

Effacité de combinaisons thérapeutiques avec des dérivés de l'artémisinine dans le traitement de l'accès palustre non-complicé au Burundi

Athanase Ndayiragije¹, Déo Niyungoko¹, Jeanne Karenzo², Ernest Niyungoko², Marianne Barutwanayo², Alphonse Ciza³, Andrea Bosman⁴, Roger Moyou-Somo⁵, Adélaïde Nahimana², Jean Paul Nyarushatsi², Tharcisse Barihuta², Liévin Mizero², Jérôme Ndaruhutse², Charles Delacollette⁴, Pascal Ringwald⁴ and Jean Kamana²

1 Faculté de Médecine, Université du Burundi, Bujumbura, Burundi

2 Ministère de la Santé Publique, Bujumbura, Burundi

3 Représentation de l'Organisation Mondiale de la Santé, Bujumbura, Burundi

4 Département Faire Reculer le Paludisme (RBM/HTM), Organisation Mondiale de la Santé, Genève, Suisse

5 IMPM/Centre de Recherches Médicales, Yaoundé, Cameroun

Résumé

Confrontées au problème de la résistance à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine, les autorités du Burundi ont choisi d'étudier l'efficacité de deux combinaisons à base de dérivés de l'artémisinine, d'une part l'association fixe artéméther-luméfántrine et d'autre part l'association non-fixe artésunate + amodiaquine. Les combinaisons médicamenteuses ont été étudiées dans 2 sites représentatifs du pays à Kigobe, un site urbain situé dans la périphérie de Bujumbura et à Buhiga en milieu rural. L'étude a été menée selon le protocole de l'OMS modifié en 2001 d'octobre 2001 à novembre 2002. Au total 295 enfants ont été recrutés, 153 enfants ont été traités avec l'association artésunate + amodiaquine (77 à Buhiga et 76 à Kigobe) et 142 patients avec l'association artéméther-luméfántrine (64 à Buhiga et 78 à Kigobe). Parmi les 295 enfants, 290 ont été suivis jusqu'à J14. Sur les 149 enfants qui ont reçu la combinaison artésunate + amodiaquine, 142 (95,3%, IC95%: 91,9–98,7%) ont présenté une réponse clinique et parasitologique adéquate, 5 (3,3%) un échec parasitologique tardif, 1 (0,7%) un échec clinique tardif et 1 (0,7%) un échec thérapeutique précoce. Sur les 141 enfants ayant reçu la combinaison artéméther-luméfántrine, 140 (99,3%, CI95%: 97,9–100%) ont présenté une réponse clinique et parasitologique adéquate et 1 (0,7%) un échec parasitologique tardif à Buhiga. Les effets secondaires étaient similaires dans les deux groupes de traitement, excepté les vomissements qui étaient significativement plus fréquents à J1 et J2 dans le groupe artésunate + amodiaquine. Les deux traitements ont eu une action sur le nombre de porteurs de gamétocytes sans obtenir une disparition totale chez tous les malades. Au cours d'une réunion de consensus, le Ministère de la Santé Publique du Burundi a choisi de sélectionner la combinaison thérapeutique artésunate + amodiaquine comme première ligne de traitement du paludisme non-complicé au Burundi y compris au cours des épidémies.

mots-clés combinaison, artésunate, amodiaquine, artéméther, luméfántrine, efficacité, *Plasmodium falciparum*, Burundi

Summary

Faced with the problem of resistance to chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine, the Ministry of Public Health of Burundi decided to study the efficacy of two artemisinin-based combinations, the fixed combination of artemether-lumefantrine and the combination of amodiaquine + artesunate. The efficacy of these combinations for the treatment of uncomplicated falciparum malaria was studied in two sites representative of the country, in Kigobe neighbourhood of Bujumbura, the capital city, and in Buhiga, a rural area. The study followed the standardized WHO protocol from October 2001 to November 2002. A total of 295 children under 5 years were included; 153 children were treated with artesunate and amodiaquine (77 at Buhiga and 76 at Kigobe), and 142 children with the combination of artemether-lumefantrine (64 at Buhiga and 78 at Kigobe). Among the 295 children, 290 were followed up to 14 days. In the group of 149 children treated with artesunate and amodiaquine, 142 (95.3%, 95% CI:

