments, l'immunité naturellement acquise des individus biaise les résultats vers une meilleure efficacité thérapeutique, l'état nutritionnel du patient influence très souvent la pharmacocinétique de l'antipaludique, la sensibilité et la spécificité du diagnostic parasitologique des rechutes ou de l'absence de clairance parasitaire ainsi que de la distinction entre véritable rechute et nouvelle infection[32]. Pour pallierà ces limites, on a choisi les enfants âgés de 6 mois à15 ans comme population d'étude qui sont considérés comme ayant une faible prémunition palustre et la technique de biologie moléculaire (PCR) pour distinguer l'éventuelle réinfection de la recrudescence en cas de frottis positif.

Cette étude est limitée par l'absence du génotypage au cours des différentes visites. Cependant, aucun frottis positif n'a été constaté durant la période de suivi de chaque patient.

Au cours de cette étude, nous n'avons pas rencontré de difficulté particulière d'organisation ni de recrutement des malades car le circuit des patients était bien défini à l'avance : vu en premier par le médecin du centre et ensuite si suspect de paludisme, ce dernier nous envoie le malade pour Test de Diagnostic Rapide (TDR).

### ❖ Paramètres sociodémographiques

#### ➤ Age

Dans cette étude, nous avons constaté que le paludisme concerne toutes les tranches d'âges dans cette région mais la proportion atteint chez l'enfant de 6 à 13 ans une valeur jusqu'à 52,2%. Tandis que les jeunes enfants âgés de moins de cinq ans présentent une proportion plus faible.

Cette situation peut s'expliquer par le fait que certaines mères et jeunes enfants utilisent des moustiquaires imprégnés d'insecticide ou par le fait que les plus jeunes enfants bénéficieraient encore de l'immunité maternelle.

Ce qui n'a pas été le cas rapporté par l'étude faite à Ghana, ils ont constaté une proportion plus élevée des enfants de moins de 5ans de 64,7% et une proportion de 35,3% chez les enfants de 5 à 9 ans [33]. Cette différence peut être liée à la variation du profil épidémiologique du paludisme selon les régions. Dans les zones où la transmission est forte, comme le cas de notre site la maladie atteint toute les tranches d'âge mais les enfants de moins de 5ans vont développer des accès graves, d'où sa faible proportion.

#### ➤ Genre

Parmi les enfants inclus, une prédominance du genre féminin a été constatée avec une sex-ratio de 0,51. L'étude réalisée en Mozambique a aussi constaté ce même résultat avec une sex-ratio de 0,92 [34]. Ceci peut être lié au fait que dans la distribution de la population en générale, une nette prédominance du genre féminin est constatée.

Cependant, les études réalisées au Ghana en 2006 [35] et en Sénégal [36] ont constaté une nette prédominance du paludisme chez les garçons avec une sex-ratio respective de 1,07 et 1,24.

### ❖ **Signes**

#### ➤ **Signes cliniques**

Entre mars et juin 2016, 451 patients suspects de paludisme ont été vus au niveau du CSB. 206 patients soit 45,7% ont révélé un test de diagnostic rapide négatif. Ce qui signifie que toute fièvre ou syndrome palustre ne signifie pas toujours un paludisme [37], remarque qui a été aussi rapportée par d'autres équipes. D'où la nécessité d'une confirmation du diagnostic par un examen de test diagnostic rapide ou par la réalisation de goutte épaisse et frottis mince.

Les tableaux cliniques sont surtout dominés par la fièvre (90,8%), l'asthénie (87,7%) et l'anorexie (83%). Ces signes correspondent à la plupart de ceux rapportés à la littérature. Des études réalisées en Liberia [38] et Sénégal [36] ont constaté aussi la prédominance de ces manifestations cliniques. Cette similarité des signes est liée au critère d'inclusion des patients qui s'est porté seulement sur ce qui ont présenté l'accès palustre simple.

#### ➤ **Paracliniques**

##### • *Parasitémie*

Au cours de l'étude, l'indice plasmodique retrouvé au sein du site a été de 54,3%. Ce qui est nettement supérieur par rapport à ce retrouvé antérieurement à Madagascar en 2006 avec un indice plasmodique de 41,29% [26]. Cet écart de résultat entre ces deux études réalisées à Madagascar peut être lié à la différence de l'endémicité des sites d'étude. Plus la zone est hyperendémique, plus l'indice plasmodique sera élevé. Une autre étude en Abidjan, Côte d'Ivoire chez les enfants de moins de 5 ans a retrouvé un indice plasmodique de 37,7% [39] ce qui est aussi nettement inférieur à notre résultat.

La moyenne de la densité parasitaire à l'inclusion a été de 44722 hématies parasitées/ $\mu$ l de sang (1561/ $\mu$ l -185103/ $\mu$ l). Cette densité parasitaire est légèrement plus élevée par rapport à ceux rapportés à Ghana [33] 32479/ $\mu$ l de sang mais dans l'extrême supérieur est plus élevé dans cette dernière 228040/ $\mu$ l et à une autre étude antérieure

réalisée à Madagascar en 2006 [26] avec une densité parasitaire moyenne de 22905/ $\mu$ l de sang (1005-184881/ $\mu$ l).

