

Etude de l'efficacité thérapeutique des combinaisons Artésunate + Amodiaquine versus Artéméther-Luméfantrine en prise non supervisée dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* au Burkina Faso

H. TINTO^{1,2,3}, I. ZONGO², R. NIKIEMA¹, F. DA DARI¹, H. KPODA¹,
I. VALEA^{1,3}, L. A. NANA¹, T. R. GUIGUEMDE^{1,3,4}

Résumé

Depuis l'adoption des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTAs) au Burkina Faso, très peu de travaux se sont intéressés à l'évaluation de leur efficacité lorsqu'elles sont utilisées dans les conditions de vie réelle sans une supervision des traitements. Nous rapportons ici les résultats d'une étude conduite en 2006 à Nanoro au Burkina Faso pour évaluer l'efficacité thérapeutique des combinaisons Artésunate + Amodiaquine (AS+AQ) versus Artéméther-Luméfantrine (AL) en prise non supervisée dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* chez des enfants de moins de 5 ans. Au total, 47,4 % (165/348) des enfants examinés pour suspicion de paludisme ont été inclus dans l'étude (84 dans le groupe AL et 81 dans le groupe AS+AQ). Le taux des échecs thérapeutiques au jour 28 avant correction par la PCR était de 35,9 % dans le bras AS+AQ et 53 % dans le bras AL (RR = 0,69 ; IC95 % [0,49-0,98] p = 0,04). Après correction par la PCR, les taux de Réponses Cliniques et Parasitologiques Adéquates (RCPA) étaient comparables dans les deux bras avec 85,9 % pour AS +AQ contre 77,1 % pour AL (RR = 1,40 ; IC95 % [0,85 - 2,30] p = 0,22). Au jour 42, l'efficacité des deux groupes de traitement avant et après correction par la PCR était comparable (RR = 1,1 ; IC95 % [0,75-1,62] ; p = 0,75). Les taux d'hémoglobine étaient similaires dans les deux groupes de traitement au jour 42 avec 9,97 ± 1,39 g/dl dans le groupe AL et 9,87 ± 1,81 g/dl dans le groupe AS+AQ (p = 0,77). Dans l'ensemble, les deux combinaisons ont présenté un bon profil de sécurité et de tolérance. En conclusion, nous pouvons dire qu'au regard des recommandations de l'OMS qui fixe le seuil critique d'échec acceptable à 10 % l'efficacité thérapeutique des deux combinaisons n'est pas satisfaisante lorsqu'elles sont utilisées dans les conditions de vie réelles, sans une observation des traitements. Il faut alors proposer d'autres alternatives de traitement du paludisme simple au Burkina Faso en plus de AL et AS+AQ ; cela, en testant toutes les autres CTAs disponibles sur le marché dans les mêmes conditions.

Mots-clés : Paludisme, combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine, *Plasmodium falciparum*, efficacité thérapeutique en situation réelle, Burkina Faso.

¹ Unité de recherche sur le paludisme et maladies tropicales négligées, Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso, BP 390, Tél. : 00226 20971341.

² Institut de Recherche en sciences de la Santé/Direction Régionale (IRSS/DRO), Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

³ Unité de recherche clinique de Nanoro (URCN), Nanoro, Burkina Faso.

⁴ Institut Supérieur des Sciences de la Santé (INSSA), Bobo Dioulasso, Burkina Faso.

Unsupervised intake of Artesunate + Amodiaquine versus Artemether-Lumefantrine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Burkina Faso

Abstract

Since the implementation of the artemisinin based combination therapies (ACTs), very few studies have investigated their effectiveness when they are administered in real life conditions. We report here the results of a study conducted in Nanoro, Burkina Faso to assess the effectiveness of the unsupervised intake of Artesunate + Amodiaquine (AS+AQ) versus Artemether-Lumefantrine (AL) for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. In total 47,4 % (165/348) of screened children were enrolled (84 in the AL arm and 81 in the AS+AQ arm). The day 28 PCR unadjusted total treatment failures rate was 35,9 % in the AS+AQ arm and 53 % in the AL arm (RR = 0,69 ; IC95 % [0,49-0,98] p = 0,04). After PCR correction the rate of Adequate Clinical and Parasitological Response (ACPR) was 85,9 % in the AS+AQ arm and 77,1 % in the AL arm (RR = 1,40 ; IC95 % [0,85 - 2,30] ; p = 0,22). At day 42, the two arms had similar efficacy both PCR unadjusted and adjusted (RR = 1,1 ; IC95 % [0,75 - 1,62] ; p = 0,75). The mean value of hemoglobin was similar in the two arms at day 42 with $9,97 \pm 1,39$ g/dl in the AL arm and $9,87 \pm 1,81$ g/dl in the AS+AQ arm (p = 0,77). The two arms showed a good tolerability and safety profile. In conclusion, with an ACPR rate of less than 90 %, the effectiveness of the two treatments was not satisfactory when they are administered in real life conditions. There is a need of testing in the same conditions all other alternatives for the treatment of uncomplicated malaria in addition to AL and AS+AQ.

Keywords : Malaria, Artemisinin based Combination Treatments, *Plasmodium falciparum*, effectiveness, Burkina Faso.

Introduction

Malgré les efforts déployés ces dernières années en matière de lutte contre le paludisme, cette maladie demeure encore aujourd'hui la principale endémie dans le monde (WHO, 2011). Pour faire face au problème, les autorités sanitaires mondiales ont modifié au fur et à mesure les différentes stratégies de lutte pour les adapter aux besoins du moment. C'est ainsi que depuis bientôt dix ans les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) sont devenues le traitement de choix dans la prise en charge du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* dans les pays des zones d'endémie palustre (WHO, 2006b). Le Burkina Faso à l'instar de ces pays a adhéré à cette nouvelle stratégie depuis 2005 avec un schéma thérapeutique qui recommande la combinaison Artésunate-Amodiaquine comme médicament de première intention et la combinaison Artéméther-Luméfántrine comme traitement alternatif dans la prise en charge du paludisme simple (WHO, 2006a). Toutefois, comme dans la plupart des autres pays, le choix de ces deux combinaisons s'est fait sur la base de résultats d'études de phase 3 au cours desquelles la prise des médicaments est supervisée avec un respect scrupuleux des indications des fabricants de ces produits (ZWANG *et al.*, 2009). Si cette pratique est importante dans le processus d'enregistrement et de mise sur le marché des médicaments, elle ne permet pas d'apprécier de façon opérationnelle l'efficacité de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés dans les conditions de vie réelle de nos populations. En effet, certains facteurs tels que les dosages inadéquats, le non-respect des heures d'administration et l'usage de traitements concomitants qui sont maîtrisés lors des études

de phase 2 ou 3 ne le sont pas lorsqu'on se retrouve dans les conditions de vie réelle. Pourtant ces facteurs sont susceptibles d'influencer de façon importante l'efficacité des traitements. Parmi les nombreuses études publiées depuis l'adoption des CTAs, très peu se sont intéressées à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés dans les conditions de vie réelle, (PIOLA *et al.*, 2005 ; AJAYI *et al.*, 2008 ; KOBBE *et al.*, 2008 ; MUTABINGWA *et al.*, 2005 ; DUNYO *et al.*, 2011 ; FAUCHER *et al.*, 2009 ; NGASALA *et al.*, 2011a ; NGASALA *et al.*, 2011b). Nous rapportons ici les résultats d'une étude conduite en 2006 à Nanoro au Burkina Faso pour évaluer l'efficacité thérapeutique des combinaisons Artésunate + Amodiaquine (en combinaison libre) versus Artéméther-Luméfantrine (en combinaison fixe) en prise non supervisée dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