A. Ndayiragije *et al.* **Dérivés de l'artémisinine dans le traitement de l'accès palustre au Burundi**

91.9–98.7%) presented with adequate clinical and parasitological response, five (3.3%) with late parasitological failure, one (0.7%) with late clinical failure and one (0.7%) with early treatment failure. Among the 141 children treated with artemether-lumefantrine, 140 (99.3%, 95% CI: 97.9–100%) presented with adequate clinical and parasitological response and one (0.7%) with late parasitological failure at Buhiga. Side-effects were comparable in both groups except for the vomiting. Vomiting was more frequent in the artesunate + amodiaquine on D1 and D2. Both treatments decreased the gametocyte carriage but without getting full clearance in all the patients. During a consensus workshop, the Ministry of Public Health agreed on the combination of artesunate and amodiaquine as the first line drug for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Burundi including epidemic outbreak.

keywords combination, artesunate, amodiaquine, artemether, lumefantrine, efficacy, *Plasmodium falciparum*, Burundi

Introduction

Situé en Afrique de l'Est, le Burundi présente trois faciès de transmission palustre: les plaines et les dépressions périphériques où le paludisme est endémique, les plateaux centraux situés entre 1400 et 2000 mètres où le risque épidémique est élevé et la crête Congo-Nil culminant à plus de 2600 mètres, zone non-endémique pour le paludisme. Par comparaison aux résultats des études sur la stratification du paludisme effectuées en 1989 (Delacollette *et al.* 1990), le paludisme s'est sérieusement étendu dans toutes les régions des plateaux centraux à partir de 1990, étant à l'origine de plusieurs épidémies meurtrières dans la population non-immune. L'incidence annuelle du paludisme s'est aggravée considérablement ces dernières années en passant d'une incidence annuelle estimée de 60 pour mille en 1989 à 245 pour 1000 habitants en 2001 (données Ministère de la Santé Publique). Cette incidence élevée place le Burundi en tête des pays les plus affectés par le paludisme dans le monde. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette recrudescence: la faculté de transmission des vecteurs *Anopheles arabiensis*, *An. gambiae* et *An. funestus*, l'extension anarchique de la riziculture et pisciculture dans les marais des hauts plateaux y compris la polyculture associée à une densité de population très élevée, l'alternance des pluies inhabituelles et de fortes chaleurs, les mouvements de population liés à l'insécurité et à la guerre civile depuis 1993, l'interruption des mesures de lutte depuis 1993 et la résistance élevée de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à l'association sulfadoxine-pyriméthamine (Marimbu *et al.* 1993).

En 2001, le Ministère de la Santé Publique du Burundi à travers le projet de Lutte contre les Maladies Transmissibles et Carentielles a mis en place avec l'aide de plusieurs organisations non-gouvernementales dont Médecins sans Frontières et Save-Children, de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'UNICEF un réseau de 4 sites sentinelles pour la surveillance de l'efficacité thérapeutique

de la chloroquine et de l'association sulfadoxine-pyriméthamine. Selon la classification de l'OMS, les échecs thérapeutiques cliniques (définis par la somme des échecs thérapeutiques précoces et des échecs cliniques tardifs) de la chloroquine étaient compris entre 52,4 et 73,7% et ceux de l'association sulfadoxine-pyriméthamine entre 10,9 et 52,8% (données Ministère de la Santé Publique) (WHO 2001b).

L'existence documentée de haut niveau de résistance de *P. falciparum* aux médicaments de première et de deuxième ligne a obligé les autorités sanitaires du Burundi à envisager sérieusement le changement de politique de traitement du paludisme. Avant de prendre une décision sur le long terme et en se basant sur les recommandations de l'OMS, les autorités du Burundi ont choisi d'étudier l'efficacité de deux combinaisons à base de dérivés de l'artémisinine, d'une part l'association fixe artémèther-luméfántrine commercialisée sous le nom de Coartem® dans les pays à faible revenu annuel par habitant, et d'autre part l'association non-fixe artesunate + amodiaquine (WHO 2001a). Cette étude a pour but de fournir des données de base sur l'efficacité de ces combinaisons. Les résultats de cette étude feront partie des éléments qui permettront au Ministère de choisir une nouvelle politique.