• *Espèces plasmodiales*

En effet, les quatre espèces Plasmodiales présents à Madagascar sont le *Plasmodium falciparum*, le *Plasmodium vivax*, le *Plasmodium malariae* et le *Plasmodium ovale*, avec une prévalence respective estimée à 90% ; 6,3% ; 1,1% ; et moins de 1% [30-40]. Mais durant notre étude au sein du site aucune autre espèce Plasmodiale que le *Plasmodium falciparum* n'a été rapportée. Ceci peut être dû par la faible prévalence de ces espèces à Madagascar ou ils sont présents dans le site mais la période d'étude ne se coïncide pas avec leurs présences.

• *Hémoglobine*

Le taux moyen d'hémoglobine à l'inclusion a été de 9,33g/dl (6 à 14,4g/dl). 73,85% des patients ont présenté une anémie. Cette proportion des enfants anémique est nettement supérieure à celle rapportée en Liberia [38]. Ils ont constaté une anémie chez 16,5% des enfants. Cette différence peut être liée par le taux de parasitémie élevée chez nos patients.

❖ **Efficacité**

Soixante-sept patients ont été inclus dans l'étude. Parmi ces patients, 97% ont effectué les différents suivi clinique et parasitologique jusqu'à J28. 2 Patients ont retiré leur consentement au cours de l'étude.

Sur le plan de l'efficacité thérapeutique de l'association ASAQ parmi les 65 patients ayant terminé le suivi jusqu'à J28 aucun n'a présenté d'échec thérapeutique. Cette efficacité thérapeutique à 100% de l'artésunate et amodiaquine dans le traitement de l'accès palustre simple à Tsaratanàna rend compte de la bonne sensibilité du *Plasmodium falciparum* à cette combinaison. Ce qui est rassurant pour la politique nationale appliquée à Madagascar, l'indiquant comme médicament de première ligne pour le traitement de l'accès palustre simple. Néanmoins, d'autres études sont nécessaires dans différentes régions de Madagascar afin de déterminer l'efficacité à l'échelle nationale de l'ASAQ.

La rapidité de cette combinaison dans la clearance de la fièvre et de la parasitémie prouvée par d'autres équipes dans d'autres pays et aussi dans d'autres sites d'étude à Madagascar a été démontrée à Tsaratanàna-Ifanadiana. Le taux de guérison plus de 90% avec ASAQ à Ifanadiana a été constaté par des autres études faites en Bangui, République centrafricaine [41], Côte d'Ivoire [42], Vietnam [43], Ghana [33], Togo [44] et des autres études antérieurement faites à Madagascar [25-27]. L'absence de l'éventuelle recrudescence est liée à cette rapidité de la clearance parasitaire car le lien entre clearance lente et recrudescence a été confirmée. Un phénomène de clearance parasitaire ralentie (84 heures contre 48 heures) sont parfois associé à des recrudescences tardives (au-delà de 7 jours) [45].

#### ➤ **Clearance thermique**

Le délai de clearance thermique est le même chez les sujets de moins de 5 ans et chez les plus de 5 ans. Après 48 heures de traitement, aucun patient n'est plus fébrile dans notre étude. Ce qui correspond aux résultats constatés au Sénégal [36] et Mozambique [34].

La fièvre au cours du paludisme est surtout liée à l'éclatement des globules rouges et à la libération d'hémozoïne. Ce phénomène explique cette similarité de résultat car les clearances parasitaires dans ces différentes études ont été identiques.

#### ➤ **Clearance parasitaire**

Pour la clearance parasitaire, un décalage de 24 heures a été observé chez les moins de 5 ans par rapport au plus de 5 ans. Cette différence peut être liée à la difficulté de l'administration du traitement dans cette tranche d'âge, sur la moindre immunité palustre et sur la différence de la pharmacocinétique. Mais aucune parasitémie n'a été retrouvée dans les deux groupes à partir de J3 et durant tous les suivis.

Une étude comparative et randomisée faite à Bangui chez les enfants de 6 à 59 mois a aussi aperçu cette même remarque avec une réponse clinique et biologique moins rapide chez les tranches d'âge plus petit de 6 à 18 mois que chez les plus grands de plus de 18 mois mais sans différence significative. L'efficacité à 100% de l'ASAQ a été rapportée dans les deux tranches d'âge à la fin de suivi de 28 jours [37].

Dans la population générale de l'étude la clearance parasitaire a été obtenue à J3 du traitement. Ce même délai de clearance est observé par de nombreuses études réalisées antérieurement dans différents pays : Sénégal [36], Mozambique [34], Cameroun [46] et ceux réalisées à Madagascar.

#### ➤ **Clearance gaméocytaire**

La prévalence des porteurs de gaméocyte au cours de l'étude a été de 9% soit 6/65 patients. Le traitement ASAQ a provoqué une diminution régulière des nombres de porteurs de gaméocyte à partir de J3 de suivi, 50% à J7 et 100% à partir de J14 à J28 (figure 13). Ce phénomène est essentiellement dû à l'action gaméocytocide des dérivés de l'artémisinine comme l'artésunate. Les études faites en Ghana [33] et en Sénégal [36] ont aussi rapporté ce même résultat avec un pourcentage de porteurs de gaméocyte respectivement à 1,3% et 3,8% entre J2 et J3 de traitement, puis une négativation à partir de J7.

#### ➤ **Taux d'hémoglobine**

Après 28 jours de suivi, le taux moyen d'hémoglobine a significativement augmenté par rapport à la concentration au début du traitement. Ce qui a aussi été rapporté par une étude fait à Togo en 2013 durant la même durée de suivi [32]. Cette amélioration peut être en rapport avec la rapidité de la clearance parasitaire, à l'absence d'une éventuelle réinfestation ou recrudescence parasitaire associée à l'adhésion des parents de ces enfants à la politique de déparasitage régulière.