Patients et méthodes

Site d'étude

Notre étude s'est déroulée au Burkina Faso dans la région du centre ouest, province du Boulkiemdé, dans le district sanitaire de Nanoro. Le département de Nanoro est situé à 90 km de Ouagadougou et à 125 km de Koudougou qui est le chef-lieu de la région du centre-ouest. Le district avait une population estimée à 131 710 habitants en 2006. Le climat est de type soudano-sahélien avec deux saisons : une saison pluvieuse de juin à novembre et une saison sèche de décembre à mai. La pluviométrie annuelle est de 450 à 700 mm. Le profil épidémiologique est caractérisé par une forte prévalence du paludisme qui représente 56,24 % des nouvelles consultations curatives dans toutes les formations sanitaires (District sanitaire de Nanoro, 2007).

Type et population d'étude

Cette étude était un essai clinique randomisé de phase 4, ouvert à 02 bras qui a comparé la combinaison Artésunate + Amodiaquine (Arsucam®, Sanofi en co-blistre contenant 135 mg d'amodiaquine et 50 mg d'artésunate) à la combinaison Artéméther-Luméfantrine (Coartem®, Novartis sous forme de comprimés contenant 20 mg d'Artéméther et 120 mg de Luméfantrine). L'étude s'est déroulée de septembre à décembre 2006. Tous les enfants de 6 à 59 mois ans venant en consultation au Centre Médical avec Antenne chirurgicale (CMA) Saint Camille de Nanoro et qui présentaient des signes de paludisme ont été considérés comme éligibles pour l'étude. Ont été inclus, tous les enfants porteurs d'hématozoaires et satisfaisant aux critères suivants : température axillaire comprise entre 37°5 et 39°5 (et/ou histoire fébrile dans les 24 heures précédents), poids > 5 kg, infection monospécifique à *P. falciparum*, avec une parasitémie comprise entre 2.000 et 100.000 / μ l, et la signature d'un consentement éclairé par les parents ou la personne en charge de l'enfant pour la participation de celui-ci à l'étude. Ont été exclus, tous les enfants répondant à un ou plusieurs des critères suivants : malnutrition sévère, signes généraux de danger ou signes de paludisme grave à *P. falciparum* (incapacité de boire ou de téter, vomissements (> 2 fois en 24 heures), histoire récente de convulsions (> 1 fois en 24 heures), état d'inconscience, incapacité de s'asseoir ou de se tenir debout) et états fébriles dus à des maladies autres que le paludisme.

Taille de l'échantillon

L'efficacité avant correction par la PCR de chacune des deux combinaisons est d'environ 75 %. Etant dit que nous conduisons notre étude dans les conditions de vie réelle où la PCR n'est pas prise en compte pour l'appréciation de l'efficacité des traitements, nous avons considéré cette proportion comme notre hypothèse nulle (H0). Dans ces conditions, un échantillon minimum de 68 patients était suffisant pour évaluer l'efficacité des deux combinaisons en conditions de vie réelle avec une significativité de 5 % et une puissance de 90 %. En prévoyant un taux de perdu de vue d'environ 20 %, la taille de l'échantillon minimale finale par bras était de 81 patients.

Traitement et suivi des patients

Les patients ont été suivis pendant 42 jours selon le protocole standard de l'OMS pour les études d'efficacité thérapeutique des antipaludiques (WHO, 2003). Les traitements ont été assignés aux participants de façon randomisée et ont été administrés selon la pratique de routine. Ainsi donc, la première dose a été administrée au centre de santé par une infirmière qui expliquait en même temps aux parents/tuteurs des enfants comment administrer les autres doses les deux jours suivants à domicile. La combinaison Artésunate + Amodiaquine était administrée une fois par jour pendant trois jours à la dose standard de 2.8-5.5 mg/kg et 7.5-15 mg/kg d'artésunate et d'amodiaquine respectivement. La combinaison Artéméter-Luméfantrine était administrée deux fois par jour pendant trois jours en fonction du poids : 5-14 kg : un comprimé par prise ; 15-24 kg : deux comprimés par prise ; 25-34 kg : trois comprimés par prise. Pour cette dernière, la 1^{re} dose était administrée avec du lait et il était conseillé aux parents/tuteurs des enfants d'administrer les doses suivantes avec un aliment gras tel que recommandé par le fabricant (WHITE *et al.*, 1999). De plus, il leur était conseillé de ramener l'enfant au centre de santé en cas de vomissements à la suite de l'administration des traitements. Le suivi comportait des contrôles cliniques et parasitologiques effectués les jours 3, 7, 14, 21, 28, 35 et 42 ainsi qu'à tout autre jour lorsque l'enfant était malade. Chaque contrôle clinique comportait une prise de la température, la recherche de signes cliniques évolutifs et/ou d'effets indésirables, et un examen physique.

Les techniques de laboratoire utilisés

La goutte épaisse et le frottis mince ont été colorés selon la technique du Giemsa (diluée au 1/10^e). Le diagnostic différentiel des espèces plasmodiales a été fait sur le frottis. Les lames ont bénéficiées d'une double lecture systématique et il était fait appel à un troisième lecteur lorsqu'on avait une discordance entre les deux lecteurs. La densité parasitaire était calculée sur la goutte épaisse. Le comptage s'est fait sur 1000 leucocytes sur la base de 8000 leucocytes/ μ l de sang. Le taux d'hémoglobine a été mesuré aux jours 0, 14, 28 et 42 à l'aide d'un appareil Hemocue. Un papier filtre était collecté au jour 0 avant le traitement ainsi qu'à chaque contact après le jour 3 pour une analyse ultérieure au laboratoire par la technique de la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) en vue de distinguer les recrudescences des nouvelles infections. Ces échantillons ont été conservés à la température ambiante à l'abri de la poussière et de l'humidité. Les analyses PCR ont été faites par paire au jour 0 et au jour de recrudescence pour les sujets qui ont eu des parasitemies récurrentes. L'étude du polymorphisme des Mérozoites Surface Protein 1 & 2 (MSP-1 et MSP-2) a été utilisée pour distinguer les recrudescences des nouvelles infections (RANFORD-CARTWRIGHT *et al.*, 1997).