Matériel et méthode

Zone d'étude

Les combinaisons médicamenteuses ont été étudiées dans 2 sites représentatifs du pays d'octobre 2001 à novembre 2002. Le premier est situé au centre de santé de Kigobe, un site urbain situé dans la périphérie de Bujumbura (Mairie de Bujumbura) où la transmission palustre est méso-hyperendémique. L'autre est situé à l'hôpital de Buhiga en milieu rural dans la province de Karuzi situé en zone de transmission méso-hypoendémique.

Description de l'étude

L'étude a été menée selon le protocole de l'OMS modifié en 2001 (WHO 2001b). Les enfants âgés de 6 à 59 mois présentant les critères suivants ont été inclus: présence d'une goutte épaisse positive avec une parasitémie à *P. falciparum* comprise entre 2000 et 200 000 par μ l, température axillaire $\geq 37,5$ °C, absence de signe de gravité, absence d'une autre maladie infectieuse pouvant être responsable de la fièvre, absence de malnutrition sévère, consentement éclairé des parents ou du tuteur pour les enfants. Un poids minimal de 10 kg a été requis pour les enfants traités par l'association artémether-luméfanztrine en raison des contre-indications du produit et de 7 kg pour les enfants traités par l'association artesunate + amodiaquine en raison de l'absence de forme pédiatrique de l'artesunate.

Traitement

La combinaison d'artémether-luméfanztrine (Coartem[®], laboratoire Novartis Pharma) a été administrée sous forme de comprimé contenant 20 mg d'artémether et 120 mg de luméfanztrine. Le traitement total est de 6 doses en 3 jours en fonction du poids:

- 10 to <15 kg de poids corporel: 1 comprimé au moment du diagnostic, 8, 24, 36, 48 et 60 heures plus tard;
- 15 to <25 kg de poids corporel: 2 comprimés au moment du diagnostic, 8, 24, 36, 48 et 60 heures plus tard.

La combinaison artesunate + amodiaquine a été administrée simultanément une fois par jour, l'amodiaquine (laboratoire Sedapharm, comprimé à 200 mg base) à la dose de 10 mg/kg/jour pendant 3 jours et l'artesunate (Plasmotrim[®], laboratoire Mepha, comprimé à 50 mg) à la dose de 4 mg/kg/jour pendant 3 jours.

Toutes les prises de médicament ont été faites sous contrôle (observance directe du traitement) et les éventuels effets secondaires ont été notés. Malgré que l'absorption de la luméfanztrine soit augmentée lorsqu'elle est administrée avec un repas riche en graisse, aucun apport nutritif spécial n'a été ajouté lors de la prise du traitement par la combinaison artémether-luméfanztrine afin de se placer dans les conditions opérationnelles (Ezzet *et al.* 2000). Les patients ont été régulièrement suivis jusqu'à J14 et ont bénéficié d'un examen clinique avec contrôle de la goutte épaisse et prise de température axillaire à J1, J2, J3, J7 et J14. Pour le suivi, la densité des formes parasitaires asexuées a été évaluée sur la base de 8000 leucocytes par microlitre. Toutes les lames ont été lues par deux microscopistes pour assurer le contrôle

de qualité en double aveugle. La mesure de l'hémoglobine a été effectuée avec le Lovibond selon la méthode de Harrison à J0 et J14. A la fin du suivi, la réponse au traitement a été classée selon des critères cliniques et parasitologiques:

Echec thérapeutique précoce

- Apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave les jours 1, 2 ou 3 en présence d'une parasitémie;
- Parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0 quelle que soit la température;
- Température axillaire $\geq 37,5$ °C le jour 3 en présence d'une parasitémie;
- Parasitémie le jour 3 $\geq 25\%$ de celle du jour 0.

Echec clinique tardif

- Apparition de signes de danger ou paludisme grave en présence d'une parasitémie n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 14, sans que malade ait auparavant répondu au critère d'échec thérapeutique précoce.
- Température axillaire $\geq 37,5$ °C en présence d'une parasitémie n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 14, sans que malade ait auparavant répondu au critère d'échec thérapeutique précoce.

Echec parasitologique tardif

- Présence de la parasitémie au jour 14 avec température $< 37,5$ °C sans que malade ait auparavant répondu au critère d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif.

