

Effacité de l'artéméther–luméfantrine dans le traitement du paludisme simple de l'enfant en milieu rural au Burkina Faso en 2009

Efficacy of artemether–lumefantrine in the treatment of uncomplicated malaria in children living in a rural area of Burkina Faso in 2009

M. Siribí · A. Diarra · A.B. Tiono · I. Soulama · S.B. Sirima

Reçu le 29 avril 2011 ; accepté le 18 octobre 2011
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2012

Résumé En prélude à la mise en œuvre de la stratégie de prise en charge communautaire du paludisme avec l'artéméther–luméfantrine (AL), nous avons évalué son efficacité thérapeutique chez les enfants vivant dans une zone rurale, de transmission intense du paludisme. Nous avons conduit un essai clinique ouvert, non contrôlé et unicentrique de septembre 2009 à décembre 2009 chez les enfants de 6–59 mois qui consultaient dans les formations sanitaires pour paludisme simple. Le critère d'évaluation principal était le taux de guérison clinique et parasitologique à j28 corrigé par la PCR. Au total, 106 enfants ont été retenus. La clairance parasitaire à deux jours de traitement était de 99,04 % et la réponse clinique et parasitologique adéquate à j28 corrigée par la PCR était de 90,5 %. Nos résultats confirment l'efficacité de la combinaison AL. *Pour citer cette revue : Bull. Soc. Pathol. Exot. 105 (2012).*

Mots clés Efficacité · Artéméther–luméfantrine · Enfant · Paludisme simple · Burkina Faso · Afrique intertropicale

Abstract In order to implement community case management of malaria strategy in a rural area of intense transmission, of children using artemether–lumefantrine combination, we assessed the therapeutic efficacy of the medicine. We conducted an open label and uncontrolled clinical trial in an unique centre from September 2009 to December 2009 in children 6–59 months old who consulted at health facilities for uncomplicated malaria. The primary endpoint was clinical

and parasitological cure rate at day 28 corrected by PCR. In total 106 children were enrolled. Parasite clearance at day 2 was 99.04% and the adequate clinical and parasitological response corrected by PCR at day 28 was 90.5%. Our results confirm that artemether–lumefantrine combination is still effective. *To cite this journal: Bull. Soc. Pathol. Exot. 105 (2012).*

Keywords Efficacy · Artemether–lumefantrine · Children · Uncomplicated malaria · Burkina Faso · Sub-Saharan Africa

Introduction

L'augmentation de la résistance du *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques usuels (chloroquine, sulfadoxine–pyriméthamine) a amené l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2001, à recommander une substitution rapide de la monothérapie par des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACTs) dans la prise en charge du paludisme simple [13,15]. Dans cette dynamique, le Burkina Faso a revu sa politique de traitement des cas de paludisme simple en adoptant l'artéméther–luméfantrine (AL) depuis 2005 comme l'une des molécules de première intention [10]. Des études conduites en Afrique et en Asie ont démontré une bonne efficacité de ladite molécule dans les cas de paludisme simple symptomatique, avec une bonne tolérance clinique et une réduction du portage des gamétocytes [1,5–7,18,20]. Cependant, d'autres études menées en Asie, notamment au Cambodge, ont souligné des résistances à l'artémisinine et une baisse de l'efficacité de la combinaison AL [2,3], qui est pourtant l'une des ACTs les plus utilisées actuellement dans le monde.

Par ailleurs, pour réduire les conséquences délétères du paludisme, la prise en charge rapide et adéquate à domicile des cas de fièvre/paludisme simple demeure l'une des

M. Siribí · A.B. Tiono · S.B. Sirima (✉)
Groupe de recherche action en santé (GRAS),
06 BP 10248 Ouagadougou, Burkina Faso
e-mail : gras@fasonet.bf

A. Diarra · I. Soulama
Département des sciences biomédicales,
Centre national de recherche et de formation
sur le paludisme (CNRFP),
01 BP 2208 Ouagadougou 01, Burkina Faso

stratégies clés. Elle était jadis promue par la chloroquine et ne l'est actuellement que par les ACTs [16,19]. L'une des préoccupations importantes dans ce contexte de déploiement massif du médicament est l'émergence des cas de résistance vis-à-vis du médicament concerné, qui constitue du même coup une menace majeure aux efforts de lutte contre la maladie. Au regard de cette situation, une surveillance de l'efficacité de cet ACTs s'avère indispensable.