Interprétation des résultats

La réponse au traitement a été évaluée selon la classification de l'OMS (WHO, 2003) : échec thérapeutique précoce (ETP), échec thérapeutique tardif (ETT) divisé en échec clinique tardif (ECT) et échec parasitologique tardif (EPT) et réponse clinique et parasitologique adéquates (RCPA). En cas d'échec au traitement avec les deux combinaisons, la quinine (par voie orale) était administrée comme traitement de recours à raison de deux prises par jour à la dose de 10 mg/kg pendant sept jours. Les cas graves ont été référés au service de pédiatrie du CMA de Nanoro pour une prise en charge appropriée par la voie parentérale.

Considérations Ethiques

Les deux médicaments étudiés ici sont ceux choisis par le programme national de lutte contre le paludisme du Burkina Faso dans sa nouvelle politique de prise en charge du paludisme simple. Avant le début de l'étude, le protocole a reçu l'approbation du comité d'éthique institutionnel du Centre Muraz. Tous les parents/tuteurs des enfants ont reçu une explication complète de l'étude proposée avec les risques potentiels et les bénéfices de la part de l'investigateur ou un membre de l'équipe de recherche spécifiquement désigné par l'investigateur. Avant l'inclusion dans l'étude, un consentement éclairé écrit a été obtenu. Les patients étaient libres de se retirer de l'étude à tout moment pour n'importe quelle raison et leur décision de ne pas continuer la participation n'a en aucun cas compromis leur accès aux soins.

Analyse des données

Les données des patients ont été consignées sur des cahiers d'observation individuels. Elles ont ensuite été saisies en double à l'aide du logiciel Excel. L'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel STATA 8 (stata corp 2003). Les tests de Student et Chi 2 (χ^2) de Pearson ont été utilisés respectivement pour la comparaison des moyennes et des proportions avec un seuil de significativité de 5 % ($p < 0,05$).

L'analyse de l'efficacité qui a été réalisée en Per Protocole ne tient compte que des patients qui ont été suivis jusqu'à J 28 puis J 42.

Résultats

Résultats globaux

Au total, 348 enfants ont été examinés pour suspicion de paludisme au cours de notre étude. L'indice plasmodique était de 76,2 % (265 gouttes épaisses positives). Parmi eux, 165 patients qui répondaient aux critères d'inclusion ont été enrôlés, dont 84 dans le groupe AL et 81 dans le groupe AS + AQ. La figure 1 présente la répartition des enfants selon le traitement alloué et les raisons de leur exclusion. Au jour 42, les résultats étaient interprétables pour 83 patients dans le groupe AL et 78 patients dans le groupe AS + AQ.

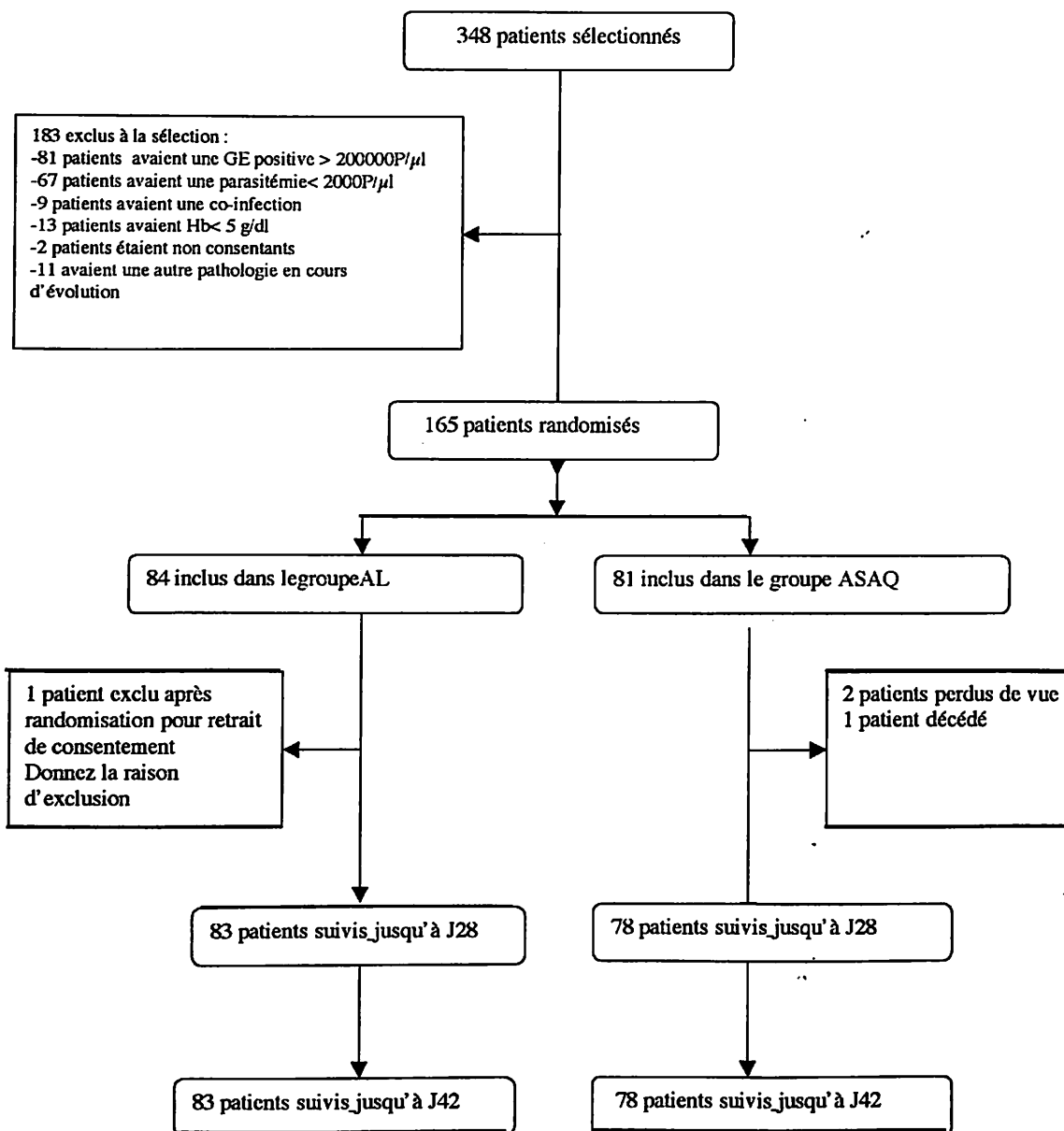


Figure 1. Répartition des patients selon le traitement alloué et les raisons d'exclusion.

Caractéristiques générales de la population

Le tableau I résume les caractéristiques démographiques et cliniques de base des patients inclus dans les deux groupes de traitement. Les caractéristiques de la population (sexe ratio, âge, poids, température, densité parasitaire, taux de gamétocytes et taux d'hémoglobine) des deux groupes de traitement étaient comparables à l'inclusion ($P > 0,05$).

Tableau I. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude.

