



Efficacité des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine en situation réelle de traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* en Côte d'Ivoire
Efficacy of artemisinin-based combinations therapies in real life use in uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria treatment in Côte d'Ivoire

TOURÉ Massiré, DIALLO Cheik Oumar, N'ZOUÉ Kanga Sita, YOBO-BI Manan Siméon, KÉE Mankoh Yves-Cédric, KAMAGATÉ Mamadou

RÉSUMÉ

Introduction. L'efficacité des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) dans des conditions optimales au cours des essais cliniques de phase III a été largement démontré. L'objectif était d'analyser leur efficacité en situation réelle d'utilisation.

Méthodes. Il s'agissait d'une étude prospective, observationnelle, descriptive et analytique des patients atteints de paludisme simple à *Plasmodium falciparum* suivis dans un centre de santé pendant 1 an et demi.

Résultats. L'âge moyen des patients était de 24,18 ans ($n=60$) avec une prédominance masculine. La fièvre (80,03%) associée à des céphalées (18,3%) étaient des signes constants du paludisme simple à J0 avec une parasitémie moyenne de 1847 trophozoïtes/mm³. A la première consultation, le traitement du paludisme simple confirmé était l'artémether (51,6%) par voie injectable (53,3%). À J3, 97,1% des patients étaient porteurs de parasites dans le sang (639,4 trophozoïtes/mm³). Ils étaient 29,4% à J8 (245,2 trophozoïtes/mm³). A J3, l'échec thérapeutique précoce représentait 11,76% et à J8 l'échec clinique tardif 17,64%, l'échec parasitologique tardif 11,76% et de réponses clinique et parasitologique adéquates de 70,6%. La parasitémie moyenne ne dépendait ni de l'âge, ni du sexe ni du motif de consultation.

Conclusion. Le protocole thérapeutique du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* n'était pas suivi dans la majorité des cas. Cette étude montrait un retard de clairance parasitaire qui serait lié à une possible inefficacité des CTA ou à l'émergence d'une possible pharmacorésistance. Des essais pragmatiques d'efficacité des CTA en Côte d'Ivoire incluant le test à la PCR devraient être encouragés.

Mots clés :

- Paludisme,
- Efficacité,
- CTA,
- Résistance,
- Essai pragmatique.

ABSTRACT

Introduction. The effectiveness of CTAs under optimal conditions during phase III clinical trials has been widely demonstrated. The objective was to analyze their effectiveness in real use situations.

Methods. It was a prospective, observational, descriptive and analytical study of patients with *Plasmodium falciparum* malaria for 1 year and a half.

Results. The average age of the patients was 24.18 years ($n=60$) with a male predominance. Fever (80.03%) associated with headache (18.3%) were constant signs of simple malaria on DO with an average parasitaemia of 1847 trophozoites/mm³.

Service de pharmacologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Bouaké, UFR sciences médicales Bouaké, université Alassane-Ouattara, 04 BP 51 Abidjan 04 (Côte d'Ivoire)

correspondant : TOURE Massiré, service de pharmacologie clinique, 01 BP 1484 Abidjan 01 (Côte d'Ivoire), E-mail : massiret5@gmail.com

At the first consultation, the treatment for confirmed simple malaria was artemether (51.6%) by injection (53.3%). On D3, 97.1% of the patients carried parasites in blood (639.4 trophozoites/mm³). They were 29.4% on D8 (245.2 trophozoites/mm³). At D3, early therapeutic failure represented 11.76% and at D8 late clinical failure 17.64%, late parasitological failure 11.76% and adequate clinical and parasitological responses of 70.6%. The mean parasitaemia did not depend on age, gender or reason for consultation.

Conclusion. The therapeutic protocol for simple *Plasmodium falciparum* malaria was not followed in the majority of cases. This study showed a delay in parasite clearance which was linked to a possible ineffectiveness of CTAs or the emergence of a possible drug resistance. Pragmatic trials of the efficacy of CTAs in Côte d'Ivoire, including the PCR test should be encouraged.

Keywords:

-Malaria,
-Efficacy,
-CTA,
-Resistance,
-Pragmatic trial.

INTRODUCTION

Le paludisme est une affection parasitaire qui constitue un problème majeur de santé publique et socio-économique dans le monde en général et en Afrique sub-saharienne en particulier. En Côte d'Ivoire, le nombre de cas liés au paludisme est passé de 4 152 065 cas en 2016 à 3 557 891 cas en 2017 et le nombre de décès a baissé de 27,29% entre 2016 (4431) et 2017 (3222)^[24]. Cette baisse relative de la morbi-mortalité liée au paludisme à *Plasmodium falciparum* est liée à la nécessité de confirmation biologique du diagnostic de présomption clinique avant traitement et à la maîtrise du traitement^[20].

Afin de prévenir l'émergence de la résistance aux monothérapies antipaludiques dont la chloroquine et protéger le peu de médicaments antipaludiques encore efficaces, les dérivés de l'artémisinine en monothérapie et les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) ont été développées et adoptées dans le traitement du paludisme non compliqué en zone d'endémie^[2,17]. En Côte d'Ivoire, l'artémether-luméfantrine (AL), l'artésunate-amodiaquine (ASAQ) et le dihydroartémisinine-pipéraquine (DHA-PIP) sont les CTA recommandées pour traiter les cas de paludisme non compliqué par le PNLP depuis 2018^[12]. La quinine et l'artémether ou l'artésunate injectables sont réservés pour le traitement des formes graves et compliquées et de tout cas de paludisme chez la femme

enceinte en absence de contre-indications^[12]. La sulfadoxine-pyriméthamine (SP) est indiquée dans le traitement préventif intermittent chez la femme enceinte^[12]. L'utilisation de la combinaison amodiaquine avec sulfadoxine-pyriméthamine dans la chimioprévention du paludisme chez les enfants âgés de 3 à 59 mois est recommandée dans les zones sahéliennes d'Afrique à forte transmission saisonnière^[21].