Mais une étude faite à Côte d'Ivoire en 2012 a rapporté une diminution des valeurs moyennes des taux d'hémoglobine si la mesure a été faite entre le début du traitement et quatre jours plus tard [31]. Ceci peut être en rapport avec la présence de parasitémie pendant cette période.

#### ❖ **Evènements indésirables**

Au cours de cette étude, 6 patients ont présenté des évènements indésirables dominés surtout par les troubles digestifs ce qui a aussi été révélé par les études faites à Côte d'Ivoire [31], Liberia [38], Mozambique [34] et Sénégal [36].

Cependant, aucun autre évènement indésirable sévère ayant pu interrompre le traitement n'a été rapporté durant l'étude. Cette remarque a été rapportée par des multiples études faites dans de nombreux pays.

Ces résultats plaident en faveur de l'utilisation des dérivés de l'artémisinine (ACT). Notamment la combinaison artésunate et amodiaquine, combinaison thérapeutique associant un dérivé de l'artémisinine dont l'artésunate est une combinaison très efficace, agissant aussi bien sur les stades érythrocytaires que sur les gamétocytes permettant ainsi de réduire les risques de transmission du paludisme. Elle réduit rapidement et significativement la biomasse parasitaire et entraîne consécutivement la disparition des signes cliniques. Elle réduit la transmission des allèles résistants. Cette combinaison thérapeutique a été choisie par le programme national de la lutte contre le paludisme comme régime de première intention dans le traitement des accès palustres non compliqués à *Plasmodium falciparum*.

L'ASAQ reste toujours efficace à Madagascar d'après plusieurs études réalisées. Ces données sont utiles surtout pour la prochaine rédaction de notre politique et stratégie nationale de lutte contre le paludisme.

Au terme de cette étude, afin d'améliorer la lutte contre le paludisme dans notre pays, nous proposons quelques suggestions :

- *Prise en charge*

L'étude montre l'importance de l'utilisation du test diagnostic rapide ou de la microscopie dans le diagnostic du paludisme. D'où la nécessité de vulgariser ces tests aux différents centres de santé pour une prise en charge correcte des cas, aussi sur la promotion et la sensibilisation d'utilisation de l'ACT (AQ+AS).

- *Prévention*

La libre circulation des autres molécules antipaludiques qui ont déjà fait la preuve de leur inefficacité et la forte pression médicamenteuse favorise l'émergence des résistances médicamenteuses. En effet, une lutte contre l'utilisation non justifiée, incorrecte et abusive de ces molécules antipaludiques s'avère nécessaire.

- *Surveillance*

Devant l'apparition des résistances des plasmodies aux dérivés de l'artémisinine et des autres molécules antipaludiques dans différents pays, bien que dans cette étude, aucun échec thérapeutique n'a été rapporté, la surveillance de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques s'avère toujours indispensable pour assurer l'efficacité de la mise en œuvre de la prise en charge du paludisme.

- *Communication pour le changement de comportement*

Au sein de la population, surtout dans les régions à forte endémicité, il est primordial de faire une sensibilisation, éducation sur :

- le mode de transmission du paludisme car nombreux des consultants au sein du centre disent qu'on peut attraper le paludisme en consommant certains fruits.

- la nécessité de terminer les doses thérapeutiques de trois jours de suite car nombreux des patients arrêtent leur traitement dès qu'ils se sentent mieux.

- l'utilisation correcte des moustiquaires imprégnés d'insecticide.

- l'inefficacité des autres molécules antipaludiques dans le traitement du paludisme.

- le recours précoce au sein d'un centre de santé en cas de présence des signes de paludisme.

- l'assainissement des alentours de l'habitat susceptibles d'être des gîtes larvaires.

## CONCLUSION

Au terme de notre étude, les résultats confirment l'excellente efficacité de l'artésunate-amodiaquine. Sur les patients ayant été suivi jusqu'à J28 aucun échec thérapeutique ni évènement indésirable sévère n'ont été rapporté.

La prise en charge correcte et rapide des cas avec des médicaments antipaludiques efficaces réduit la durée de la maladie et prévient l'évolution vers la gravité et la mort.

Notre étude a été limitée à un seul site. Mais bien qu'elle ne représente pas tout Madagascar, le résultat est réconfortant pour notre politique nationale qui recommande l'ASAQ comme le traitement de première intention de l'accès palustre simple. Une étude multicentrique sera nécessaire pour avoir une vision générale certaine de l'efficacité de cet antipaludique à Madagascar.