	Groupe de traitement		p
	AL (n = 84)	AS + AQ (n = 81)	
Sexe Ratio			
M/F	64.29/35.71	56.79/43.21	0.32
Age (en mois)			
Moyenne (Ecart type)	25.98(13.55)	25.98(13.25)	0.99
Extrêmes	6-59	7-55	
Poids (en kg)			
Moyenne (Ecart type)	10.01(2.89)	10.14(2.66)	0.75
Etendu	5.96-19.14	5.68-15.50	
Temperature (en °C)			
Moyenne (Ecart type)	37.98(1.09)	38(1.16)	0.90
Extrêmes	36.2-40.8	36.1-40.7	
Densité parasitaire			
Moyenne géométrique	14288.75	18158.69	0.19
Etendu	2000-187840	2000-113000	
Taux de gamétocytes			
Moyenne	6	10	0.60
Pourcentage	7.14	12.84	
Taux d'hémoglobine à J0 (g/dl)			
Moyenne (Ecart type)	7.64(1.89)	8.11(1.77)	0.056
Extrêmes	5-11.4	5.5-11.7	

Efficacité thérapeutique des combinaisons AL vs AS + AQ à J 28 et J 42

Le tableau II résume les réponses aux traitements dans les deux groupes au jour 28 et au jour 42. Dans l'ensemble, nous n'avons rapporté aucun cas d'Echec Thérapeutique Précoce (ETP) dans les deux groupes de traitement. Au jour 28, nous avons rapporté avant correction par la PCR, 11 cas d'Echecs Cliniques Tardifs (ECT) dans le groupe AL et 5 cas dans le groupe AS + AQ, mais la différence observée n'était pas statistiquement significative ($p = 0,23$). En ce qui concerne les Echecs Parasitologiques Tardifs (EPT), nous avons rapporté 33 cas dans le groupe AL et 23 cas dans le groupe AS + AQ et là également la différence entre les deux groupes de traitement n'était pas statistiquement significative ($p = 0,23$). Cependant lorsque nous avons considérés le total des échecs thérapeutiques (ETT) avant correction par la PCR, nous avons obtenu une différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement avec 35,9 % d'ETT dans le bras AS + AQ et 53 % dans le bras AL (RR = 0,69 ; IC95 % [0,49-0,98] $p = 0,04$).

Après correction par la PCR, nous obtenons un taux de Réponses Cliniques et Parasitologiques Adéquates (RCPA) de 85,9 % dans le bras AS + AQ contre 77,1 % dans le bras AL, mais la différence entre les deux groupes de traitement n'était pas statistiquement significative (RR = 1,40 ; IC95 % [0,85 - 2,30] p = 0,22).

Tableau II. Réponse au traitement avec AS+AQ et AL avant et après correction par la PCR au jour 28 et au jour 42 [% (n/N)].

	AS+AQ (%) n = 78	AL (%) n = 83	RR	IC95%	P
Jour 28					
ETP	0	0	-	-	-
ECT	05 (06,41)	11 (13,25)	0.62	0,29 -1,31	0.23
ECT Recrudescence	01 (01,28)	07 (08,43)	0.25	0,04 -1,56	0.08
ECT Nouvelle infection	04 (05,13)	04 (04,81)	1.03	0,51- 2,11	0.23
EPT	23 (29,49)	33 (39,76)	0.78	0,55 -1,13	0.23
EPT recrudescence	10 (12,82)	12 (14,46)	0.90	0,57 -1,51	0.94
EPT Nouvelle infection	13 (16,67)	21 (25,30)	0.75	0,47 -1,18	0.25
ETT (non corrigée)	28 (35,90)	44 (53,01)	0.69	0,49 -0,98	0.04
RCPA non corrigée par PCR	50 (64,10)	39 (46,99)	1.45	1,02 - 2,03	0.04
RCPA corrigée par PCR	67 (85,90)	64 (77,11)	1.40	0,85 -2,30	0.22
Jour 42					
ETP	0	0	-	-	-
ECT	11 (14,18)	13 (15,66)	0,94	0,59 - 1,50	0,96
ECT Recrudescence	05 (06,41)	09 (10,84)	0,72	0,35 - 1,48	0,48
ECT Nouvelle infection	06 (07,69)	04 (04,82)	1,26	0,74 - 2,14	0,67
EPT	29 (37,18)	37 (44,58)	0,85	0,61 - 1,19	0,43
EPT recrudescence	13 (16,67)	13 (15,66)	1,04	0,68 - 1,58	1,03
EPT Nouvelle infection	16 (20,51)	24 (28,91)	0,78	0,51 - 1,16	0,29
ETT (non corrigée)	40 (51,28)	50 (60,24)	0,83	0,61 - 1,14	0,32
RCPA non corrigée par PCR	38 (48,71)	33 (39,76)	1,20	0,88 - 1,65	0,32
RCPA corrigée par PCR	60 (76,96)	61(73,49)	1.10	0.75 - 1.62	0.75

Au jour 42, nous n'avons pas rapporté de différence statistiquement significative pour les ECT et les EPT et les ETT entre les 2 groupes de traitement avant correction par la PCR (p = 0,05). De même après correction par la PCR, les taux de guérison étaient similaires dans les 2 groupes de traitement avec 73,49 % de RCPA corrigée par la PCR pour AL et 76,96 % pour AS + AQ (RR = 1,1 ; IC95 % [0,75 - 1,62] ; p = 0,75).

Efficacité hématologique

Le tableau III résume les variations du taux d'hémoglobine selon le jour de suivi. Le taux d'hémoglobine moyen à l'inclusion était de $7,64 \pm 1,89$ g/dl dans le groupe AL et de $8,11 \pm 1,77$ g/dl dans le groupe AS + AQ ($p = 0,10$). Au jour 28 nous avons noté une baisse de la proportion des patients anémiés dans les deux groupes de traitement avec cependant une différence statistiquement significative en faveur de AS + AQ ($p = 0,03$). Toutefois, à la fin du suivi (jour 42), les taux d'hémoglobine étaient similaires dans les deux groupes de traitement avec $9,97 \pm 1,39$ g/dl dans le groupe AL et $9,87 \pm 1,81$ g/dl dans le groupe ASAQ ($p = 0,77$).

Tableau III. Variations du taux d'hémoglobine dans les deux groupes de traitement selon les jours de suivi.

	J0	J14	J28	J42
AL	n = 84 $7,64 \pm 1,89$	n = 83 $8,88 \pm 1,91$	n = 77 $8,39 \pm 3,56$	n = 34 $9,97 \pm 1,39$
ASAQ	n = 81 $8,11 \pm 1,77$	n = 78 $9,38 \pm 1,11$	n = 75 $9,47 \pm 2,56$	n = 51 $9,87 \pm 1,81$
P	0,101	0,043	0,033	0,774

La tolérance

La tolérance des deux groupes de traitement a été évaluée par la mesure de la fréquence des évènements indésirables rapportés au cours du suivi (tableau IV). Les diarrhées (36 cas au total) ont représentés les évènements indésirables les plus fréquents rapportés dans les deux groupes de traitement. Les autres évènements les plus importants ont été représentés par les douleurs abdominales (4 cas) et les vomissements (4 cas). Les autres évènements qui ont été rapportés à de faibles proportions étaient représentés par l'anorexie (3 cas), l'asthénie (2 cas), les céphalées (1 cas) et les nausées (1 cas). Cependant, pour l'ensemble de ces évènements, la différence observée entre les deux groupes de traitement n'était pas statistiquement significative ($p > 0,05$).