Réponse clinique et parasitologique adéquate

- Absence de parasitémie le jour 14 quelle que soit la température axillaire, sans que malade ait auparavant répondu au critère d'échec thérapeutique précoce et d'échec clinique ou parasitologique tardif.

Les malades présentant un échec thérapeutique précoce (ETP) ou un échec clinique tardif (ECT) ont été traités par la quinine 25 mg base/kg/jour pendant 5 à 7 jours suivant le protocole national. Les malades présentant une parasitémie asymptomatique à J14 (échec parasitologique tardif, EPT) ont également été traités pour des raisons éthiques.

Statistique

Le nombre d'enfants à inclure a été calculé par la méthode de l'estimation de la prévalence, avec les critères suivants: un degré de précision de 5%, un intervalle de confiance de

A. Ndayiragije *et al.* **Dérivés de l'artémisinine dans le traitement de l'accès palustre au Burundi**

95% et une proportion anticipée de succès de 95%. Par conséquent, 73 enfants ont été inclus par groupe et par site.

L'analyse a été effectuée selon la méthode «per protocol» en calculant le pourcentage d'ETP, ECT, EPT et réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) par rapport au nombre de malades suivis jusqu'à J14 et selon la courbe de survie de Kaplan–Meier qui permet de prendre en compte les patients perdus de vue et exclus.

Résultats

Au total 295 enfants ont été recrutés, 153 enfants ont été traités avec l'association artésunate + amodiaquine (77 à Buhiga et 76 à Kigobe) et 142 patients avec l'association artéméther-luméfántrine (64 à Buhiga et 78 à Kigobe). Les données de base sont indiquées dans le Tableau 1. Au sein d'un groupe de traitement, il n'y a pas de différence entre les 2 sites. Les différences significatives observées entre les groupes de traitement pour l'âge et le poids sont liées aux critères d'inclusion pour chaque médicament. Parmi les 295 enfants, 290 ont été suivis jusqu'à J14. Deux enfants ont été perdus de vue à J2 à Kigobe et 3 autres ont été exclus de l'étude pour infection mixte, décès suite à une gastro-entérite non-fébrile et complication d'une intervention chirurgicale.

Selon l'interrogatoire, plus d'enfants ont reçu des antipaludiques avant la présentation au centre de santé à Kigobe (13%) qu'à Buhiga (2,1%).

Du fait qu'il n'y ait pas de différence significative entre les sites (1 ETP, 1 ECT et 3 EPT à Buhiga et 3 EPT à Kigobe), les résultats de chaque combinaison ont été groupés. Sur les 149 enfants qui ont reçu la combinaison artésunate + amodiaquine, 142 (95,3%, IC95%: 91,9–98,7%) ont présenté une réponse clinique et parasitologique adéquate, 5 (3,3%) un échec parasitologique tardif (parasitémie à J14, sans fièvre), 1 (0,7%) un échec clinique tardif (parasitémie à J14 avec fièvre) et 1 (0,7%) un échec thérapeutique précoce (rapport entre la densité parasitaire à J3 et celle de J0 $\geq 25\%$). Sur les 141 enfants ayant reçu la combinaison artéméther-luméfántrine, 140 (99,3%, IC95%: 97,9–100%) ont présenté une réponse clinique et parasitologique adéquate et 1 (0,7%) un échec parasitologique tardif à Buhiga. Des résultats similaires ont été obtenus selon les courbes de survie, 95,3% (IC95%: 91,9–98,7) et 99,3% (IC95%: 97,9–100) pour l'artésunate + amodiaquine et artéméther-luméfántrine, respectivement.

Les effets secondaires étaient similaires dans les deux groupes de traitement, excepté les vomissements qui étaient significativement plus fréquents à J1 et J2 dans le groupe artésunate + amodiaquine (respectivement 13,1 et 5,3%)

Tableau 1 Données cliniques et biologiques des 295 patients à l'inclusion du test d'efficacité thérapeutique comparant l'efficacité de la combinaison artésunate + amodiaquine à celle de la combinaison artéméther-luméfántrine