Dans la pratique quotidienne, nous avons constaté que des parasitémies positives avec un retard de clairance parasitaire après 3 jours de traitement conduisaient souvent à un mésusage des antipaludiques et des antibiotiques avec pour corollaire la survenue d'effets indésirables parfois graves comme la fièvre bilieuse hémoglobinurique, l'hépatonéphrite, la splénomégalie ou l'hépatite médicamenteuse^[11]. Ce risque était également associé à une forte automédication aux CTA à laquelle s'ajoutait celle de tradithérapie et de l'antibiothérapie mettant à mal l'efficacité prouvée des CTA au cours des essais cliniques et les politiques nationales de lutte contre le paludisme en Afrique. En Asie ces retards de clairance ont été rapportés entraînant parfois une prolongation des traitements antipaludiques^[6,7,25].

Face au manque de données pertinentes sur l'efficacité à long terme en condition réelle d'utilisation des CTA, nous avons mené cette étude afin de planifier des stratégies de prise en charge efficiente.

MÉTHODES

Cadre d'étude

Cette étude a été réalisée à Abidjan, dans un centre de santé situé dans la commune Adjamé au quartier 220 logements. C'est un établissement sanitaire privé, avec diverses

spécialités dont la pédiatrie, la médecine générale, la gynécologie-obstétrique, la chirurgie générale. Elle est dotée d'un service d'hospitalisation de 10 lits, une salle d'accouchement, un bloc opératoire,

un laboratoire et une salle d'échographie. Nous avons choisi ce centre de santé situé dans la commune Adjamé au quartier 220 logements car les médecins de ce centre nous ont déclaré leurs premiers cas de résistance ou de présomption d'échec thérapeutique aux CTA.

Patients

La population d'étude portait sur des patients de la ville d'Abidjan et environnants qui consultaient dans ce centre de santé et qui disposaient d'un dossier médical consultable. Une fiche d'enquête a été élaborée à cet effet. Elle comportait l'ensemble des paramètres sociodémographiques (âge, sexe, zone d'habitation), les données cliniques et biologiques (motifs de consultations, antécédents, signes cliniques ou diagnostic, examens paracliniques : Goutte épaisse (GE) / Frottis Sanguin (FS)), les données thérapeutiques (antipaludiques prescrits, traitements associés dont la tradithérapie) et les données évolutives (date du contrôle, signes cliniques et évolutifs, examens paracliniques : GE/FS).

Méthodes d'étude

Type d'étude : Il s'agissait d'une étude prospective, descriptive et analytique sur une période d'un an et demi, du 1^{er} janvier 2017 au 30 juin 2018.

Critères de sélection : Ont été inclus, les patients de tout âge, sans distinction de sexe ni d'âge admis au centre pour suspicion de paludisme simple à *Plasmodium falciparum* et qui ont accepté après un consentement éclairé oral de participer à l'étude et disposant d'au moins 2 gouttes épaisses. Ont été exclus tous les patients qui avaient des dossiers incomplets ou indisponibles ou soignés pour paludisme grave ou présentant une co-infection par une autre espèce que *P. falciparum* ou d'autres affections ou toute contre-indication à l'une des molécules des combinaisons utilisées pour le traitement ou la présence d'un antécédent d'allergie. En tenant compte de nos critères de sélection, nous avons réalisé un sondage exhaustif et systématique sur la période d'étude qui a permis de retenir 60 patients.

Déroulement de l'enquête : Nous avons sensibilisé l'ensemble des médecins sur cette étude, à qui nous avons remis des fiches d'enquête à renseigner. Pendant une année et demie, les cas de résistance aux traitements antipaludiques ont été renseignés. Il s'agissait de données cliniques et paracliniques. Nous

avons également consulté les cahiers de consultations de pédiatrie pour compléter les données manquantes. Les données biologiques ont été recueillies dans les dossiers médicaux ou lors de l'interrogatoire des malades. Trois séries successives de goutte épaisse (J0, J3 et J8) au cours du traitement antipaludique ont été réalisées.

Critère de jugement adapté en situation réelle

Le jugement d'efficacité a été fait selon le protocole de l'OMS 2003 modifié à J3-J8^[15].

► *Le critère de jugement principal combiné* comportait le taux d'échec thérapeutique en situation réelle d'utilisation.

► *La réponse thérapeutique* a été classée en trois : l'Échec thérapeutique précoce (ETP), l'Échec thérapeutique tardif (ETT) constitué de : l'Échec Clinique Tardif (ECT) et l'Échec Parasitologique Tardif (EPT) et la Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA). L'innocuité et la tolérance : ont été appréciées selon la survenue d'événements indésirables.

► *Le critère de jugement secondaire* a été le temps de clairance parasitaire et le temps de clairance thermique.