Tableau VI. Proportion des patients ayant présentés des évènements indésirables dans les deux groupes de traitement.

	Total	AL		ASAQ		p
		n	%	n	%	
Diarrhée	36	17	047,22	19	52,78	0,69
Vomissements	04	04	100,00	00	00,00	-
Douleurs abdominales	04	02	050,00	02	50,00	1,33
Céphalées	01	01	100,00	00	00,00	-
Asthénie	02	02	100,00	00	00,00	-
Anorexie	03	02	066,67	01	33,33	1,04
Nausées	01	01	100,00	00	00,00	-



Discussion

Notre étude avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance des deux CTAs adoptés au Burkina Faso pour le traitement du paludisme simple dans les conditions réelles de leur utilisation en routine. Les résultats de cette étude auraient été encore plus bénéfiques si nous les avions été publiés en 2007, c'est-à-dire immédiatement après l'étude. Cependant, le manque de ressources nécessaires pour la réalisation des analyses PCR qui devait nous permettre de distinguer les recrudescences des nouvelles infections ne nous a pas permis de le faire. Toutefois, les résultats que nous avons obtenus sont toujours d'actualité dans la mesure où ils pourront contribuer au processus de surveillance de la chimiorésistance de ces deux combinaisons dans le temps.

Les résultats que nous avons obtenus au jour 28 indiquent un taux de guérison non corrigé par la PCR plus élevé dans le groupe ASAQ (64,1 %) que dans le groupe AL (46,9 %). Ce résultat est surprenant car des deux médicaments partenaires (lumefantrine et amodiaquine) de ces CTAs, l'amodiaquine est celui qui a été le plus couramment utilisé en monothérapie avant le changement de politique et devrait avoir été de ce fait, soumis à une plus forte pression médicamenteuse (TINTO *et al.*, 2008). De plus, la similarité de sa structure chimique avec celle de la chloroquine devrait être en sa défaveur du fait de la forte chloroquino résistance rapportée au Burkina Faso avant l'adoption de la nouvelle politique et des résistances croisées entre ces deux médicaments rapportées dans plusieurs études (OUÉDRAOGO *et al.*, 2003 ; TINTO *et al.*, 2001 ; TINTO *et al.*, 2006). Enfin, la combinaison AL a été administrée sous forme de combinaison fixe alors que la combinaison AS + AQ était sous une forme libre ; ce qui devrait exposer ce dernier à un risque plus élevé de mauvais dosage comparé à AL. L'un des facteurs pouvant expliquer ce résultat est le mode d'administration des traitements qui n'était pas observé. En effet, malgré la recommandation faite aux parents/tuteurs des enfants inclus dans le bras AL d'administrer les traitements avec un aliment gras, nous n'avons pas pu vérifier le respect strict de cette prescription qui pourtant, est un élément capital pour assurer une absorption optimale de la lumefantrine (PREMJI *et al.*, 2008 ; SCHMIDT & DALHOFF, 2002). Ce qui constitue une limite de notre étude. Toutefois, les résultats d'autres études conduites dans les mêmes conditions, mais dans lesquelles l'administration des traitements était supervisée tendent à confirmer notre hypothèse. C'est ainsi qu'une étude conduite au Burkina Faso a rapporté des taux de guérison non corrigés par la PCR au jour 28 similaires pour les deux combinaisons (OUÉDRAOGO, 2007). De même, deux autres études conduites au Nigéria et en Angola ont rapporté des résultats similaires à ceux de Ouédraogo (GUTHMANN *et al.*, 2006 ; FALADE *et al.*, 2008). Par contre, une étude conduite au Congo et une autre en Tanzanie ont rapportés des taux de guérison plus élevés dans le groupe AL que dans le groupe AS + AQ avec 87 % vs 68,04 % dans l'étude du Congo et 93 % vs 72 % dans l'étude tanzanienne (MÅRTENSSON *et al.*, 2005 ; VAN DEN BROEK *et al.*, 2006). Toutefois, il faut reconnaître que le taux de résistance à l'amodiaquine dans ces deux derniers pays est plus élevé que celui rapporté au Burkina Faso (TINTO *et al.*, 2008 ; BRASSEUR *et al.*, 1995) ; ce qui pourrait être un élément en faveur de la combinaison AL dans ces pays.

Efficacité hématologique

Le tableau III résume les variations du taux d'hémoglobine selon le jour de suivi. Le taux d'hémoglobine moyen à l'inclusion était de $7,64 \pm 1,89$ g/dl dans le groupe AL et de $8,11 \pm 1,77$ g/dl dans le groupe AS + AQ ($p = 0,10$). Au jour 28 nous avons noté une baisse de la proportion des patients anémiés dans les deux groupes de traitement avec cependant une différence statistiquement significative en faveur de AS + AQ ($p = 0,03$). Toutefois, à la fin du suivi (jour 42), les taux d'hémoglobine étaient similaires dans les deux groupes de traitement avec $9,97 \pm 1,39$ g/dl dans le groupe AL et $9,87 \pm 1,81$ g/dl dans le groupe ASAQ ($p = 0,77$).

Tableau III. Variations du taux d'hémoglobine dans les deux groupes de traitement selon les jours de suivi.

	J0	J14	J28	J42
AL	n = 84 $7,64 \pm 1,89$	n = 83 $8,88 \pm 1,91$	n = 77 $8,39 \pm 3,56$	n = 34 $9,97 \pm 1,39$
ASAQ	n = 81 $8,11 \pm 1,77$	n = 78 $9,38 \pm 1,11$	n = 75 $9,47 \pm 2,56$	n = 51 $9,87 \pm 1,81$
P	0,101	0,043	0,033	0,774

La tolérance

La tolérance des deux groupes de traitement a été évaluée par la mesure de la fréquence des événements indésirables rapportés au cours du suivi (tableau IV). Les diarrhées (36 cas au total) ont représentés les événements indésirables les plus fréquents rapportés dans les deux groupes de traitement. Les autres événements les plus importants ont été représentés par les douleurs abdominales (4 cas) et les vomissements (4 cas). Les autres événements qui ont été rapportés à de faibles proportions étaient représentés par l'anorexie (3 cas), l'asthénie (2 cas), les céphalées (1 cas) et les nausées (1 cas). Cependant, pour l'ensemble de ces événements, la différence observée entre les deux groupes de traitement n'était pas statistiquement significative ($p > 0,05$).