Paramètres	Artésunate + amodiaquine			Artéméther-luméfántrine		
	Buhiga (n = 77)	Kigobe (n = 76)	Total (n = 153)	Buhiga (n = 64)	Kigobe (n = 78)	Total (n = 142)
Sex ratio (H/F)	31/46	35/41	66/87	29/35	39/39	68/74
Age moyen en mois (DS; extrêmes)	26,2 (13,9; 6–57)	26,2 (14,4; 6–59)	26,2 (14,1; 6–59)	36,3 (12,4; 12–57)	37,7 (12,2; 13–59)	37,1 (12,2; 12–59)
Poids moyen en kg (DS)	10,2 (2,1)	10,1 (2,4)	10,2 (2,3)	11,5 (1,5)	12,3 (2,2)	11,9 (2,3)
Température rectale moyenne en °C (DS)	38,3 (0,6)	38,6 (0,6)	38,4 (0,6)	38,3 (0,6)	38,5 (0,6)	38,4 (0,6)
Moyenne géométrique de la parasitémie/µl (extrêmes)	18 000 (2100–92 100)	19 700 (2200–99 900)	18 800 (2100–99 900)	20 900 (2100–96 000)	23 600 (2000–99 500)	22 400 (2000–99 500)
Hémoglobine moyenne en g/dl (DS)	9,4 (1,8)	9,8 (2,1)	9,6 (2)	9,8 (1,6)	10,1 (2,2)	10 (2)

A. Ndayiragije *et al.* Dérivés de l'artémisinine dans le traitement de l'accès palustre au Burundi**Tableau 2** Gamétocytémies avant et après le traitement par la combinaison artésunate + amodiaquine et par la combinaison artéméther-luméfanantrine

Gamétocytémie	Artésunate-amodiaquine (<i>n</i> = 149)	Artéméther-luméfanantrine (<i>n</i> = 141)
Jour 0		
Nombre de malades présentant une gamétocytémie	29	26
Médiane (extrêmes) (gamétocytes/ μ l)	48 (16–2400)	35 (10–400)
Jour 3		
Nombre de malades présentant une gamétocytémie	22	18
Médiane (extrêmes) (gamétocytes/ μ l)	38,5 (12–1700)	16 (11–240)
Jour 7		
Nombre de malades présentant une gamétocytémie	17	11
Médiane (extrêmes) (gamétocytes/ μ l)	32 (12–1000)	16 (15–110)
Jour 14		
Nombre de malades présentant une gamétocytémie	5	5
Médiane (extrêmes) (gamétocytes/ μ l)	48 (16–220)	16 (15–32)

par rapport au groupe artéméther-luméfanantrine (respectivement 5 et 0,7%).

Les taux d'hémoglobine à J0 étaient identiques dans les deux groupes thérapeutiques (Tableau 1). Les combinaisons artésunate + amodiaquine et artéméther-luméfanantrine améliorent respectivement de 2,2 et de 2,7 g/dl la moyenne du taux d'hémoglobine chez les enfants anémiques (taux d'hémoglobines <8 g/dl). La différence entre les deux médicaments n'était pas significative.

Le nombre de patients porteurs de gamétocytes différait significativement entre le jour de l'admission et au cours du suivi (Tableau 2) dans chacun des groupes ($P < 0,05$).

Discussion

Pendant les dernières décennies, le traitement du paludisme a été essentiellement basé sur un nombre limité de médicaments. Cette situation précaire était liée à l'absence d'investissement de la part de l'industrie pharmaceutique dans le développement de nouvelles molécules antipaludiques, alors que la résistance aux antipaludiques s'étend à tous les pays d'endémie et concerne la plupart des médicaments disponibles. En outre, le problème de chimio-résistance est aggravé par la résistance croisée des médicaments appartenant à une même famille. Pour répondre à cette situation, une des stratégies proposées est d'associer des médicaments antipaludiques en particulier des dérivés de l'artémisinine afin d'accroître l'efficacité de l'association et de retarder l'apparition de la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques. Cette stratégie qui a pour objectif d'associer des médicaments présentant un mode d'action ou des sites d'actions différents a déjà été utilisée depuis de nombreuses années pour le traitement de