Cette étude nous a permis de signaler la nécessité de surveillance thérapeutique plus rapprochée de l'efficacité thérapeutique de ce médicament pour que nous puissions déceler à temps son état de résistance.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- World Health Organization. World malaria report 2015. Geneva :OMS ; 2015. Disponible à l'<http://www.who.int/malaria/visual-refresh/en/pdf>
- 2- Nguyen XT, Trieu NT, Nguyen CP, Huynh HQ, Bui D, Dennis GS et al. The efficacy and tolerability of artemisinin-piperaquine versus artesunate-amodiaquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in south central Vietnam. *MalarJ.* 2012 ; 11 :217
- 3- Organisation mondiale de la santé. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme. Genève : OMS ; 2015. Disponible à l'<http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report/fr/pdf>.
- 4- Rabezahana TM. Prise en charge du paludisme simple : les directives nationales sont-elles suivies ? [Thèse]. Pharmacie : Antananarivo ; 2014. 124p.
- 5- Organisation mondiale de la santé. Paludisme. Aide-mémoire OMS, Janvier 2016 ; 94. Disponible à l'<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/html>
- 6- Gentilini MJ, Nozais P. Paludisme : histoire du paludisme. 1<sup>ère</sup> édition, Med trop. Ellipses/ Aupelf ; 1991. p. 17-20.
- 7- United States Department of Health and Human Services. Understanding malaria. NIH Publication; Février 2007. 07-7139. Disponible à [www.niaid.nih.gov/2007.pdf](http://www.niaid.nih.gov/2007.pdf).
- 8- Arie F, Raharimalala AL, Randrianarivejosia M. Le poids du paludisme à Madagascar. Atlas évolutif du paludisme à Madagascar. Antananarivo : Institut Pasteur de Madagascar ; 2002.
- 9- Collège des Universitaires de maladie infectieuse et tropicale. Paludisme. Paris : E.Pilly, vivactis plus, édition ; 2008 :522-9.
- 10- Eduardo DC, Maurois P, Vernes A. Physiopathologie du paludisme. MIS synthèse. 1986 ; 2 : 322-30.

- 11- Rasoamanamihaja CF. Etude sur la suspicion de recrudescence de paludisme à Antananarivo de 1999 à 2001. [Thèse]. Médecine Humaine. Antananarivo ; 2002.6463 :4.
- 12- Leong K,Tsy JM, Duchemin JB, Marrama L, Rabarison P, Le Goff G et al. Distribution of the species of the *Anopheles gambiae* complex and first evidence of *Anopheles merus* as a malaria vector in Madagascar. Malar J. 2003 ; 2 :33.
- 13- Gentilini M. Médecine tropicale : Paludisme. Flammarion ; 1993 ; 5.
- 14- Martin D, Jean M. Paludisme d'importation tardif à *Plasmodium falciparum* de l'adulte. Med Trop.2006 ; 66 :p310-1.
- 15- Danis M, Mouchet. Paludisme. Paris : Ellipse Aupelf Uref ; 1991.
- 16- Pierre A, Bernard AG. Paludisme actualités 2015. Med Trop. 2015 ; p5-8
- 17- Bourré P, Durrazedier D. Paludisme : Diagnostic à l'œil nu. Technique et Biologie. Paris : Maloine. 1997 ; 2 : 31-2.
- 18- Filisetti D, Monassier L. Les antipaludéens. Module de Pharmacologie clinique DCEM 3. 2011/2012. Item 99. Mise à jour le janvier 2012.
- 19- Trape JF, Coll. Impact of chloroquine resistance on malaria mortality.CRAcard Sci. 1998, III;32:689-97.
- 20- World Health Organization. Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarials. WHO. Technical report Servis. 1973 ; 529.
- 21- Bruno P, Jérôme D, Sébastien B, Hervé B, Christophe R. La résistance aux antipaludiques. Rev Franco Lab. Mai 2010 ;422.
- 22- Richard TE, David AF. Artemisinin-based combination therapies: a vital tool in efforts to eliminate malaria. Nat Rev Microbiol. Décembre 2009; pp. 864-74.
- 23- François N, Nicholas JW. Artemisinin-based combination treatment of *falciparum* malaria. Am J Trop Med Hyg. 2007; pp. 181-92.

- 24- INSTAT/PNLP/IPM/ICF International. Enquête sur les indicateurs de du paludisme à Madagascar 2011. Madagascar : INSTAT ; mars 2012. Disponible à <https://dhsprogram.Com/pubs/pdf/MIS9/MIS9-fre.pdf>
- 25- Randrianasolo L, Randriamanantena A, Ratsimbaoa A, Rakotoson JD, Randriambeloso J, Raveloson A et al. Assessment of sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar, Paludar) efficacy in patients with uncomplicated malaria in Madagascar: preliminary study to propose a simplified study protocol. Arch Inst Pasteur Madagascar. 2003; 69 (1-2):52-6.
- 26- Didier M, Nohary NHA, Ramiandrasoa Z, Randriamanantena A, Rasoarilalao N, Martial J et al. Randomized clinical trial of artemisinin versus non-artemisinin combination therapy for uncomplicated *falciparum* malaria in Madagascar. Malar J. 2007 ; 6 :65.
- 27- Andriamahazo LP. Efficacité des antipaludiques dans le traitement des accès palustres simples à *Plasmodium falciparum* à Ejeda [Thèse]. Médecine Humaine. Antananarivo ; 2008. 7702
- 28- Ratsimbaoa A, Ravony H, Vonimpaisomihanta JM, Raheinjafy R, Jahevitra M, Rapelanoro R et al. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Artesunate-Amodiaquine for Presumptive Treatment of Non-Severe Malaria in the Context of Home Management of Malaria in Madagascar. Am J Trop Med Hyg. 2012; p203-10.
- 29- Programme National de lutte contre le paludisme. Renforcer les acquis du contrôle en vue de l'élimination du paludisme à Madagascar. Plan stratégique de lutte contre le paludisme Madagascar 2013-2017. PNLP ; 2013.
- 30- Barnadas C, Ratsimbaoa A, Ranaivosoa H, Ralaizandry D, Raveloariseheno D, Rabekotonirina V et al. Short report: prevalence and chloroquine sensitivity of *Plasmodium malariae* in Madagascar. Am J Trop Med Hyg. 2007; 77; 10:39-42.
- 31- USAID/PMI/CDC. Malaria Operational Plan FY 2016. Madagascar : USAID ; 2016. [http://www.pmi.gov/does/default.source/default.document\\_library/malaria-operational-plan/fy-2016-madagascar-malaria-operational-plan.pdf](http://www.pmi.gov/does/default.source/default.document_library/malaria-operational-plan/fy-2016-madagascar-malaria-operational-plan.pdf)