La présente étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'AL pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* chez les enfants de moins de cinq ans, en prélude à la mise en œuvre d'une stratégie de prise en charge à domicile ; dans une zone endémique rurale au Burkina Faso.

Méthode

Site et protocole de l'étude

L'étude s'est déroulée dans la province de la Comoé, située dans la corne ouest du Burkina Faso. C'est l'une des zones les plus arrosées du pays, où la transmission du paludisme est intense, pérenne avec un pic pendant la saison hivernale [9]. Elle a été conduite dans les formations sanitaires rurales de Tiéfara et de Mangodara appartenant respectivement aux districts sanitaires de Banfora et de Mangodara, durant la période du 26 septembre au 23 décembre 2009.

Il s'est agi d'un essai clinique ouvert, non contrôlé et s'appuyant sur le protocole de l'OMS 2003 « Évaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué » [14]. Le critère d'évaluation principal était le taux de guérison clinique et parasitologique à j28 corrigé par la PCR. Les critères secondaires de jugement étaient le temps de clairance de la parasitémie, le temps de clairance de la fièvre et l'évolution du taux moyen d'hémoglobine au cours de la période de suivi des patients.

La réponse au traitement a été classée selon la recommandation de l'OMS en échec thérapeutique précoce (ETP), en échec clinique tardif (ECT), en échec parasitologique tardif (EPT), en échec thérapeutique tardif (ETT) et en réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) [12,14].

L'étude a été approuvée par le Comité d'éthique de l'OMS et le Comité d'éthique national pour la recherche en santé du Burkina Faso. Un consentement éclairé, libre et écrit a été obtenu auprès de chaque parent ou tuteur avant l'inclusion de son enfant dans l'étude.

Patients

L'étude a porté sur des enfants de 6 à 59 mois qui consultaient dans les formations sanitaires pour symptômes de paludisme. Les critères d'inclusion étaient les suivants : tem-

pérature axillaire supérieure ou égale à 37,5 °C, poids corporel supérieur ou égal à 5 kg, absence de maladie grave, absence de signes généraux de danger ou de paludisme grave, absence de notion de réaction d'hypersensibilité à l'AL ; mono-infestation à *P. falciparum* avec une densité parasitaire comprise entre 2 000 et 200 000 formes asexuées/ μ l ; respect du calendrier de suivi et accès facile aux formations sanitaires.

Procédures

Par une anamnèse, nous avons recueilli les symptômes de la maladie, les traitements en cours ainsi que les traitements antipaludiques antérieurs auprès de l'enfant et/ou de leur parent ou tuteur. Ensuite, nous avons fait un examen physique du malade après la prise de la température axillaire et du poids. Enfin, par une piqûre au doigt, nous obtenions du sang pour le test de diagnostic rapide du paludisme, l'évaluation du taux d'hémoglobine, la confection des lames de goutte épaisse/frottis sanguin et la réalisation des spots sanguins pour les tests moléculaires éventuels.

Traitement

Le traitement de six doses sur trois jours (deux doses journalières) de la combinaison fixe d'AL 20/120 mg (Lumartem[®], Cipla LTD. India) a été administré à chaque enfant inclus dans l'étude et cela selon l'âge (1 cp/dose pour les enfants de six mois à trois ans et 2 cp/dose pour les enfants de plus de trois ans à 59 mois). Les prises de l'antipaludique ont été faites sous supervision directe de l'agent de santé avec une période d'observation d'au moins 30 minutes pour s'assurer du non-rejet ou du non-vomissement du médicament. En cas de vomissement dans les 30 minutes suivant l'administration, une nouvelle dose était administrée. Lors d'un vomissement après une seconde prise d'AL, le patient était retiré de l'étude avec une prise en charge assurée par la quinine par voie parentérale, conformément aux directives nationales [10].