la tuberculose multirésistante, du cancer et des infections par le virus VIH (White 1999). L'association artéméther-luméfanantrine a été mise sur le marché il y a quelques années par la firme Novartis Pharma. La luméfanantrine appartient à la classe chimique des amino-alcools. Elle a été synthétisée dans les années 70 par l'Académie Militaire des Sciences à Beijing en Chine. Ce médicament est faiblement soluble dans l'eau mais son absorption est augmentée lorsqu'elle est administrée avec un repas riche en graisse (Ezzet *et al.* 2000). Son mode d'action pourrait être similaire à celui de la quinine, méfloquine et l'halofantrine. Les études pré-cliniques ont démontré l'action synergique entre la luméfanantrine et l'artéméther. L'artéméther, un dérivé de l'artémisinine, a d'abord été utilisée en forme injectable pour le traitement de l'accès palustre sévère. Le pont peroxyde dans le noyau trioxane est à l'origine de son mode d'action sur les parasites. Les dérivés de l'artémisinine possèdent une action rapide conduisant à la réduction de 10^4 de la charge parasitaire sur un cycle et réduisent la gamétocytémie ayant pour conséquence une possible réduction de la transmission (Nosten *et al.* 2000). L'efficacité de l'association artéméther-luméfanantrine a été évaluée en Afrique et en Asie. Au cours d'études randomisées chez des enfants avec un suivi de 14 jours, l'efficacité de l'association a été supérieure (86,4%, $n = 110$) à celle de la chloroquine (10,3%, $n = 97$) en Tanzanie et l'efficacité a été similaire à celle de l'association sulfadoxine-pyriméthamine en Gambie (93,3%, $n = 119$ vs. 97,7% $n = 128$) (Hatz *et al.* 1998; von Seidlein *et al.* 1998). Ces études ont néanmoins été menées avec une posologie de 4 doses alors que les études en Asie du sud-est ont été effectuées avec 6 doses sur 3 jours (Van Vugt *et al.* 1999). Afin d'uniformiser les

A. Ndayiragije *et al.* **Dérivés de l'artémisinine dans le traitement de l'accès palustre au Burundi**

schémas thérapeutiques et afin d'éviter l'apparition de la résistance, un traitement à 6 doses a été fortement recommandé par l'OMS quelle que soit la zone d'endémie ou l'immunité du patient (WHO 2001c).

L'artésunate est comme l'artéméther un dérivé de l'artémisinine partageant le même mode d'action mais présentant un profil pharmacocinétique légèrement différent à celui de l'artéméther. L'amodiaquine est une base de Mannich, proche de la chloroquine. Ce médicament est tombé en désuétude en raison des effets secondaires (hépatites et agranulocytose) observés uniquement lors de l'utilisation en prophylaxie, ce qui pourrait expliquer l'efficacité supérieure de l'amodiaquine sur celle de la chloroquine malgré une résistance croisée *in vitro* entre les deux médicaments. Une revue sur l'efficacité et la tolérance de l'amodiaquine a été publiée récemment. L'efficacité de l'amodiaquine était systématiquement supérieure à celle de la chloroquine avec un odds ratio de 4,29 à J7 et de 6 à J14 (Olliaro *et al.* 1996). L'amodiaquine avait déjà été associée à la sulfadoxine-pyriméthamine fin des années 90 au Mozambique avec une efficacité $\geq 90\%$ (Schapira & Schwalbach 1988; Dinis & Schapira 1990). Mais récemment cette association a été réévaluée au cours d'études cliniques au Cameroun, au Nigeria, en Ouganda, au Rwanda et en Tanzanie qui ont montré moins de 5% d'échecs cliniques à J14 (Basco *et al.* 2002; Dorsey *et al.* 2002; Schellenberg *et al.* 2002; Sowunmi 2002). Parallèlement, dans le cadre des programmes de recherche du Programme Spécial pour la Recherche et Formation en Maladies Tropicales, l'efficacité et la tolérance de l'association artésunate + amodiaquine ont été étudiées au cours d'études multicentriques au Gabon, au Kenya et au Sénégal incluant 941 enfants. L'efficacité parasitologique de la combinaison à J28 était supérieure à celle de l'amodiaquine seule au Gabon (85% *vs.* 71%) et au Kenya (68% *vs.* 41%) et équivalente à l'amodiaquine (82% *vs.* 79%) utilisée en monothérapie au Sénégal. L'association a par ailleurs été très bien tolérée (Adjuik *et al.* 2002).