Saisie et analyse statistique

Les données ont été traitées sous anonymat à l'aide du logiciel Excel 2019 pour la saisie/traitement des données et le logiciel R version 3.5.1 pour l'analyse statistique des données. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne suivie de l'écart type et des extrêmes. La médiane a été également présentée. Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquence ou en pourcentage. Les tests de comparaison ont été réalisés avec le test de Wilcoxon-Mann-Whitney et le test de Kruskal-Wallis selon le cas. Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

Considérations éthiques

Pour réaliser notre étude, nous avons préalablement obtenu l'accord de la direction du centre de santé et nous avons également respecté les principes de la déclaration d'Helsinki avec la demande du consentement éclairé. Les données ont été traitées en respectant l'anonymat et la confidentialité des patients.

RÉSULTATS

Données sociodémographiques

L'âge moyen était de $24,18 \pm 15,91$ ans (extrêmes : 1 mois et 72 ans). Le sexe masculin représentait 60% des cas avec un sexe ratio de 1,5 (Tableau I).

Données cliniques et paracliniques

A J0, 26,7% des patients consultaient pour une fièvre isolée au cours de la première consultation, 53,3% des patients avaient des signes associés à la fièvre dont 18,3% une fièvre associée à des céphalées. La fièvre était un signe constant (80%) (Tableau 1). La parasitémie moyenne à la première consultation était de 1847 ± 1263 trophozoïtes/mm³ avec des extrêmes de 320 et 7860 trophozoïtes/mm³ (Tableau II).

Données thérapeutiques

Lors de la première consultation (J0), le traitement par l'artéméter était le plus utilisé (51,6%). Par contre à la deuxième consultation (J3) le traitement par l'artéméter-luméfántrine était privilégié (61,7%) (Tableau I). La voie d'administration à la première consultation était la voie intramusculaire (53,3%), à la 2^e consultation la voie orale (85%) et à la 3^e consultation la voie orale (87,5%) (Figure 1).

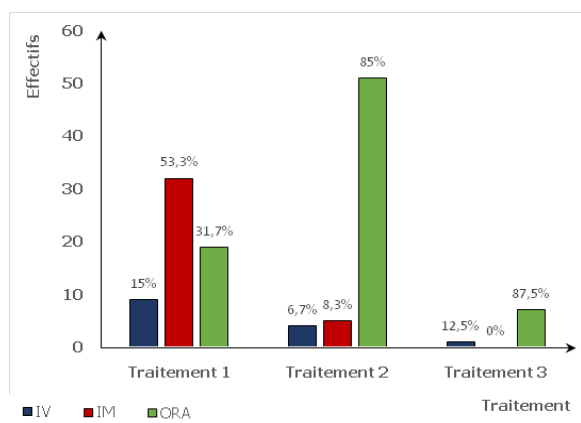


Figure 1 : répartition des patients selon la voie d'administration du traitement antipaludique (n_1 et $n_2 = 60$, $n_3=8$)/Distribution of patients according to the route of administration of antimalarial treatment (n_1 and $n_2 = 60$, $n_3=8$)

Environ 43,3% des patients avaient reçu un deuxième traitement antipaludique sans la réalisation d'une goutte épaisse de contrôle et un patient avait été traité avec une goutte épaisse négative (Tableau III).

Tableau I : Données sociodémographiques / Socio-demographic data

	n	%
<i>Groupe d'âge en année (n=60)</i>		
≤ 10	15	25
]10-20]	10	16,7
]20-30]	14	23,3
]30-40]	12	20
]40-50]	7	11,7
> 50	2	3,3
Moyenne d'âge ± ET (n=60) 24,18 ± 15,91		
<i>Sexe (n=60)</i>		
Masculin	36	60
Féminin	24	40
Sex-ratio	1,5	

Tableau II : données cliniques et paracliniques / Clinical and paraclinical data

Éléments cliniques et paracliniques	n = 60	%
Motifs à la 1^{ère} consultation		
Fièvre isolée	16	26,7
Fièvre et céphalées	11	18,3
Fièvre et signes associés	21	35,0
Céphalées	3	5,0
Céphalées et signes associés	7	11,7
Vertiges	1	1,7
Vomissements	1	1,7
Motifs à la 2^{ème} consultation		
Fièvre isolée	3	5,0
Fièvre et signes associés	6	10,0
Céphalées	10	16,7
Contrôle	31	51,7
Asthénie	9	15,0
Vomissements	1	1,7
Paracliniques		
Parasitémie à la 1^{ère} consultation (n=60)		
Moyenne ± ET	1847	±1263
Médiane	1620	
Extrême (Min-Max)	320 -	7860
Parasitémie à la 2^e consultation (n=34)		
Moyenne ± ET	639,4	±442,2
Médiane	510	
Extrême (Min-Max)	0-2600	

Parasitémie à la 3^e consultation (n=17)

Moyenne ± ET	245,2 ±461,9
Médiane	0
Extrême (Min-Max)	0-1640

Parasitémie en nombre de trophozoïtes/mm³ de sang. **ET** = écart-type.