Suivi

Après l'administration du médicament, les enfants ont été suivis les jours 1, 2, 3, 7, 14, 21 et 28 et à tout autre jour où les enfants se sentaient malades. Ces suivis ont consisté à : évaluer l'évolution clinique, collecter du sang aux jours 2, 3, 7, 14, 21 et 28 pour la réalisation des lames de goutte épaisse/frottis sanguin, mesurer aux jours 14 et 28 le taux d'hémoglobine et confectionner des spots sanguins sur papier-filtre Whatman III aux jours 7, 14, 21 et 28 et à tout moment qu'un nouvel accès palustre a été noté au cours de la période de suivi après j7. Les spots confectionnés ont été rangés dans des pochettes en plastique individuelles contenant du silicagel comme dessicant.

Méthodes de laboratoire

Le test de diagnostic rapide SD Bioline Malaria Ag Pf/Pan (SD Standard diagnostic, INC. www.standardia.com) a été utilisé pour le dépistage des patients. C'est le test actuellement recommandé dans les formations sanitaires par le Programme national de lutte contre le paludisme au Burkina Faso.

La mesure du taux d'hémoglobine a été effectuée par un hémoglobinomètre portatif (HemoCue 201+).

Les lames de goutte épaisse/frottis sanguin ont été séchées, les frottis sanguins fixés au méthanol et l'ensemble goutte épaisse/frottis sanguin coloré aux Giemsa 6 % pendant 35 minutes. La densité parasitaire a été déterminée en comptant le nombre de parasites asexués pour 200 globules blancs et la gamétoctémie évaluée pour 500 globules blancs, en supposant un taux de globule blanc de 8 000/ μ l. Chaque lame a été lue en double de façon indépendante : si le rapport des premières lectures était strictement supérieur à 1,5 ou strictement inférieur à 0,67 ou si moins de 30 parasites ont été comptés avec une différence absolue supérieure à dix parasites, la lame était relue une troisième fois par un troisième lecteur différent des deux premiers. Au cas où il y avait une discordance sur la positivité de la lame, une troisième lecture était faite. Le résultat final était la moyenne arithmétique des deux résultats les plus concordants arrondie à la valeur supérieure si le chiffre après la virgule était supérieur ou égal à 5, ou à la valeur inférieure si le chiffre après la virgule était strictement inférieur à 5. Une lame était déclarée négative si aucune forme parasitaire n'était détectée après avoir parcouru 100 champs microscopiques. Était déclarée illisible, toute lame dont la goutte épaisse et le frottis sanguin étaient inexploitable.

En vue de distinguer les cas de recrudescences des réinfestations, des échantillons sanguins prélevés sur papier-filtre Whatman III au jour 0 et au jour de la récurrence de la parasitémie ont été analysés par PCR en utilisant le marqueur génétique de polymorphisme *msp2*. L'ADN parasitaire a été extrait par la méthode utilisant le Tris EDTA (TE) et suspendu dans de l'eau pour la suite des amplifications. Les échantillons négatifs ont été amplifiés une seconde

fois, ceux restés encore négatifs ont été extraits par le Kit Qiagen (rendement d'extraction plus élevé que le TE) et réamplifiés afin de confirmer ou infirmer leur négativité. Les fragments identifiés ont été comparés sur la base des tailles de leurs bandes entre j0 et le jour de la réapparition des parasites. Les bandes de tailles différentes de dix paires de base ont été considérées comme identiques [17].

Considérations statistiques

La proportion d'échec thérapeutique à l'AL n'étant pas connue dans la zone d'étude, nous avons calculé la taille de l'échantillon en considérant une proportion d'échec clinique anticipée dans la population de 50 %. Ainsi pour obtenir un niveau de confiance de 95 %, une précision de 10 % et en prenant un taux de perdus de vue de 10 %, la taille de l'échantillon devrait être de 106 enfants de 6 à 59 mois [14].