Pour l'instant seule l'association fixe artéméther-luméfamtrine est disponible sous une même forme galénique. L'artésunate et amodiaquine sont commercialisées séparément et doivent être administrées de manière simultanée, ce qui peut avoir des répercussions sur la compliance au traitement. Le développement d'une forme en plaquette et d'une forme galénique fixe contenant les deux médicaments est en cours de développement. Le coût de production de la combinaison artésunate + amodiaquine devrait être légèrement inférieur au coût négocié par l'OMS pour la combinaison artéméther-luméfamtrine. Ce coût par traitement reste cependant de 5 à 10 fois supérieur à celui des médicaments actuels mais inefficaces de première et seconde ligne.

La présente étude a été menée en accord avec le nouveau protocole de l'OMS à savoir un suivi de 14 jours et l'utilisation d'une classification incluant les échecs parasitologiques tardifs. Cependant, pour l'instant seuls les échecs cliniques sont pris en compte pour le changement de politique. Un suivi sur 28 jours aurait été possible mais aurait nécessité le recours à la biologie moléculaire. Aucun apport spécial de nourriture n'a été procuré aux enfants traités par l'association artéméther-luméfamtrine. Ce point ne semble pas avoir affecté l'efficacité de l'association sur les 14 premiers jours du suivi. Les deux traitements ont eu une action grâce aux dérivés de l'artémisinine sur le nombre de porteurs de gamétocytes sans obtenir une disparition totale chez tous les malades. Les poussées gamétocytaires après traitement par sulfadoxine-pyriméthamine ou par la chloroquine en zone de chloro-quinorésistance a été souvent décrite (Sokhna *et al.* 2001).

Suite aux résultats des études menées en 2000 et 2001, le Ministère de la Santé Publique a pris la décision lors de l'atelier de consensus de 2001 de retirer la chloroquine du schéma national de traitement antipaludique et de proposer la sulfadoxine-pyriméthamine comme traitement de 1^{ère} intention pour une période transitoire. Le Ministère de la Santé Publique a aussi décidé d'entreprendre un processus de changement de la politique nationale de traitement du paludisme vers une alternative durable. Le choix de la politique a été guidé par les résultats des études menées en 2002 sur des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine. Les décisions ont été prises par le Ministère de la Santé Publique avec l'appui des partenaires du secteur de la santé lors de l'atelier national sur les perspectives thérapeutiques du paludisme au Burundi en juillet 2002. Le Ministère de la Santé Publique s'est basé sur le fait que l'efficacité thérapeutique des deux combinaisons était très satisfaisante et que les deux combinaisons étaient généralement bien tolérées et permettent une guérison clinique et parasitologique rapide. Cependant, en prenant en considération d'autres paramètres dont, entre autres, l'acceptabilité par les usagers, l'observance, le coût, le Ministère de la Santé Publique a opté pour un changement de la politique du traitement du paludisme au Burundi en faveur de l'association artésunate + amodiaquine.

Différentes étapes ont marqué la préparation de la mise en œuvre du nouveau protocole du traitement du paludisme: adoption du schéma thérapeutique artésunate 4 mg/kg/j + amodiaquine (10 mg/kg/j) pendant 3 jours comme traitement de 1^{ère} intention pour le paludisme simple et les situations d'épidémie, mise en place de plusieurs comités techniques, et constitution du stock unique de médicaments. Le nouveau traitement à base d'amodiaquine et d'artésunate est entré en vigueur au mois de novembre 2003.

Remerciements

Cette étude a pu être réalisée grâce au financement de l'Organisation Mondiale de la Santé. Nous remercions les techniciens médicaux et de laboratoire qui ont contribué à la réalisation de cette étude.