Tableau III : Données thérapeutiques / *Therapeutic data*

Thérapeutiques	n	%
Traitement à la 1^{ère} consultation (n=60)		
artéméther	31	51,6
artéméther-luméfantrine	18	30,0
artésunate	9	15,0
dihydroartémisinine-pipéraquline	1	1,7
quinine	1	1,7
Traitement à la 2^e consultation (n=60)		
artéméther	5	8,3
artéméther-luméfantrine	37	61,7
artésunate	3	5,0
dihydroartémisinine-pipéraquline	10	16,7
quinine	5	8,3
Traitement à la 3^e consultation (n=8)		
artéméther	0	0
artéméther-luméfantrine	2	25
artésunate	2	25
dihydroartémisinine-pipéraquline	2	25
quinine	2	25
2^e traitement selon la goutte épaisse (n=60)		
Après goutte épaisse positive	33	55,0
Après goutte épaisse négative	1	1,7
Sans goutte épaisse	26	43,3

Données évolutives

L'évolution clinique montrait qu'à la 2^e consultation (J3) les céphalées représentaient 16,7% des cas et l'asthénie 15%. La fièvre était présente dans 15% des cas (Tableau II). L'évolution parasitologique montrait que la parasitémie moyenne à la deuxième consultation (J3) était de 639,4 ± 442,2 trophozoïtes/mm³ avec des extrêmes de 0 et 2600 (Tableau II). La parasitémie moyenne à la troisième consultation (J8) était de 245,2 ± 461,9 trophozoïtes/mm³ avec des extrêmes de 0 et 1640 (Tableau II).

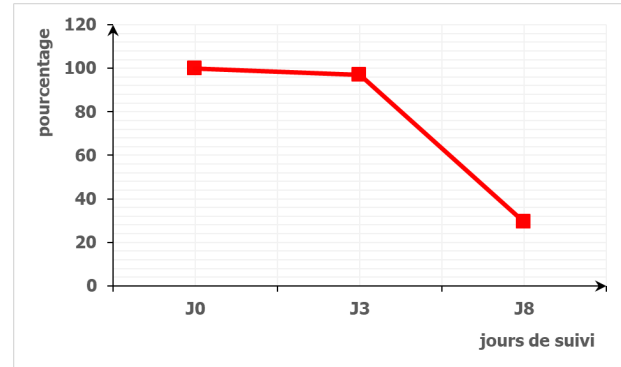


Figure 2 : Évolution de la clairance parasitaire après traitement antipaludique / Parasite clearance evolution after antimalarial treatment

La clairance thermique à J3 était de 81,25%, celle des céphalées était de 52,38% et des signes associés de 78,57%. A J3, 97,1% des patients ayant participé à l'étude étaient porteurs de parasites dans le sang périphérique. Ils étaient 29,4% à J8 (Figure 2).

A J3, il y avait 11,76% d'échec thérapeutique précoce. A J8, on notait 17,64% d'échec clinique tardif, 11,76% d'échec parasitologique tardif et 70,6% de réponses clinique et parasitologique adéquates (Tableau 2). A J3, 51,67% des patients avaient une évolution clinique favorable ; par contre l'évolution parasitologique était défavorable dans 97,06% des cas. A J8, 82,35% des patients avaient une évolution clinique favorable et l'évolution parasitologique l'était dans 70,59% des cas (Tableau 2).

Tableau II : Données évolutives après les traitements successifs / *Evolving data successive treatments*

Désignation	n	%
Réponse parasito-clinique à J3 (n=34)		
ETP	4,00	11,76
ECT	0,00	0,00
EPT	0,00	0,00
RCPA	0,00	0,00
Réponse parasito-clinique à J8 (n=17)		
ETP	0,00	0,00
ECT	3,00	17,64
EPT	2,00	11,76
RCPA	12,00	70,6
Evolution clinique et parasitologique à J3		
Clinique (n=60)		
Favorable	31	51,67
Défavorable	29	48,33

Parasitologique (n=34)			Parasitologique (n=17)		
Favorable	1	2,94	Défavorable	3	17,65
Défavorable	33	97,06			
Evolution clinique et parasitologique à J8			Parasitologique (n=17)		
Clinique (n=17)			Favorable	12	70,59
Favorable	14	82,35	Défavorable	5	29,41

Echec thérapeutique précoce (**ETP**), Echec clinique tardif (**ECT**), Echec Parasitologique tardif (**EPT**) Réponses clinique et Parasitologique adéquates (**RCPA**)

Etude analytique

Les médianes de parasitémie n'étaient pas différentes entre les différentes tranches d'âge. La variation moyenne de la parasitémie chez les patients de 5 ans et moins était de 90,5%. Elle était de 44,5% chez les patients de 5 ans à 15 ans et de 70% chez les patients de plus de 15 ans (Tableau V). Le sexe n'avait aucune influence sur la parasitémie médiane (Tableau V). Aussi, le motif de consultation n'avait aucune influence sur la parasitémie médiane à la 1^{ère} consultation ni à la 2^e consultation (Tableau V).

Tableau V : Données analytiques / Analytical data

	Parasitémie 1 (n=60)	Parasitémie 2 (n=34)	Parasitémie 3 (n=13)	VR moyenne (%)
Age en année				
≤5	2661±2361,72 (n=10) M=2090	493,33±627,80 (n=3) M=650 VR= -0,81	0 (n=1) M=0 VR= -1	90,5
]5-15]	1567,27±676,3 (n=11) M=1200	522,5±81,80 (n=4) M=500 VR= -0,67	410±820 (n=4) M=0 VR= -0,22	44,5
>15	1717,56±914,77 (n=39) M=1640	672,96±459,79 (n=27) M=520 VR= -0,61	141,25±262,6 (n=8) M=0 VR= -0,79	70,0
p-value	0,59	0,69	1	
Sexe				
Masculin	2013,06±1516,87 (n=36) M=1300	548,18±200,11 (n=22) M=505	76,25±215,67 (n=8) M=0	
Féminin	1598,54±713,53 (n=24) M=1700	806,67±680,53 (n=12) M=575	432±711,84 (n=5) M=0	
p-value	0,49	1	0,32	
Motifs à la 1^{ère} consultation				
Fièvre et autres signes associés	1877,36±1398,44 (n=36) M=1620			
Fièvres et céphalées et autres signes	1619,17±1028,66 (n=12) M=1150			
Céphalées et autres signes	1868±1155,72 (n=10) M=1725			
Vertiges	1900 (n=1)			
Vomissements	3240 (n=1)			
p-value	0,83			
Motifs à la 2^e consultation				
Contrôle	535,83±111,39 (n=12) ; M=505			
Apyrexie	1620±1385,93 (n=2) ; M=1620			
Céphalées	670±355,85 (n=8) ; M=480			
Fièvre et signes associés	575±91,92 (n=5) ; M=640			
Asthénie	454,29±172,71 (n=7) ; M=400			
Amélioration	-			
Vomissements	-			
p-value	0,29			