Les résultats ont été saisis en double de manière indépendante sur Access et analysés grâce à SPSS et Stata 9.0.

Résultats

Caractéristiques de base des patients

Au total 206 patients ont été dépistés et 106 ont finalement répondu aux critères d'inclusion. Ainsi, 100 (48,5 %) de ces patients ont été exclus pour une densité parasitaire hors de l'intervalle défini par le protocole, 5 (5 %) pour une infection mixte et 5 (5 %) pour une température axillaire inférieure à 37,5 °C. Enfin, un des patients a été perdu de vue au 14^e jour de suivi.

Les patients retenus pour l'étude selon le protocole ($n = 105$) étaient très jeunes ($P_{25} = 12$ mois, $P_{50} = 24$ mois et $P_{75} = 38,4$ mois) et avaient un âge moyen de 24,96 mois avec des extrêmes variant entre 6 et 59,88 mois. Leur poids moyen était de 10,37 kg avec des extrêmes variant entre 5 et 18 kg ($P_{25} = 8$ kg, $P_{50} = 10$ kg et $P_{75} = 12$ kg). La température moyenne, le taux d'hémoglobine moyen et la moyenne géométrique de la densité parasitaire à l'inclusion sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1 Valeurs moyennes de six paramètres de base concernant 105 patients (Étude 2009 — Burkina Faso) / *Mean values of six basic parameters for 105 patients (Study 2009 — Burkina Faso).*

Paramètres	Valeurs
Âge moyen en mois (ET/extrêmes)	24,96 (14,4/6–59,88)
Sexe-ratio (H/F)	0,84 (48/57)
Poids moyen en kg (ET/extrêmes)	10,37 (3/5–18)
Température moyenne en °C (ET/extrêmes)	38,48 (0,7/38–40)
Taux d'hémoglobine moyen en g/dl (ET/extrêmes)	8,38 (1,52/6–13)
Moyenne géométrique de la densité parasitaire en Tt/ μ l (extrêmes)	17 957 (2 011–169 067)

Critères de jugement de l'étude

La RCPA à j28, critère principal d'évaluation, était de 66,7 contre 90,5 % selon qu'elle soit non corrigée ou corrigée par la PCR. Selon les résultats corrigés par la PCR à j28, l'ETP, l'ECT et l'EPT étaient respectivement de 0, 2,8, et 6,7 % (Tableau 2).

La clairance de la parasitémie a été rapide et 99,04 % (104/105) des patients ont connu une négativation de la parasitémie dans les 48 heures de traitement (Fig. 1). La parasitémie a persisté seulement chez un des patients avec une densité parasitaire de 505 Tf/μl à j2 contre 35 937 Tf/μl à

Tableau 2 Réponse au traitement antipaludique (recommandations OMS) selon que les résultats soient ou non corrigés par la PCR et selon la période j14 et j28 de suivi (Étude 2009 — Burkina Faso)/Response to antimalarial treatment (WHO guidelines) depending on whether or not the results are corrected by PCR and according period D14 and D28 of follow-up (Study 2009 — Burkina Faso).

Paramètres	Valeurs	
	j14	j28
Résultats non corrigés par la PCR		
ETP (%)	0 (0)	0 (0)
ECT (%)	0 (0)	8 (7,6)
EPT (%)	3 (2,9)	27 (25,7)
ETT (%)	3 (2,9)	35 (33,3)
RCPA (%)	102 (97,1)	70 (66,7)
Résultats corrigés par la PCR		
ETP (%)	0 (0)	0 (0)
ECT (%)	0 (0)	3 (2,8)
EPT (%)	2 (1,9)	7 (6,7)
ETT (%)	2 (1,9)	10 (9,5)
RCPA (%)	103 (98,1)	95 (90,5)