Tableau VI. Proportion des patients ayant présentés des événements indésirables dans les deux groupes de traitement.

	Total	AL		ASAQ		p
		n	%	n	%	
Diarrhée	36	17	047,22	19	52,78	0,69
Vomissements	04	04	100,00	00	00,00	-
Douleurs abdominales	04	02	050,00	02	50,00	1,33
Céphalées	01	01	100,00	00	00,00	-
Asthénie	02	02	100,00	00	00,00	-
Anorexie	03	02	066,67	01	33,33	1,04
Nausées	01	01	100,00	00	00,00	-



Discussion

Notre étude avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance des deux CTAs adoptés au Burkina Faso pour le traitement du paludisme simple dans les conditions réelles de leur utilisation en routine. Les résultats de cette étude auraient été encore plus bénéfiques si nous les avions été publiés en 2007, c'est-à-dire immédiatement après l'étude. Cependant, le manque de ressources nécessaires pour la réalisation des analyses PCR qui devait nous permettre de distinguer les recrudescences des nouvelles infections ne nous a pas permis de le faire. Toutefois, les résultats que nous avons obtenus sont toujours d'actualité dans la mesure où ils pourront contribuer au processus de surveillance de la chimiorésistance de ces deux combinaisons dans le temps.

Les résultats que nous avons obtenus au jour 28 indiquent un taux de guérison non corrigé par la PCR plus élevé dans le groupe ASAQ (64,1 %) que dans le groupe AL (46,9 %). Ce résultat est surprenant car des deux médicaments partenaires (lumefantrine et amodiaquine) de ces CTAs, l'amodiaquine est celui qui a été le plus couramment utilisé en monothérapie avant le changement de politique et devrait avoir été de ce fait, soumis à une plus forte pression médicamenteuse (TINTO *et al.*, 2008). De plus, la similarité de sa structure chimique avec celle de la chloroquine devrait être en sa défaveur du fait de la forte chloroquino résistance rapportée au Burkina Faso avant l'adoption de la nouvelle politique et des résistances croisées entre ces deux médicaments rapportées dans plusieurs études (OUÉDRAOGO *et al.*, 2003 ; TINTO *et al.*, 2001 ; TINTO *et al.*, 2006). Enfin, la combinaison AL a été administrée sous forme de combinaison fixe alors que la combinaison AS + AQ était sous une forme libre ; ce qui devrait exposer ce dernier à un risque plus élevé de mauvais dosage comparé à AL. L'un des facteurs pouvant expliquer ce résultat est le mode d'administration des traitements qui n'était pas observé. En effet, malgré la recommandation faite aux parents/tuteurs des enfants inclus dans le bras AL d'administrer les traitements avec un aliment gras, nous n'avons pas pu vérifier le respect strict de cette prescription qui pourtant, est un élément capital pour assurer une absorption optimale de la lumefantrine (PREMJI *et al.*, 2008 ; SCHMIDT & DALHOFF, 2002). Ce qui constitue une limite de notre étude. Toutefois, les résultats d'autres études conduites dans les mêmes conditions, mais dans lesquelles l'administration des traitements était supervisée tendent à confirmer notre hypothèse. C'est ainsi qu'une étude conduite au Burkina Faso a rapporté des taux de guérison non corrigés par la PCR au jour 28 similaires pour les deux combinaisons (OUÉDRAOGO, 2007). De même, deux autres études conduites au Nigéria et en Angola ont rapporté des résultats similaires à ceux de Ouédraogo (GUTHMANN *et al.*, 2006 ; FALADE *et al.*, 2008). Par contre, une étude conduite au Congo et une autre en Tanzanie ont rapportés des taux de guérison plus élevés dans le groupe AL que dans le groupe AS + AQ avec 87 % vs 68,04 % dans l'étude du Congo et 93 % vs 72 % dans l'étude tanzanienne (MÅRTENSSON *et al.*, 2005 ; VAN DEN BROEK *et al.*, 2006). Toutefois, il faut reconnaître que le taux de résistance à l'amodiaquine dans ces deux derniers pays est plus élevé que celui rapporté au Burkina Faso (TINTO *et al.*, 2008 ; BRASSEUR *et al.*, 1995) ; ce qui pourrait être un élément en faveur de la combinaison AL dans ces pays.

Après correction par la PCR au jour 28 nous avons noté un taux de guérison similaire dans les deux groupes de traitement avec cependant une proportion un peu plus élevée pour AS + AQ (85,9 %) que AL (77,1 %) bien que la différence observée n'était pas statistiquement significative. La similarité de l'efficacité entre les deux combinaisons a été rapporté par d'autres auteurs au Burkina Faso (SIRIMA *et al.*, 2009 ; ZONGO *et al.*, 2007) ainsi qu'ailleurs en Afrique et notamment au Ghana, au Nigéria et en Tanzanie, (FALADE *et al.*, 2008 ; MÅRTENSSON *et al.*, 2005 ; KOBBE *et al.*, 2008). Toutefois, il faut reconnaître que toutes ces études contrairement à la notre ont rapporté des taux meilleurs avec plus de 90 % de RCPA. Cela pourrait s'expliquer par le fait que dans ces études les traitements étaient observés contrairement à la notre.

Au jour 42, nous n'avons pas observé une différence statistiquement significative du taux de guérison entre les deux groupes de traitement aussi bien avant qu'après correction par la PCR. Cependant, les taux obtenus dans les deux cas sont inférieurs à ceux obtenus au jour 28 pour les deux groupes de traitement. En effet, les taux de guérison corrigés par la PCR passent de 85,9 % à 76,9 % pour ASAQ et de 77,1 % à 73,4 % pour AL. Ces taux qui confirment ceux rapportés par Zongo *et al.*, (ZONGO *et al.*, 2007) sont bas au regard des critères d'efficacité définis par l'OMS qui fixe le taux de guérison minimum requis à 90 % (WHO, 2003). Ces résultats méritent que des études similaires soient conduites pour confirmer nos données et surtout pour comprendre les raisons de ces faibles taux surtout lorsqu'on les compare à ceux rapportés dans d'autres études. En effet les résultats de deux autres études similaires conduites au Ghana et au Benin sans observation des prises de médicaments ont rapportés des taux meilleurs (KOBBE *et al.*, 2008 ; FAUCHER *et al.*, 2009).