VR = variation relative. M = médiane

DISCUSSION

Limites de l'étude

Dans cette étude prospective, observationnelle, descriptive et analytique, nous avons apprécié l'efficacité des CTA en condition réelle d'utilisation. Les difficultés rencontrées étaient liées essentiellement aux refus des patients de réaliser les gouttes épaisses de contrôle. Ce refus a été le plus souvent lié au manque de moyen financier mais aussi à l'amélioration de leur état clinique. Cette attitude aurait pu induire des biais de sélection ou de recrutement qui aurait pu avoir un impact sur la représentativité de notre échantillon en entraînant la génération de données manquantes. Nous avons également rencontré des difficultés dans le suivi de l'évolution parasitologique liée à ces données manquantes. Les données de pharmacovigilance ont été délibérément ignorées pour pointer du doigt la pharmacorésistance.

Malgré ces difficultés, cette étude préliminaire a permis d'apprécier l'efficacité des CTA en condition réelle d'utilisation dans ce centre privée. Nous remercions les patients et le personnel pour leur disponibilité et leur contribution à l'avancée scientifique dans la prise en charge du paludisme.

Données sociodémographiques

Le sex-ratio était en faveur du sexe masculin (1,5). Cette prédominance masculine (60%) est conforme aux résultats du dernier Recensement Général de la Population et de l'Habitat (RGPH) en Côte d'Ivoire de 2014 qui révèle au plan national une prédominance masculine (51,6%)^[10]. Cette prédominance se retrouve en Afrique subsaharienne. TOURE et al. rapportaient un sex-ratio de 1,2^[28]. En Afrique de l'ouest, il serait autour de 1,1 à 1,32^[8,9]. Cette population d'étude était également jeune sans distinction dans le sexe. L'âge moyen des hommes (23,86 ans) était comparable à celui des femmes (24,67 ans). Les moins de 10 ans représentaient 25% des patients. Cette forte représentativité de cette population est liée à l'incidence élevée du paludisme chez les moins de 5 ans. Le paludisme représentait environ 50% des pathologies chez les enfants ivoiriens âgés de moins de 5 ans en 2016^[13]. TOURE et al. rapportaient dans un essai clinique en Côte d'Ivoire, un âge moyen de 15,05 ans^[28] confirmant que le paludisme touchait toutes les tranches d'âge. Cependant, les populations les plus vulnérables sont les populations infantiles, les vieillards et les femmes enceintes. Ces données sociodémographiques étaient donc comparables à la population générale exposée au paludisme en Côte d'Ivoire.

Données cliniques et paracliniques

Le principal motif de consultation à la première consultation (J0) dans 80% des cas était la fièvre isolée ou associée à d'autres signes dont les céphalées. La présence de la fièvre le diagnostic du paludisme est constante. Ce signe non spécifique est présent dans plus de 72,4%^[3]. Cette symptomatologie est fortement en faveur d'un paludisme simple d'autant plus qu'en zone de transmission stable, la présence de fièvre ou un épisode fébrile récent est un critère important de diagnostic du paludisme^[22]. C'est une fièvre d'apparition aiguë et brutale. Or à la 2^e consultation (J3), la fièvre ne représentait qu'environ 15% des motifs de consultation, ce qui indique une bonne clairance de la fièvre.

A cette période de l'année, les parasitémies étaient faibles selon les critères de sélection de l'OMS des patients dans les essais cliniques (<2000 trophozoïtes/mm³)^[16]. La parasitémie moyenne était de 1847 ± 1263 trophozoïtes/mm³ à la première consultation. Yavo et al. rapportaient pour les cas de paludisme simple une parasitémie moyenne de 51200 trophozoïtes/mm³^[30]. Cette grande différence de parasitémie moyenne pourrait s'expliquer par la différence de pluviométrie entre les deux différentes périodes d'études. En effet, la pluviométrie a un grand impact sur la transmission du paludisme en engendrant de forte parasitémie pendant la grande saison pluvieuse et une parasitémie faible en période de saison sèche. Ces données biologiques venaient confirmer le diagnostic de paludisme simple non compliqué suspecté par les données cliniques. La Goutte épaisse et le frottis sanguin étaient les examens de certitude privilégiés au détriment du test de diagnostic rapide. Le paludisme simple est d'une urgence médicale qui nécessite une prise en charge thérapeutique adaptée et immédiate.

Données thérapeutiques

L'analyse des données thérapeutiques relevait un mésusage par le non-respect des directives nationales de prise en charge du paludisme simple en Côte d'Ivoire ni la version 2014, ni celle de 2018^[12,14].