- 32- World Health organization. Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for treatment of uncomplicated *falciparum* malaria. Genève : WHO.2004 ; p6-7. Disponible à l'<http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/drug-resistance/who2003-monitoring.pdf>.
- 33- Benjamin A, Nancy D, Lydia Q, Neils Q, Keziah M, Constance BP 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, DOI: 10.1186/s12936-015-1080-x
- 34- Abel N, Quique B, Sónia E, Arsenio N, Rosália M, Eva C et al. *In vivo* efficacy of artemether-lumefantrine and artesunate-amodiaquine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in children: a multisite, open-label, two-cohort, clinical trial in Mozambique. *Malar J.* 2014 ; 13:309.
- 35- George OA, Jorgen ALK, Onike PR, Michael A, Lotte CGH, Emmanuel DK 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.
- 36- Jean-Louis AN, Babacar F, Ali G, Roger T, Daouda N, Corinne T 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.
- 37- Juma E, Zurovac D. Changes in health workers malaria diagnosis and treatment practices in Kenya. *Malar J.* 2011.10:1.<http://www.malariajournal.com/content/10/1>.
- 38- Birgit S, Parastou V, Elisabeth B, Charles SM, Richard S, Loretxu P et al. Tolerability and safety of artesunate-amodiaquine and artemether-lumefantrine fixed dose combinations for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: two open-label, randomized trials in Nimba County, Liberia. *Malar J.* 2013 ; 12:250.

- 39- Djaman JA, Kauffy PC, Yavo W, Basco LK, Kone M. Evaluation *in vivo* de l'efficacité thérapeutique de l'association sulfadoxine-pyriméthamine au cours du paludisme non compliqué chez les enfants de Yopougon (Abidjan, Côte d'Ivoire). Bull Soc Pathol Exot. 2004 ; 97 ; 3: 180-2.
- 40- Barnadas C, Ratsimbaoa A, Tichit M, Bouchier C, Jahevitra M, Picot S et al. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine in Madagascar: clinical efficacy and polymorphisms in *pvm-dr1* and *pvcr-t-o* genes. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 4233-40.
- 41- Nambei WS, Lango YE, Pounguinza S, Achonduh O, Bogon A, Lengande R et al. Efficacité et tolérance des associations d'antipaludiques dans le traitement du paludisme simple chez l'enfant à Bangui, République Centrafricaine. Med Sant Trop. 2013 ; 23 : 313-9.
- 42- Programme national de lutte contre le paludisme. Etude de l'efficacité et de la tolérance des associations artésunate+amodiaquine et artemether+luméfántrine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* dans trois sites sentinelles de la côte d'Ivoire. PNLPA Abidjan, rapport. 2012.
- 43- Nguyen XT, Trieu NT, Nguyen CP, Huynh HQ, Bui D, Dennis GSet al. The efficacy and tolerability of artemisinin-piperaquine (Artequick) versus artésunate-amodiaquine (coarsucam) for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in South-Central Vietnam. Malar J. 2012 ; 11:217.
- 44- Améyo MD, Degninou Y, Yao MA, Yao L, Foli A, PoukpeSSI Aet al. Therapeutic efficacy trial of artemisinin-based combination therapy for the treatment of uncomplicated malaria and investigation of mutations in K13 propeller domain in Togo, 2012-2013. MalarJ.2016; 15:331.
- 45- Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, SuonS et al. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. N Engl J Med. 2014 July 31; 371 (5):411-23.

- 46- Akindeh MN, Innocent MA, Marcel NM, Eric ON, Aristide ME, Jean-Paul C et al. Randomized non-inferiority and safety trial of dihydroartemisinin-piperaquine and artesunate-amodiaquine versus artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Cameroonian children. *Malar J.* 2015 ; 14:27. DOI 10.1186/s12936-014-0521-2.

## **ANNEXES**

### **Annexe 1 : Critères OMS de gravité du paludisme à *P. falciparum***

Un malade présentant une parasitémie (*P. falciparum*) et aucune autre cause manifeste des symptômes, la présence d'une ou de plusieurs des caractéristiques cliniques ou biologiques suivantes indique qu'il souffre d'un paludisme grave.

#### **Caractéristiques cliniques :**

- Troubles de la conscience ou coma ;
- Prostration ;
- Incapacité à s'alimenter ;
- Convulsions multiples : plus de deux épisodes par 24 h ;
- Respiration profonde, détresse respiratoire (respiration acidotique);
- Collapsus cardiovasculaire, tension artérielle systolique < 50 mm Hg chez l'enfant ;
- Ictère clinique accompagné d'autres signes de dysfonctionnement des organes vitaux ;
- Hémoglobinurie ;
- Saignements spontanés anormaux ;
- Œdème pulmonaire (radiologique).

#### **Résultats de laboratoire :**

- Hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/l ou < 40 mg/dl) ;
- Acidose métabolique (bicarbonate plasmatique < 15 mmol/l) ;
- Anémie normocytaire sévère (Hb < 5 g/dl, hématocrite < 15 %) ;
- Hémoglobinurie ;
- Hyperparasitémie (>2 % des GR infectés ou >100 000 parasites/μl en zone de faible transmission ; > 5 % ou 250 000 /μl en zone de transmission forte et stable) ;
- Hyperlactacidémie (acide lactique > 5 mmol/l) ;
- Insuffisance rénale (créatinine sérique > 265 μmol/l).