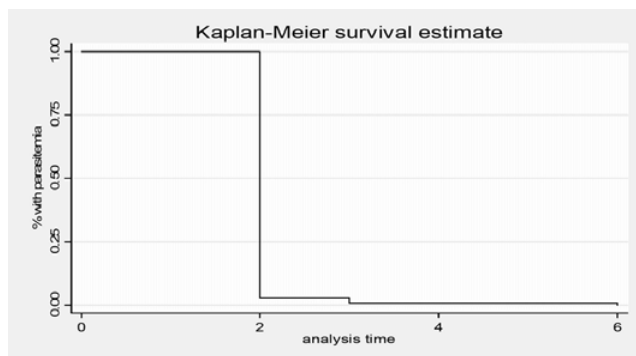


Fig. 1 Temps de clairance de la parasitémie en jours chez les patients de l'étude (n = 105) [Étude 2009 — Burkina Faso]/Clearance time of parasitemia by day of study patients (N = 105) [Study 2009 — Burkina Faso]

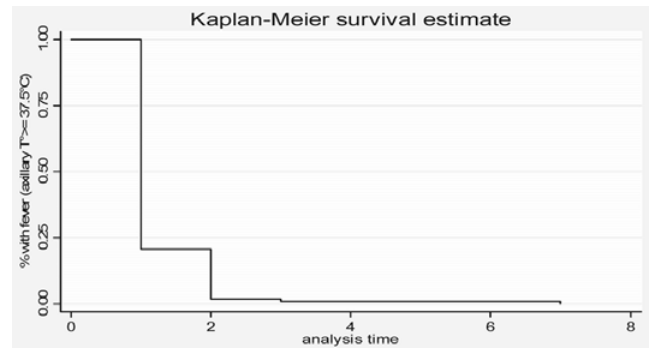


Fig. 2 Temps de clairance de la fièvre en jour chez les patients de l'étude (n = 105) [Étude 2009 — Burkina Faso]/Clearance time of fever by day of study patients (N = 105) [Study 2009 — Burkina Faso]

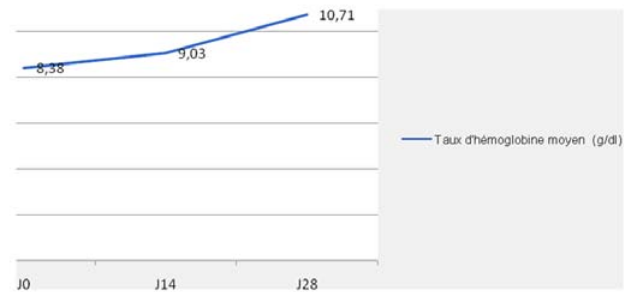


Fig. 3 Variation du taux d'hémoglobine moyen des participants de l'étude (n = 105) aux jours 0, 14 et 28 de suivi (Étude 2009 — Burkina Faso)/Change in mean hemoglobin of study participants (N = 105) on days 0, 14 and 28 of follow-up (Study 2009 — Burkina Faso)

j0, soit une réduction de plus de 95 %, mais qui s'est négativée à partir de j3 avec une RCPA à j28.

Plus de 75 % (83/105) des patients ont connu une apyrexie (température axillaire < 37,5 °C) après un jour de traitement, et la quasi-totalité était apyrétique à j2 (99/105) (Fig. 2).

Le portage de gamétocytes a évolué de façon décroissante dans la population d'étude et était de 6,66 % à j0, 2,85 % à j7, 2 % à j14 et 0,95 % à j21 et j28.

Le gain en taux d'hémoglobine moyen entre j0 et j14, entre j14 et j28 et entre j0 et j28 était respectivement de 0,65, 1,68 et 2,33 g/dl (Fig. 3).