Références

- Adjuik M, Agnamey P, Babiker A *et al.* (2002) Amodiaquine-artesunate *vs.* amodiaquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in African children: a randomised, multi-centre trial. *Lancet* **359**, 1365–1372.
- Basco LK, Same-Ekobo A, Ngane VF *et al.* (2002) Therapeutic efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine and the sulfadoxine-pyrimethamine-amodiaquine combination against uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in young children in Cameroon. *Bulletin of the World Health Organization* **80**, 538–545.
- Delacollette C, Barutwanayo M & Mpitabakana P (1990) Epidémiologie du paludisme au Burundi. Observations préliminaires. *Médecine d'Afrique Noire* **37**, 718–723.
- Dinis DV & Schapira A (1990) Comparative study of sulfadoxine-pyrimethamine and amodiaquine + sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of malaria caused by chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* in Maputo, Mozambique. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* **83**, 521–527.
- Dorsey G, Njama D, Kanya MR *et al.* (2002) Sulfadoxine/pyrimethamine alone or with amodiaquine or artesunate for treatment of uncomplicated malaria: a longitudinal randomised trial. *Lancet* **360**, 2031–2038.
- Ezzet F, van Vugt M, Nosten F, Looareesuwan S & White NJ (2000) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lumefantrine (benflumetol) in acute falciparum malaria. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* **44**, 697–704.
- Hatz C, Abdulla S, Mull R *et al.* (1998) Efficacy and safety of CGP 56697 (artemether and benflumetol) compared with chloroquine to treat acute falciparum malaria in Tanzanian children aged 1–5 years. *Tropical Medicine International Health* **3**, 498–504.
- Marimbu J, Ndayiragije A, Lebras M & Chaperon J (1993) Environment and malaria in Burundi. Apropos of a malaria epidemic in a non-endemic mountainous region. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* **86**, 399–401.
- Nosten F, van Vugt M, Price R *et al.* (2000) Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study. *Lancet* **356**, 297–302.
- Olliaro P, Nevill C, LeBras J *et al.* (1996) Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria. *Lancet* **348**, 1196–1201.
- Schapira A & Schwalbach JF (1988) Evaluation of four therapeutic regimens for falciparum malaria in Mozambique, 1986. *Bulletin of the World Health Organization* **66**, 219–226.
- Schellenberg D, Kahigwa E, Drakeley C *et al.* (2002) The safety and efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine, and their combination in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **67**, 17–23.
- von Seidlein L, Bojang K, Jones P *et al.* (1998) A randomized controlled trial of artemether/benflumetol, a new antimalarial and pyrimethamine/sulfadoxine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in African children. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **58**, 638–644.
- Sokhna CS, Trape JF & Robert V (2001) Gametocytaemia in Senegalese children with uncomplicated falciparum malaria treated with chloroquine, amodiaquine or sulfadoxine + pyrimethamine. *Parasite* **8**, 243–250.
- Sowunmi A (2002) A randomized comparison of chloroquine, amodiaquine and their combination with pyrimethamine-sulfadoxine in the treatment of acute, uncomplicated, *Plasmodium falciparum* malaria in children. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* **96**, 227–238.
- Van Vugt M, Wilairatana P, Gemperli B *et al.* (1999) Efficacy of six doses of artemether-lumefantrine (benflumetol) in multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **60**, 936–942.
- White NJ (1999) Delaying antimalarial drug resistance with combination chemotherapy. *Parassitologia* **41**, 301–308.
- WHO (2001a) Antimalarial drug combination therapy, report of a WHO technical consultation. WHO/CDS/RBM/2001.35.
- WHO (2001b) Monitoring antimalarial drug resistance. WHO/CDS/CSR/EPH/2002.17.
- WHO (2001c) The use of antimalarial drugs, report of a WHO informal consultation. WHO/CDS/RBM/2001.33.

Auteurs

Athanase Ndayiragije and Déo Niyungeko, Faculté de Médecine, Université du Burundi, Bujumbura, Burundi.
 Jeanne Karenzo, Ernest Niyungeko, Marianne Barutwanayo, Adélaïde Nahimana, Jean Paul Nyarushatsi, Tharcisse Barihuta, Liévin Mizero, Jérôme Ndaruhutse and Jean Kamana, Ministère de la Santé Publique, Bujumbura, Burundi.
 Alphonse Ciza, Représentation de l'Organisation Mondiale de la Santé, Bujumbura, Burundi. E-mail: cizaa@who.int
 Andrea Bosman, Charles Delacollette and Pascal Ringwald (corresponding author), WHO, RBM/HTM, 1211 Geneva 27, Switzerland. Tel.: 41 22 791 34 69; Fax: 41 22 791 48 78; E-mail: ringwaldp@who.int, bosmana@who.int, delacollettec@who.int
 Roger Moyou-Somo, IMPM/Centre de Recherches Médicales, Yaoundé, Cameroun.