## Annexe 2 : Protocole de traitement ASAQ

Age	Artésunate/amodiaquine forme combinée		
	J1	J2	J3
<b>2 -11 mois</b>	AS : 25 mg	AS : 25 mg	AS : 25 mg
<b>&lt;4,5 -8 kg</b>	AQ : 67,5 mg	AQ : 67,5 mg	AQ : 67,5 mg
<b>1 -5 ans</b>	AS : 50 mg	AS : 50 mg	AS : 50 mg
<b>9 -17 kg</b>	AQ : 135 mg	AQ : 135 mg	AQ : 135 mg
<b>6 – 13 ans</b>	AS : 100 mg	AS : 100 mg	AS : 100 mg
<b>18 – 35 kg</b>	AQ : 270 mg	AQ : 270 mg	AQ : 270 mg
<b>&gt;14 ans</b>	AS : 100	AS : 100	AS : 100
<b>&gt;36 kg</b>	AQ : 270 mg	AQ : 270 mg	AQ : 270 mg

### Annexe 3 : traitement adjuvant par le paracétamol

Poids (Kg)	Ages	Comprimés dosés à 500 mg		
		J0	J1	J2
<b>5 à 6</b>	<b>moins de 4 mois</b>	0,25	0,25	0,25
<b>7 à 10</b>	<b>4 à 11 mois</b>	0,5	0,5	0,5
<b>11 à 14</b>	<b>1an à 2 ans</b>	1	0,75	0,75
<b>15 à 18</b>	<b>3 à 4 ans</b>	1	1	1
<b>19 à 24</b>	<b>5 à 7 ans</b>	1,25	1,25	1,25
<b>25 à 35</b>	<b>8 à 10 ans</b>	1,5	1,5	1,5
<b>36 à 50</b>	<b>11 à 13 ans</b>	2	2	2
<b>plus de 50</b>	<b>Plus de 14 ans</b>	2,5	2,5	2,5

#### **Annexe 4 : médicaments ayant une activité antipaludique interdits pendant le suivi**

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

### Annexe 5 : calendrier de suivi et examens réalisés

SITE SENTINELLE DE : .....																			
<b>PATIENT</b>																			
Nom : .....					Prénom : .....					N° : .....									
Nom du tuteur : .....					Adresse du domicile (la plus précise possible) : .....					Age : ..... Sexe : M ou F									
Poids : ..... Kg					Taille : ..... Cm														
<b>ANTIPALUDIQUES</b>																			
Nom du médicament : CC					Lot N° : .....					Prise antipaludéenne : O ou N					Hg J0 : .....g/dl				
Si OUI					Nom du médicament : .....					Date de la dernière prise : .....					Hg J28 : .....g/dl				
<b>JOURS</b>	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14				
Date																			
Signe de danger (O/N)																			
ATCO de fièvre dans les 24 H																			
T° axillaire (°C)																			
DP formes associées par µl																			
Traitement (nombre cp)																			
Effets secondaires																			
Observations																			
<b>JOURS</b>	J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21	J22	J23	J24	J25	J26	J27	J28					
Date																			
Signe de danger (O/N)																			
ATCO de fièvre dans les 24 H																			
T° axillaire (°C)																			
DP formes associées par µl																			
Traitement (nombre cp)																			
Effets secondaires																			
Observation																			
<b>EVALUATION</b>	<input type="checkbox"/> Echec Thérapeutique (ET)					<input type="checkbox"/> Réponse Clinique et parasitologique Adéquate (RCPA)													
Date : .....	<input type="checkbox"/> Retrait					<input type="checkbox"/> Perdu de Vue (PDV)													

## Annexe 6 : consentement éclairé

### FANEKANA AN-TSITRAPO ARAHIM-PANAZAVANA

Izaho (Ramatoa, Andriamatoa): .....(Anarana sy Fanampiny )

Tompon'andraikitry ny zaza : .....

Mipetraka ao : .....

Dia manaiky fa Dokotera ..... dia nanolokevitra tamiko/ny zanako handray anjara amin'ny Fikarohana Biomedikaly ary efa novakiko/novakiny tamiko ny taratasy fanazavana. Nohazavaina tamiko ny tanjon' ity Fikarohana Biomedikaly ity sy ny fomba entina hanatanterahana izany, indrindra fa ireo toe-javatra izay mety hitranga .

Ny mpitsabo dia hanambara amiko amin'ny fotoana hisehoany, raha misy izany, ireo toe-javatra mety hanimba ny fahasalamako/ny zanako.

An-kalalahana tanteraka no nanekeko/ny zanako handray anjara amin'ity Fikarohana Biomedikaly ity ary fantatro fa manana zo hisintaka an-kalalahana koa aho na amin'ny fotoana inona na amin'ny fotoana inona.

Manaiky aho, noho ny filan'ny Fikarohana ara - Biomedikaly, fa ny Tompon'andraikitra amin'ny fikarohana na ny manampahefana ara-pahasalamana izay miara-miasa amin'ny mpitsabo ahy dia afaka mijery ny antontan-taratasy medikaly momba ahy/ny zanako mba ahafahana mandinika sy manaraka ny fanatanterahana ny fikarohana sy/na ny teny voarakitra, izany dia ao anatin'ny fitandroana tanteraka ny tsiambaratelo

Manaiky aho fa ny antontan-taratasy medikaly momba ahy dia ho ampidirina amin'ny solosaina ho any Tompon'ny fikarohana.