Le paludisme représente l'une des causes majeures d'anémie en zone d'endémie palustre. De ce fait, la mesure de la variation de certains paramètres hématologiques tels que le taux d'hémoglobine après un traitement antipaludique peut être utilisé comme un indicateur pour évaluer l'efficacité de ce traitement (TINTO *et al.*, 2002). En effet il a été rapporté chez les enfants africains une augmentation du taux d'hémoglobine de 1,5 à 2 g/dl après un traitement antipaludique efficace (Le BRAS *et al.*, 1986). Cependant du fait de nos ressources limitées l'ensemble des patients inclus dans notre étude n'ont pas bénéficié d'une mesure de leur taux d'hémoglobine au cours du suivi jusqu'au jour 42. Toutefois la majorité des patients en ont bénéficié ; ce qui nous permet une évaluation de la variation du taux d'hémoglobine chez ces enfants. A l'inclusion les moyennes du taux d'hémoglobine entre les deux groupes de traitement étaient similaires. Une augmentation statistiquement significative du taux d'hémoglobine par rapport au taux de base a été notée au jour 42 dans les deux groupes. Ainsi pour AS + AQ il est passé d'une moyenne de 8,11 g/dl au jour 0 à 9,87 g/dl au jour 42, soit un gain moyen de 1,76 g/dl. Pour AL, il est passé de 7,64 g/dl au jour 0 à 9,97 g/dl au jour 42, soit un gain moyen de 2,33 g/dl. Toutefois nous n'avons pas noté de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement. Nos résultats confirment ceux d'une étude conduite en Tanzanie qui rapportait une augmentation significative du taux d'hémoglobine dans chaque groupe de traitement de 2 g/dl au jour 42 (MÅRTENSSON *et al.*, 2005). Deux autres études conduites au Ghana et au Soudan rapportaient les mêmes tendances pour le groupe AS + AQ (VAN DEN BROEK *et al.*, 2006 ; SOWUNMI *et al.*, 2009). Cette correction de l'anémie au jour 42 est sans doute la conséquence de l'élimination rapide des parasites du sang permettant ainsi une bonne tolérance de l'anémie et une bonne érythroïèse (GUTHMANN *et al.*, 2006 ; FAYE *et al.*, 2007 ; KORAM *et al.*, 2005).

Au cours de notre étude, nous avons noté un cas de décès survenu dans le groupe ASAQ au jour 6 après une absence constatée au jour 7. L'autopsie verbale réalisée ce même jour a révélé une interruption de la prise du médicament de l'étude au jour 2. Aucune relation entre cet évènement et la prise de l'AS + AQ n'a pu être établie. La fréquence de la diarrhée qui était similaire dans les deux groupes de traitement était l'effet indésirable le plus fréquent, suivi des vomissements qui ont été rapportés uniquement dans le groupe AL. Nos résultats confirment ceux d'autres études menées sur les combinaisons AS + AQ et AL et au cours desquelles les vomissements et/ou la diarrhée sont constamment retrouvés (FALADE *et al.*, 2008 ; SIRIMA *et al.*, 2009). Cependant, contrairement à notre étude qui a rapporté les vomissements uniquement dans le groupe AL, ces études n'ont pas montré de différence entre les 2 groupes de traitement pour cet effet adverse. Bien que ces évènements puissent être imputés aux traitements ils pourraient également être liés aux manifestations cliniques du paludisme lui-même (FALADE *et al.*, 2008). Cela démontre la complexité de l'évaluation de la tolérance des traitements antipaludiques car les symptômes de la maladie peuvent être quelques fois confondus aux effets adverses du médicament lui-même. Certains effets adverses tels que l'asthénie et l'anorexie ont été rapportés dans plusieurs études, notamment avec l'ASAQ (SIRIMA *et al.*, 2009 ; SOWUNMI *et al.*, 2009 ; ODURO *et al.*, 2008 ; ADJEI *et al.*, 2008). Cependant dans notre étude nous avons rapporté très peu de cas d'asthénie et d'anorexie. Cela pourrait s'expliquer par le fait que notre population d'étude était constituée exclusivement d'enfants de moins de 5 ans chez qui l'estimation de ces effets et notamment l'asthénie est difficile. Toutefois, dans l'ensemble nous pouvons dire que les deux groupes de traitement ont présenté un bon profil de sécurité et de tolérance.

En conclusion, nous pouvons dire que même si AL et AS+AQ présentent un bon profil de sécurité et de tolérance, leur efficacité thérapeutique (avec des taux de RCPA < 90 %) n'est pas satisfaisante lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions de vie réelles c'est-à-dire sans une observation des traitements. Cela n'est certainement pas lié au médicament lui-même mais plutôt au caractère ambulatoire des traitements car dans des études conduites au Burkina Faso où ces combinaisons ont été administrées sous observation, l'efficacité était supérieure à 90 % (OUÉDRAOGG 2007 ; SIRIMA *et al.*, 2009 ; ZONGO *et al.*, 2007 ; SIRIBIÉ *et al.*, 2012). Cela doit inciter les prescripteurs à insister auprès des patients sur la nécessité de prendre correctement les traitements. A partir de ces résultats, nous estimons qu'il faut proposer d'autres alternatives de traitement du paludisme simple au Burkina Faso en plus de AL et AS + AQ ; cela, en testant toutes les autres combinaisons à base d'artémisinine disponibles sur le marché dans les mêmes conditions.

Références bibliographiques

ADJEI G.O. *et al.*, 2008. Amodiaquine-artesunate vs artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Ghanaian children: a randomized efficacy and safety trial with one year follow-up. *Malaria Journal*, 7(1), p.127. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2478668&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

AJAYI I.O. *et al.*, 2008. Effectiveness of artemisinin-based combination therapy used in the context of home management of malaria: A report from three study sites in sub-Saharan Africa. *Malaria Journal*, 7(190), p.190. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2567328&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

Le BRAS J, BOURREE P, GAZIN JP, REY M, C.G. & R.R., 1986. Emergence épidémiologique du paludisme à *P. falciparum* chloroquino résistant à Cotonou, Benin. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire*, 41(163).