Discussion

La baisse de l'efficacité des médicaments antipaludiques constitue une menace majeure pour les pays d'endémie palustre, car l'utilisation des médicaments inefficaces avec des taux d'échec élevés augmente davantage la charge de la maladie en termes de mortalité. Les ACTs (amodiaquine-artésunate ou

AL) sont actuellement les deux associations de première ligne pour la prise en charge du paludisme simple chez les enfants de moins de cinq ans au Burkina Faso. Notre étude confirme l'efficacité de l'AL, attestée par les RCPA corrigées par la PCR. Les RCPA à j14 non corrigée et corrigée par la PCR, tel que recommandées par le protocole de l'OMS [14] dans les zones de transmission intense, étaient respectivement de 97,1 % et de 98,1 %. Ces données sont de loin supérieures à celles trouvées à j28 de suivi qui étaient respectivement de 66,7 % et de 90,5 %. D'après les résultats de la PCR, il s'agit d'une nouvelle souche qui peut dès j14 être liée à une réinfestation et non à une recrudescence de la même souche, ou à l'expression d'une souche initialement présente. Nous notons entre j14 et j28 de nouveaux accès palustres liés à une réinfestation de par la haute transmission locale, que l'on ne peut donc qualifier d'échec thérapeutique.

La RCPA à j28 corrigée par la PCR, bien que largement au-dessus de la norme recommandée par l'OMS (plus de 75 %), est plus faible par rapport à celle d'autres études cliniques [7,18,20]. Cependant, l'âge des sujets de ces dernières études était de loin plus élevé, disposant vraisemblablement d'une meilleure prémunition antipalustre que les nôtres qui sont bien plus jeunes [8]. En effet, 80 % (8/10) des patients de notre étude qui ont présenté une recrudescence avaient un âge inférieur ou égal à deux ans. Notre RCPA corrigée par la PCR se rapproche de celle d'autres études dont l'âge moyen des patients se rapproche de celui des patients de notre étude [1,5]. En outre, notre RCPA relativement faible pourrait s'expliquer par le profil pharmacocinétique de la luméfantine qui a la demi-vie plus longue que l'artémether et qui devrait prévenir les recrudescences. En effet, la luméfantine est très lipophile et sa biodisponibilité a une variabilité interindividuelle élevée. Elle augmente considérablement si le médicament est administré après un repas riche en graisse [4], alors que dans notre étude, l'administration du médicament s'est faite dans les conditions de pratique clinique de routine, sans imposition d'ingestion du médicament au cours des repas. À cela, il faut ajouter que les enfants de la tranche d'âge du fait de l'anorexie liée à la maladie sont en général réticents à l'alimentation. Par ailleurs, l'étude a été conduite en milieu rural pauvre, où l'alimentation en général est aussi pauvre en lipides. En plus, certaines croyances dans la localité font croire que la consommation des aliments gras peut être à l'origine du paludisme (données non publiées, GRAS), et des mères ou tuteurs d'enfants évitent par conséquent la consommation de ces aliments par leurs enfants qui « font la fièvre » ou le paludisme. Enfin, Denis et al., au Cambodge, ont rapporté une augmentation significative des RCPA selon que l'AL est administré après l'ingestion de nourriture (92,4 %) ou pas (71,1 %) avec $p = 0,02$ [2].

Outre la clairance rapide de la parasitémie, l'effet gamétocytocide de l'AL, démontré par de nombreuses études

[1,5], a été aussi observé dans notre étude et seulement un de nos patients présentait une gamétocytémie à partir de j21 de suivi. Nous avons noté aussi une clairance rapide de la fièvre à l'instar d'autres études et 79 % de nos patients avaient une apyrexie à j1 de traitement, ce qui contribue à l'amélioration du confort des malades [1,5]. Le gain en taux d'hémoglobine à j28 était de 2,33 g/dl, ce qui est comparable à ceux rapportés par la littérature [11].

Notre étude présente certaines limites. La non-évaluation de la pharmacocinétique de la molécule d'étude chez nos patients ne nous a pas permis d'établir le degré de corrélation entre la biodisponibilité du médicament et le risque de recrudescence des parasites. De surcroît, nous ne pouvons pas nous situer sur l'état statur pondéral, voire le statut nutritionnel de nos patients qui ont présenté une recrudescence, parce que leurs tailles n'ont pas été évaluées. Enfin, l'utilisation de plus d'un seul marqueur génétique pour les tests moléculaires réduirait le nombre des cas de résistance.