Mazava tsara amiko fa afaka mijery ary manitsy izay voarakitra momba ahy amin'ny fotoana na inona na inona izaho/ny mpitsabo izay omeko alalana hanao izany.

Ny fanekeko handray anjara amin'ny fikarohana dia tsy manala velively ny andraikitry ireo mpikarakara ny fikarohana ara biomedikaly momba ireo zo rehetra mety ho ahy / zanako izay arovan'ny lalàna manankery eto Madagasikara.

Hovaliako ny fanontaniana rehetra izay apetraka amiko momba ny aretina efa nahazo ahy/ny zanako. Hanaraka ireo fepetra sy toromarika izay nambara tao amin'ny antontan-taratasy fanazavana sy izay omen'ny ekipa medikaly ahy aho/ ny zanako.

Amin'ny faran'ny fizaham-pahasalamana dia hambara amiko ny vokatry ny fikarohana amin'ny ankapobeny.

Noho izany dia manaiky handray anjara aho/ny zanako amin'ity Fikarohana Biomedikaly ity ary hanatanteraka ny fitsaboana izay natolotra ahy.

Anarana sy fanampin'anarana ny marary ..... .....	Anarana sy fanampin'anaran'ny ray amandreny/mpiantoka ..... ..... .....
	Rohim-pihavanana ..... .....
Daty sy sonia  _____ _____ 2014	Daty sy sonia  _____ _____ 2014

## CONSENTEMENT ECLAIRE

Je soussigné(e), M. ou Mme ..... (nom, prénom),  
(responsable de l'enfant .....),  
résidant à .....

certifie que le Docteur ..... m'a proposé de participer/ que mon enfant participe à une Recherche Biomédicale dont j'ai lu l'information ci-jointe ou dont la lecture m'a été faite. J'ai été informé(e) des objectifs de cette Recherche Biomédicale et de ses conditions de réalisation, ainsi que des risques qu'elle pourrait comporter. Je sais que le médecin doit me communiquer, à tout moment, tout nouvel élément susceptible de porter préjudice à ma santé ou à celle de mon enfant.

J'ai donné librement mon consentement à ma participation/la participation de mon enfant à cette Recherche Biomédicale et je sais que j'ai le droit de me/le retirer à tout moment de cette étude, sans préjudice d'aucune sorte.

J'accepte que, pour le besoin de la Recherche Biomédicale, le coordonnateur et/ou des Autorités de Santé en collaboration avec le médecin investigateur puissent accéder et consulter directement mon dossier médical/ le dossier médical de mon enfant pour vérifier les procédures cliniques et/ou les données, sans violation de la confidentialité.

J'accepte que les données médicales enregistrées à l'occasion de cette Recherche Biomédicale, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le coordonnateur ou pour son compte. J'ai bien noté que je dispose à tout moment d'un droit d'accès et de rectification de ces données, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un médecin que je désignerais à cet effet, en ce qui concerne les informations de nature médicale et personnelle.

Mon consentement ne décharge pas de leurs responsabilités les organisateurs de la Recherche Biomédicale. Je/mon enfant conserve tous mes/ ses droits garantis par la loi.

Je m'engage à répondre à toutes les questions qui me seront posées à propos de mes antécédents médicaux/des antécédents médicaux de mon enfant et à suivre toutes les consignes et instructions qui me seront données par l'équipe médicale et qui sont détaillées dans la notice d'information.

J'ai bien noté qu'à l'issue de la recherche, je serai informé par l'investigateur des résultats globaux de celle-ci.

En conséquence, j'accepte de participer/que mon enfant participe à la Recherche Biomédicale et de recevoir/que mon enfant reçoive le traitement qui est proposé.

Nom et prénom du patient :	Nom et prénom du parent/tuteur
.....	.....
.....	.....
.....	Lien avec le patient
Date et Signature	Date et Signature
____   ____   2014   ____   ____	____   ____   2014

## Annexe 7 : frais de transport

### SARAM-PITATERANA

#### Frais de transport

Izaho izay manao sonia eto ambany, Atoa, Rtoa.....tompon'andraikitra ny zaza.Ra .....monina ao.....dia manamarina fa ny Dokotera .....dia nanome ahy ireto saram-pitaterana manaraka ireto ho fanatanterahana ny fandrefesana sy fanaraha-maso ny fandairan'ny fanafody ody tazomoka sy ho fitsaboana ny tazomoka ( *Plasmodium falciparum*) tsootra eto Madagasikara.

Izany fikarohana izany dia karakarain'ny Ministeran'ny Fahasalamana (SLCP) sy ny Institut Pasteur de Madagascar.