- BRASSEUR P. et al., 1995.** Sensitivity of *Plasmodium falciparum* to amodiaquine and chloroquine in central Africa: a comparative study in vivo and in vitro. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 94(5), pp.580–581. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8560532.
- District sanitaire de Nanoro, 2007.** *Présentation du District Sanitaire de Nanoro*.
- DUNYO S. et al., 2011.** Randomized Trial of Safety and Effectiveness of Chlorproguanil-Dapsone and Lumefantrine-Artemether for Uncomplicated Malaria in Children in The Gambia P. Sinnis, ed. *PLoS ONE*, 6(6), p.9. Available at: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0027523>.
- FALADE C.O. et al., 2008.** High efficacy of two artemisinin-based combinations (artemether-lumefantrine and artesunate plus amodiaquine) for acute uncomplicated malaria in Ibadan, Nigeria. *Tropical medicine international health TM IH*, 13(5), pp.635–643. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18346028.
- FAUCHER J.-F. et al., 2009.** Comparison of sulfadoxine-pyrimethamine, unsupervised artemether-lumefantrine, and unsupervised artesunate-amodiaquine fixed-dose formulation for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Benin: a randomized effectiveness noninferiority trial. *The Journal of Infectious Diseases*, 200(1), pp.57–65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19469703>.
- FAYE B. et al., 2007.** Efficacy and tolerability of four antimalarial combinations in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal. *Malaria Journal*, 6(3), p.80. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17570848.
- GUTHMANN J.-P. et al., 2006.** High efficacy of two artemisinin-based combinations (artesunate + amodiaquine and artemether + lumefantrine) in Caala, Central Angola. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 75(1), pp.143–145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16837721>.
- KOBBE R. et al., 2008.** A randomized trial on effectiveness of artemether-lumefantrine versus artesunate plus amodiaquine for unsupervised treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Ghanaian children. *Malaria Journal*, 7(1), p.261. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2625364&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- KORAM K.A. et al., 2005.** Comparative efficacy of antimalarial drugs including ACTs in the treatment of uncomplicated malaria among children under 5 years in Ghana. *Acta Tropica*, 95(3), pp.194–203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054584>.
- MÅRTENSSON A. et al., 2005.** Efficacy of artesunate plus amodiaquine versus that of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated childhood *Plasmodium falciparum* malaria in Zanzibar, Tanzania. *Clinical Infectious Diseases*, 41(8), pp.1079–1086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16163624>.
- MUTABINGWA T.K. et al., 2005.** *Amodiaquine alone, amodiaquine + sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine + artesunate, and artemether-lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomised effectiveness trial.*, Elsevier Ltd. Available at: [http://www.thelancet.com/journals/a/article/PIIS0140-6736\(05\)66417-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/a/article/PIIS0140-6736(05)66417-3/fulltext).
- NGASALA B.E., MALMBERG M., CARLSSON A.M., FERREIRA P.E., PETZOLD M.G., BLESSBORN D., BERGQVIST Y., GIL J.P., PREMJI Z. & MÅRTENSSON A., 2011.** Effectiveness of artemether-lumefantrine provided by community health workers in under-five children with uncomplicated malaria in rural Tanzania: an open label prospective study. *Malaria Journal*, 10(1), p.64. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3065443&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- NGASALA B.E., MALMBERG M., CARLSSON A.M., FERREIRA P.E., PETZOLD M.G., BLESSBORN D., BERGQVIST Y., GIL J.P., PREMJI Z., BJÖRKMAN A., et al., 2011.** Efficacy and effectiveness of artemether-lumefantrine after initial and repeated treatment in children <5 years of age with acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in rural Tanzania: a randomized trial. *Clinical Infectious Diseases*, 52(7), pp.873–882. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21427394>.
- ODURO A.R. et al., 2008.** A randomized, comparative study of supervised and unsupervised artesunate-amodiaquine, for the treatment of uncomplicated malaria in Ghana. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 102(7), pp.565–576. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817597>.

- OUÉDRAOGO J.B., 2007.** *Analyse de l'efficacité thérapeutique de l'Artemether-lumefantrine (Coartem) et de l'association amodiaquine (Flavoquine) artesunate (Arsumax) pour le traitement du paludisme simple au Burkina Faso, PNL, rapport de surveillance 2006.*
- OUÉDRAOGO J.B. et al., 2003.** *In vitro* sensitivity of *Plasmodium falciparum* to halofantrine compared with chloroquine, quinine and mefloquine in the region of Bobo-Dioulasso, Burkina Faso (West Africa). *Tropical medicine international health TM IH*, 3(2), pp.159–164. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12535246.
- PIOLA P. et al., 2005.** *Supervised versus unsupervised intake of six-dose artemether-lumefantrine for treatment of acute, uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Mbarara, Uganda: a randomised trial.*, Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850630>.
- PREMJI Z.G. et al., 2008.** The content of African diets is adequate to achieve optimal efficacy with fixed-dose artemether-lumefantrine: a review of the evidence. *Malaria Journal*, 7(1), p.244. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2611997&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- RANFORD-CARTWRIGHT L.C. et al., 1997.** Molecular analysis of recrudescence parasites in a *Plasmodium falciparum* drug efficacy trial in Gabon. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 91(6), pp.719–724. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9509189.
- SCHMIDT L.E. & DALHOFF K., 2002.** Food-drug interactions. *Drugs*, 62(10), pp.77–83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093316>.
- SIRIMA S.B. et al., 2009.** The efficacy and safety of a new fixed-dose combination of amodiaquine and artesunate in young African children with acute uncomplicated *Plasmodium falciparum*. *Malaria Journal*, 8(1), p.48. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2662869&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- SOWUNMI A. et al., 2009.** Effects of amodiaquine, artesunate, and artesunate-amodiaquine on *Plasmodium falciparum* malaria-associated anaemia in children. *Acta Tropica*, 109(1), pp.55–60. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=N&PAGE=fulltext&AN=2008564955&D=emed9>.
- TINTO H. et al., 2002.** *Chloroquine and sulphadoxine-pyrimethamine efficacy for uncomplicated malaria treatment and haematological recovery in children in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso during a 3-year period 1998-2000.*, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital de l'Archet, Centre Hospitalier Universitaire, Nice, France. roger.pm@chu-nice.fr. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12390597.
- TINTO H. et al., 2008.** Chloroquine-resistance molecular markers (PfcrT76 and Pfm-dr1 Y86) and amodiaquine resistance in Burkina Faso. *Tropical medicine international health TM IH*, 13(2), pp.238–240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304270>.
- TINTO H. et al., 2001.** *In vitro* susceptibility of 232 isolates of *Plasmodium falciparum* to antimalarials in Burkina Faso (West Africa). *Bulletin de la Société de pathologie exotique 1990*, 94(2 Pt 2), pp.188–191. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16579075.
- TINTO H. et al., 2006.** *In vitro* susceptibility of *Plasmodium falciparum* to monodesethylamodiaquine, dihydroartemisinin and quinine in an area of high chloroquine resistance in Rwanda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(6), pp.509–514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337665>.
- VAN DEN BROEK I. et al., 2006.** Efficacy of three artemisinin combination therapies for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in the Republic of Congo. *Malaria Journal*, 5, p.113. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1697822&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- WHITE N.J., VAN VUGT M. & EZZET F., 1999.** Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Artemether-Lumefantrine. *Clinical Pharmacokinetics*, 37(2), pp.105–125. Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003088-199937020-00002>.
- WHO, 2003.** *Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria.* Geneva.
- WHO, 2006a.** *Global Antimalarial Drug Policies database - AFRO. Antimalarial treatment policies for P falciparum and P vivax by country in WHO Africa region.* http://www.who.int/malaria/amdp/amdp_afro.htm (accessed May 11, 2006).

WHO, 2006b. *Guidelines for the Treatment of Malaria 2006* Geneva: WHO. <http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf> (Accessed November 2007).

WHO, 2011. *World malaria report 2011*. Geneva: WHO, 2011..

ZONGO I. *et al.*, 2007. Artemether-lumefantrine versus amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine for uncomplicated falciparum malaria in Burkina Faso: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 369(9560), pp.491–498. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=17292769>.

ZWANG J. *et al.*, 2009. Efficacy of artesunate-amodiaquine for treating uncomplicated falciparum malaria in sub-Saharan Africa: a multi-centre analysis. *Malaria Journal*, 8(1), p.203. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2745424&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.