Conclusion

Nos résultats confirment l'efficacité de l'AL pour le traitement du paludisme simple de l'enfant de moins de cinq ans. Cependant, la surveillance doit être maintenue de manière à obtenir à temps utile des informations pertinentes et fiables qui permettront de guider les politiques sanitaires afin de préserver la santé de nos populations. Aussi, serait-il indispensable, pour une meilleure compréhension de la pharmacocinétique de la molécule, de mener une étude selon le profil nutritionnel chez les enfants de moins de cinq ans.

Remerciements : Aux malades et à leurs parents/tuteurs pour leur participation à cette étude.

Au personnel de santé des formations sanitaires de Sidéradougou et de Tiéfora pour l'effort consenti. À l'administrateur délégué du Centre national de recherche et de formation sur le paludisme (CNRFP) pour l'assistance technique fournie par son institution au cours de cette étude.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Adjei GO, Kurtzhals JA, Rodrigues OP, 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. *Malar J* 7:127
2. Denis MB, Tsuyuoka R, Lim P, et al (2006) Efficacy of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in northwest Cambodia. *Trop Med Int Health* 11(12):1800-7

3. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, et al (2009) Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 361(5):455–67
4. Ezzet F, van Vugt M, Nosten F, et al (2000) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lumefantrine (benflumetol) in acute falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 44(3):697–704
5. Falade C, Makanga M, Premji Z, et al (2005) Efficacy and safety of artemether–lumefantrine (Coartem[®]) tablets (six-doses regimen) in African infants and children with acute, uncomplicated falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 99(6):459–67
6. Falade C, Manyando C (2009) Safety profile of Coartem[®]: the evidence base. *Malar J* 8(suppl1):S6
7. Faye B, Ndiaye JL, Ndiaye D, et al (2007) Efficacy and tolerability of four antimalarial combinations in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal. *Malar J* 6:80
8. Le Hesran JY (2000) Les particularités du paludisme chez l'enfant. *Med Trop* 60:1
9. Ministère de la Santé, PNLP Burkina Faso (2006) Plan stratégique 2006–2010 de lutte contre le paludisme au Burkina Faso
10. Ministère de la Santé, PNLP Burkina Faso (2006) Directives nationales de la prise en charge du paludisme au Burkina Faso. Version révisée
11. Omari AAA, Gamble CL, Garner P (2009) Artemether–lumefantrine (six doses regimen) for treating uncomplicated falciparum malaria (review). *The Cochrane Collaboration*. Published by John Wiley & sons, Ltd
12. OMS (1996) Évaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée. Document OMS/MAL/96.1077, Genève
13. OMS (2001) Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques. Rapport d'une consultation technique de l'OMS. Document OMS/CDS/RBM/2001.35, Genève
14. OMS (2003) Évaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué. Document OMS/RBM/HTM/2003.50, Genève
15. OMS (2005) Usceptibility of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs. Report on global monitoring 1996–2004. Document WHO/HTM/MAL/2005.1103, Genève
16. Sirima SB, Konaté AT, Tiono AB, et al (2003) Early treatment of childhood fevers with pre-packaged antimalarial drugs in the home reduces severe malaria morbidity in Burkina Faso. *Trop Med Int Health* 8(2):133–9
17. Soulama I, Nèbié I, Ouédraogo A, et al (2009) *Plasmodium falciparum* genotypes diversity in symptomatic malaria of children living in an urban and a rural setting in Burkina Faso. *Malar J* 8:135
18. Tall A, Raharimalala LA, Lepère JF, et al (2004) Efficacy of artemether–lumefantrine treatment in patients with acute uncomplicated falciparum malaria in Mayotte, a French collectivity of Comoros Archipelago. *Parasite* 11(3):325–8
19. Tiono AB, Kaboré Y, Traoré A, et al (2008) Implementation of home-based management of malaria in children reduces the work load for peripheral health facilities in a rural district of Burkina Faso. *Malar J* 7:201
20. Valecha N, Srivastava P, Mohanty SS, et al (2009) Therapeutic efficacy of artemether–lumefantrine in uncomplicated falciparum malaria in India. *Malar J* 8:107