<b>Daty</b>	<b>Vola noraisina</b>	<b>Sonian'ny marary na ny mpiantoka</b>
A0: ny..../.../2006	1 000 Ariary	
A1: ny..../.../2006	1 000 Ariary	
A2: ny..../.../2006	1 000 Ariary	
A3: ny..../.../2006	1 000 Ariary	
A7: ny..../.../2006	1 000 Ariary	
A14: ny..../.../2006	1 000 Ariary	
A 21:ny..../.../2006	1 000 Ariary	
A 28: ny..../.../2006	3 000 Ariary	

## VELIRANO

*« Eto anatrehan'i Andriamanitra Andriananahary, eto anoloan'ireo mpampianatra ahy, sy ireo mpiara-nianatra tamiko eto amin'ity toeram-pampianarana ity ary eto anoloan'ny sarin'i HIPPOCRATE.*

*Dia manome toky sy mianiana aho fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinana eo am-panatontosana ny raharaham-pitsaboana.*

*Hotsaboiko maimaimpoana ireo ory ary tsy hitaky saran'asa mihoatra noho ny rariny aho, tsy hiray tetika maizina na oviana na oviana ary na amin'iza na amin'iza aho mba hahazoana mizara aminy ny karama mety ho azo.*

*Raha tafiditra an-tranon'olona aho dia tsy hahita izay zava-miseho ao ny masoko, ka tanako ho ahy samirery ireo tsiambaratelo aboraka amiko ary ny asako tsy avelako hatao fitaovana hanatontosana zavatra mamoaafady na hanamoràna famitàn-keloka.*

*Tsy ekeko ho efitra hanelanelana ny adidiko amin'ny olona tsaboiko ny anton-javatra ara-pinoana, ara-pirenena, ara-pirazanana, ara-pirehana ary ara-tsaranga.*

*Hajaiko tanteraka ny ain'olombelona na dia vao notorontoronina aza, ary tsy hahazo mampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny lalàn'ny maha-olona aho na dia vozonana aza.*

*Manaja sy mankasitraka ireo mpampianatra ahy aho ka hampita amin'ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin'izy ireo.*

*Ho toavin'ny mpiara-belona amiko anie aho raha mahatanteraka ny velirano nataoko.*

*Ho rakotry ny henatra sy horabirabian'ireo mpitsabo namako kosa aho raha mivadika amin'izany. »*

**PERMIS D'IMPRIMER**

LU ET APPROUVE

Le Président de mémoire :

Signé : Professeur RANDRIA Mamy Jean De Dieu

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : Professeur SAMISON Luc Hervé

**Names and first name** : MIARIMBOLA Raharizo

**Title of the thesis** : « **Therapeutic efficacy of artesunate-amodiaquine for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria.** »

**Classification** : Public Health

**Number of pages** : 60 **Number of tables** : 06 **Number of figures** : 12

**Number of annexes** : 07 **Number of bibliographic references** : 46

### SUMMARY

**Introduction** : Malaria is a parasitic disease, which component a worldwide decay and a problem of public health. The emergence and the spread of the parasitic resistance to artemisinin derivatives are a major threat in the fight against malaria and it's contributes to increased morbidity and mortality of malaria disease. Given the scale of these phenomena, the monitoring of the chemosensibility is necessary. The aim of this study was to evaluate the efficacy of artesunate-amodiaquine.

**Methods** : The study was conducted according to the World Health Organization's protocol. Temperature and the level parasitemia measurement, with the tolerance assessment are effectuate on day: 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21 and 28. It was held in Tsaratanàna, for a period of three months from March to June 2016.

**Results** : At the end of this study, among of the 245 children carrying *Plasmodium*, 67 patients were enrolled. Concerning of the efficacy and the safety, no failure or serious adverse events were observed.

**Conclusion** : The artesunate-amodiaquine combination remains an effective therapy in the treatment of uncomplicated malaria in Madagascar.

**Key-words** : artésunate amodiaquine - chemosensibility- malaria- *Plasmodium falciparum*

**Director of thesis** : Professor RANDRIA Mamy Jean De Dieu

**Assisted by** : Doctor RATSIMBASOA Claude Arsène

**Author's adress** : LOT AK 68 Ter Ankadikely

**Nom et Prénom** : MIARIMBOLA Raharizo

**Titre de Thèse** : « Efficacité thérapeutique de l'artésunate amodiaquine pour le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*. »

**Rubrique** : Santé Publique

**Nombre de pages** : 60 **Nombre de tableaux**: 06 **Nombre de figures** : 12

**Nombre d'annexes** : 07 **Nombre de références bibliographiques** : 46

## RESUME

**Introduction** : Le paludisme est une maladie parasitaire constituant un fléau mondial et un problème de santé publique. L'apparition et l'extension de la résistance Plasmodiale aux dérivés de l'artémisinine constituent une menace majeure et contribue à l'augmentation de la morbidité et mortalité palustre. Face à l'ampleur de ces phénomènes, une surveillance de l'expansion de la chimiosensibilité s'avère nécessaire. Le but de la présente étude était d'évaluer l'efficacité thérapeutique de l'artésunate-amodiaquine.

**Méthodes** : L'étude a été menée selon le protocole de l'Organisation Mondiale de la santé. Des contrôles de la température, de la tolérance et de la parasitémie ont été réalisés les jours : 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21 et 28. Elle s'est déroulée à Tsaratanàna pendant une durée de trois mois allant de mois de mars au juin 2016.

**Résultats** : Au terme de ce travail, sur 245 enfants porteurs de Plasmodium, 67 patients ont été inclus. En terme d'efficacité et de tolérance, aucun échec ni évènement indésirable grave n'a été constaté.

**Conclusion** : La combinaison artésunate-amodiaquine reste un traitement efficace dans le traitement de l'accès palustre simple à Madagascar.

**Mots clés** : artésunate-amodiaquine - chimiosensibilité-paludisme- *Plasmodium falciparum*-

**Directeur de Thèse** : Professeur RANDRIA Mamy Jean De Dieu

**Rapporteur de Thèse**: Docteur RATSIMBASOA Claude Arsène

**Adresse de l'auteur** : LOT AK 68 Ter Ankadikely