Lors de la première consultation (J0), le traitement du paludisme simple confirmé a été l'artémether (51,6%) par voie injectable (53,3%). Cette prescription n'était conforme

ni aux directives OMS ni aux directives nationales de traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*. Ces directives OMS préconisaient en première intention les CTA : AL, ASAQ, DHA-PI, AS-M et AS-SP^[19] et en Côte d'Ivoire les trois premières molécules étaient concernées^[12,14].

Lors de la deuxième consultation (J3), le traitement par l'artéméter-luméfanzine était le plus utilisé (61,7%). Cette prescription n'était non plus conforme aux directives OMS et nationales du traitement de deuxième intention du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* qui préconisent les molécules suivantes : l'artésunate IV ou l'artéméter IM ou la quinine IV^[12,14,19]. Aussi ce traitement de seconde intention a été instauré dans la majorité des cas avec une absence de preuve parasitologique par refus des patients de réaliser la GE/FS. Bien qu'ayant respecté les durées de traitement des directives OMS et nationales du traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* qui était de 3 jours^[12,14,19], les traitements ont été prolongés. Ce qui serait excessif pour la prise en charge du paludisme simple en dehors de résistance.

Nous faisons également des observations sur la voie d'administration. Elle était majoritairement intramusculaire en première intention à la première consultation (53,3%), orale à la 2^e consultation (85%) et également orale (87,5%) à la 3^e consultation. Cette séquence de choix des voies d'administration ne correspondait pas aux directives OMS et nationales du traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* qui préconisent la voie orale en première intention et les voies parentérales en deuxième intention ou en cas de contre-indication^[12,14,19].

Données évolutives

Bien que les données des essais cliniques réalisés en Afrique et ailleurs dans le monde soient concordantes sur l'efficacité des CTA, la présente étude montrait un retard de clairance parasitaire nette. En effet, dans les essais cliniques, en Côte d'Ivoire la réponse clinique et parasitologique était de 97,8% dans le groupe ASAQ et 97,4% dans le groupe AL^[28] ; A Madagascar, la RCPA à l'ASAQ était de 99,7% à J28 après correction à la PCR^[26]. Elle était de 100% en Papouasie-Nouvelle-Guinée pour l'artéméter-luméfanzine et la dihydroartémisinine-pipéraquline à J28 après correction à la PCR^[27].

Les essais cliniques réalisés dans les conditions optimales d'expérimentation permettent de démontrer l'efficacité des antipaludiques en ignorant leur validité clinique externe^[4,29]. Or les essais en situation réelle d'utilisation viennent combler ce fossé. Les essais cliniques montraient et confirmaient l'efficacité des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans les conditions expérimentales d'utilisation. Nos résultats montraient une discordance avec ceux des essais cliniques. Ces résultats montraient une possible inefficacité en situation réelle d'utilisation des CTA (avec la maîtrise des facteurs d'exposition). En effet, nous rapportions dans notre échantillon un taux d'échec thérapeutique précoce à J3 de 11,76% (supérieur au seuil de 10%), avec seulement une réponse clinique et parasitologique adéquate à J8 dans 70,6% des cas (inférieur au seuil de 90%), un échec clinique tardif important de 17,64% et un échec parasitologique tardif de 11,76%. Le retard de la clairance parasitaire était manifeste à J3 du traitement antipaludique. Environ 97,1% des patients étaient porteurs de *Plasmodium falciparum* dans le sang périphérique. Le temps de clairance parasitaire attendu était de 48h. Elle est en suivi quotidien de 2-3h^[18,23]. Dans la présente étude, au bout de 2 séquences de traitements, cette parasitémie restait positive pour 29,4% des patients à J8 ; ce qui correspondrait au taux d'échec thérapeutique global. Ce taux (29,4%) peut être considéré comme un échec thérapeutique précoce par rapport au début du deuxième traitement et en considérant qu'il s'agissait d'une résurgence. De telles données étaient non décrites au préalable en Côte d'Ivoire. Cela doit attirer notre attention sur la réalité du phénomène. Notons une discordance entre l'évolution clinique favorable qui était de 51,67% à J3 dont 2 cas d'amélioration et l'évolution parasitologique défavorable (97,06%) (Tableau II) et également à J8^[6,7,25].

Toute chose étant égale par ailleurs, cette parasitémie persistante pourrait être liée au non-respect du protocole OMS du traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* qui entrainerait cette inefficacité des CTA. Ce mésusage serait lié d'une part à la mauvaise attitude constatée des prescripteurs qui ont tendance à traiter d'emblée les patients avec des antipaludiques de formes parentérales, mais également à les traiter à tort malgré une parasitémie négative (Tableau 1). Cette pression de prescription pourrait engendrer une véritable résistance à long terme. Aussi, cette inefficacité en situation réelle d'utilisation pourrait être liée

à une possible mauvaise qualité des produits utilisés dans certains centres de santé. Cela interpelle les autorités en charge de la santé sur le renforcement du contrôle qualité des produits sur notre marché et dans les hôpitaux. Il est également tout à fait possible que ces retards de négativation soient liés à une inobservance des formes orales par les patients dès qu'ils constatent une évolution clinique satisfaisante. Des études antérieures évoquent ce mésusage et cette automédication^[11]. Sans mettre en doute la qualité et l'expérience des biologistes, une évaluation de leur expérience pratique permettant de valider nos résultats en éliminant les faux positifs mais également les faux négatifs serait bénéfique. La PCR se révèle être l'outil idéal dans cette situation.

Etude analytique

Bien que non significative, la parasitémie des 5 ans et moins semblait plus importante à J0. Nous constatons que la clairance parasitaire sur les 8 jours était plus importante chez les moins de 5 ans (90,5%) suivi de celui des plus de 15 ans (70%). Cela pourrait être liée aux différences pharmacocinétiques des antipaludiques dans ces populations. L'enfant avait une bonne résorption avec un volume de distribution faible ; ce qui avait tendance à augmenter la biodisponibilité et

CONCLUSION

Notre étude sur l'efficacité des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine en situation réelle de traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* dans un centre de santé d'Abidjan de 2017 à 2018 a montré que le protocole thérapeutique du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* n'était pas suivi dans la majorité des cas. Aussi, plusieurs patients étaient retraits sans la réalisation de goutte épaisse de contrôle. Le retard de clairance parasitaire serait lié à une possible inefficacité des CTA ou l'émergence d'une possible pharmacorésistance. Un respect rigoureux du protocole thérapeutique par les prescripteurs pourrait contribuer à améliorer cette efficacité et l'observance des

Adresses des co-auteurs

Prof KAMAGATE Mamadou, kamadg@yahoo.fr

Dr DIALLO Check Oumar, drcheik@gmail.com

Dr N'ZOUÉ Kanga Sita, k.nzoue@yahoo.fr

donc une capacité à atteindre plus rapidement la concentration plasmatique efficace. La clairance parasitaire à J3 était superposable. La parasitémie restait positive dans les différentes tranches d'âge et sexe. Le motif de consultation, notamment la fièvre ne semblait pas être un facteur associé^[5].

Les schémas thérapeutiques identifiés ci-dessus par les prescripteurs montraient que l'utilisation d'artéméther-luméfantrine seul pendant 3 jours ne permet pas d'éliminer le *Plasmodium falciparum* du sang périphérique. Bien que nos résultats montraient un retard de clairance parasitaire, ces données restent insuffisantes pour conclure à son efficacité car la population exposée était restreinte. Cela incite également à la mise en place du suivi thérapeutique pharmacologique par le dosage sanguin des antipaludiques.

Notre étude montrait que la durée de traitement de 3 jours des monothérapies ou combinato-thérapeutiques antipaludiques serait insuffisante pour éradiquer les plasmodies. Des traitements de 6-7 jours, soit 2 traitements successifs actuels, seraient nécessaires comme dans les pays de la sous-région du Grand Mékong^[1]. Une évaluation approfondie devrait être conduite sur le sujet.

patients. Le PNLP ainsi que l'Etat pourraient jouer un rôle important dans le respect de ce protocole thérapeutique en renforçant la politique de sensibilisation et de bon usage des patients et du personnel de santé. Les recherches pourraient s'orienter vers des essais pragmatiques d'efficacité des CTA en condition réelle d'utilisation en Côte d'Ivoire en incluant le test à la PCR pour évaluer l'émergence et le niveau de cette pharmacorésistance. Des études de dosage et de contrôle qualitatif et quantitatif des antipaludiques vendus en Côte d'Ivoire devraient également être réalisées pour rassurer et garantir leur efficacité théorique.

Dr YOBO-BI Manan Siméon, yobobimanan@gmail.com

Dr KEE Mankoh Yves-Cédric, yveslintello@gmail.com

Références

1. **Aubry P.** Paludisme : actualité 2019 Médecine tropicale, diplôme de médecine ; 2020. <http://www.medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf> [Consulté le 13 mai 2020].
2. **Balint GA.** Artemisinin and its derivatives: an important new class of antimalarial agents. *Pharmaco Ther* 2001;90:261-5.
3. **Brasseur P, Raccurt C, Badiane M, Cissé M et al.** Évolution de la prévalence du paludisme et de la prise en charge des fièvres de 2000 et 2012 en Casamance, Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot* 2015;108(1):10-3.
4. **Collège Français des Enseignants en Rhumatologie.** Enseignement matière : Item 169 : Évaluation thérapeutique et niveau de preuve. Campus cerimes; 2011. <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato24/site/html/cours.pdf> [Consulté le 13 mai 2020].
5. **Dalrymple U, Cameron E, Bhatt S, Weiss DJ et al.** Quantifying the contribution of Plasmodium falciparum malaria to febrile illness amongst African children. *eLife* 2017;6:e29198.
6. **Denis MB, Tsuyuoka R, Lim P, Lindegardh N et al.** Efficacy of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in northwest Cambodia. *Trop Med International Health* 2006;11:1800-7.
7. **Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D et al.** Artemisinin Resistance in Plasmodium falciparum malaria. *N Engl J Med* 2009;361:455-67.
8. **Grandesso F, Guindo O, Woi Messe L, Makarimi R et al.** Efficacy of artesunate-amodiaquine, dihydroartemisinin-piperaquine and artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Maradi, Niger. *Malar J* 2018 ;17:52.
9. **Ibrahim ML, Sadou F, Daou M, Halima BM et al.** Comparaison de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance des combinaisons artéméther-luméfántrine et artésunate-amodiaquine au Niger. *Mali Medical* 2016;XXXI(1):1-7.
10. **Institut National de la statistique (INS).** Recensement General de la population et de l'habitat (RGPH) 2014. http://www.ins.ci/n/documents/RGPH2014_expo_dg.pdf [Consulté le 13 mai 2020].
11. **Kamagaté M, Diallo CO, Meless D, Daubrey-Potey T et al.** Hépatonéphrites au cours du traitement du paludisme par les combinaisons thérapeutiques à partir d'une base de données de pharmacovigilance. *Thérapie* 2017;72:563-71.
12. **Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique.** Arrêté n°190/CAB/MSHP portant institution d'un schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire 2018.
13. **Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique.** Enquête de prévalence parasitaire du paludisme et de l'anémie (EPPA-CI) 2016. <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR330/FR330.pdf> [Consulté le 13 mai 2020].
14. **Ministère de la Santé et de la Lutte contre le SIDA.** Arrêté n°109/CAB/MSLS portant institution d'un schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire 2014.
15. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** Assessment and Monitoring of Antimalarial Drug Efficacy for the Treatment of Uncomplicated falciparum Malaria. Geneva; 2003. <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/whohtmrbm200350/en/> [Consulté le 13 mai 2020].
16. **Organisation Mondiale de la santé (OMS).** Bureau régional du Pacifique occidental. Méthodologie de la recherche dans le domaine de la santé : guide de formation aux méthodes de la recherche scientifique. Manille : OMS Bureau régional du Pacifique occidental; 2003. <https://iris.wpro.who.int/handle/10665.1/11366> [Consulté le 13 mai 2020].
17. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** Global report on antimalarial drug efficacy and drug résistance: 2000-2010. Geneva; 2011. <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241500470/en/> [Consulté le 13 mai 2020].
18. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. Geneva; 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK254223/> [Consulté le 13 mai 2020].
19. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** Guidelines for the treatment of malaria. Geneva; 2015. <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/> [Consulté le 13 mai 2020].
20. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** Mémento Thérapeutique du Paludisme en Afrique. 1^{ère} éd, Pays-Bas;2008:140p. <https://www.unitheque.com/memento-therapeutique-paludisme-afrique/doin/Livre/21972> [Consulté le 13 mai 2020].
21. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** Policy recommendation: seasonal malaria chemoprevention (SMC) for Plasmodium falciparum malaria control in high seasonal transmission area of the Sahel sub-region in Africa, March 2012. Geneva; 2012. https://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_smc_policy_recommendation/en/ [Consulté le 13 mai 2020].
22. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** Pratique de la chimiothérapie du paludisme. *Rapports Techniques.* Genève 1990;805:27-52.
23. **Phyo AP, Nkhoma S, Stepniewska K, Ashley EA et al.** Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study. *Lancet* 2012;379:1960-6.

24. **PNLP Côte d'Ivoire** 2018 [Internet]. <http://www.pnlpci.org/index.php/32-news/politics/white-house/79-cote-d-ivoire-plus-de-3-000-cas-de-deces-lies-au-paludisme-en-2017-officiel> [Consulté le 13 mai 2020].
25. **Pradines B, Dormoi J, Briolant S, Bogreau H et al.** La résistance aux antipaludiques. *Rev Francoph Lab* 2010;422:51-62.
26. **Raobela O, Andriantsoanirina V, Rajaonera DG, Rakotomanga TA et al.** Efficacy of artesunate-amodiaquine in the treatment of falciparum uncomplicated malaria in Madagascar. *Malar J* 2018;17:284.
27. **Tavul L, Hetzel MW, Teliki A, Walsh D et al.** Efficacy of artemether-lumefantrine and dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated malaria in Papua New Guinea. *Malar J* 2018;17:350.
28. **Toure OA, Assi SB, N'Guessan TL, Adji GE et al.** Open-label, randomized, non-inferiority clinical trial of artesunate-amodiaquine versus artemether-lumefantrine fixed-dose combinations in children and adults with uncomplicated falciparum malaria in Côte d'Ivoire. *Malaria J* 2014;13:439.
29. **Vray M, Hamelin B, Jaillon P, Andréjak M et al.** The respective roles of controlled clinical trials and cohort monitoring studies in the pre- and postmarketing assessment of drugs. *Therapies* 2005;60(4):339-44.
30. **Yavo W, Konaté A, Kassi FK, Djohan V et al.** Efficacy and Safety of Artesunate-Amodiaquine versus Artemether Lumefantrine in the Treatment of Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria in Sentinel Sites across Côte d'Ivoire. *Malar Res Treat* 2015;878132:8 pages.

Remerciements

Nous tenons à remercier par ces écrits l'ensemble des malades et leurs parents/tuteurs pour la confiance placée en nous et leur participation effective à cette étude sans contrainte, également au personnel de santé du centre pour l'effort consenti et leur implication à l'aboutissement de cette étude non financée et particulièrement à Dr Dramé Dem Mariam, directrice du centre de santé qui a mis à notre disposition ses locaux.

Déclaration de lien d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Répartition des tâches :

Prof KAMAGATE Mamadou, MD PhD (kamadg@yahoo.fr), a participé à toutes les étapes du travail.

Dr DIALLO Check Oumar, MD MPH (drcheik@gmail.com), a participé à la méthodologie, le travail statistique et la relecture.

Dr N'ZOUÉ Kanga Sita, MD MSc (k.nzoue@yahoo.fr), a participé à la méthodologie et à la relecture.

Dr YOBO-BI Manan Siméon, MD MSc (yobobimanan@gmail.com) a participé à la relecture.

Dr KEE Mankoh Yves-Cédric, MD (yveslintello@gmail.com) a participé à la relecture.