

Effet d'une distribution communautaire à large échelle de l'artéméther-luméfantrine sur son efficacité thérapeutique chez les enfants vivant en milieu rural au Burkina Faso

Effect of a large scale community-based distribution of artemether-lumefantrine on its therapeutic efficacy among children living in a rural area of Burkina Faso

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

Reçu le 12 juillet 2014; accepté le 9 décembre 2014
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2015

Résumé Cette étude a pour objectif d'évaluer l'effet d'un programme de prise en charge intégrée communautaire du paludisme et de la pneumonie (PCCP/P) sur l'efficacité de l'artéméther-luméfantrine (AL). Ainsi, nous avons conduit deux essais cliniques ouverts, unicentriques avant et après le PCCP/P sur l'efficacité thérapeutique de l'AL. Au total 210 enfants de 6-59 mois ont été inclus dans l'étude, soit 105 avant et 105 après le PCCP/P. La réponse clinique et parasitologique adéquate était respectivement de 90,5 % et 86,7 % avant et après le PCCP/P ($p = 0,516$). Nos résultats indiquent un maintien de l'efficacité thérapeutique de l'AL au cours de ce programme.

Mots clés Paludisme · Pneumonie · Prise en charge communautaire · Efficacité thérapeutique · artéméther-luméfantrine · Enfant · Burkina Faso

Abstract This study aimed to assess the effect of an integrated community case management of malaria and pneumonia programme (iCCMmp) on the efficacy of artemether-lumefantrine (AL). Thus, we carried out two open label and unique centre clinical trials, before and after the iCCMmp, on the therapeutic efficacy of AL. A total of 210 children aged 6-59 months, were included in the study, 105 before and 105 after the iCCMmp. The adequate clinical and parasitological response was 90.5% and 86.7% respectively before and after the iCCMmp (p value = 0.516). Our findings reported no effect of iCCMmp on the therapeutic efficacy of the AL.

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

A. Diarra · A.B. Tiono · I. Soulama · S.B. Sirima
Centre national de recherche et de formation sur le paludisme
(CNRFP), 01 BP 2208 Ouagadougou 01, Burkina Faso

Keywords Malaria · Pneumonia · Community case management · Therapeutic efficacy · artemether-lumefantrine · Children · Burkina Faso

Introduction

L'introduction des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine (CTAs) dans la prise en charge communautaire du paludisme (PCCP), leur utilisation sécuritaire et effective à domicile constituent une préoccupation au sein de la communauté scientifique, quant à leur effet potentiel sur l'émergence et la propagation de la résistance aux CTAs [1,2]. Toutefois, l'utilisation des médicaments pré-emballés en unités thérapeutiques telle que promue par la PCCP améliorant l'observance du traitement, pourrait atténuer l'émergence de la résistance du parasite [3]. Cette étude a pour objectif d'évaluer l'effet d'une utilisation communautaire, à large échelle de l'artéméther-luméfantrine (AL) sur l'efficacité thérapeutique de la dite combinaison chez les enfants de moins de cinq ans vivant dans un milieu rural et hyper-endémique du paludisme au Burkina Faso.

Matériels et méthodes

Programme de prise en charge intégrée communautaire du paludisme et de la pneumonie

Ce programme a consisté en une étude randomisée, contrôlée en grappes chez les enfants âgés de 6 à 59 mois et s'est déroulé de septembre 2010 à septembre 2012 dans la province de la Comoé, au sud-ouest du Burkina Faso. Les grappes étaient constituées par des villages administratifs et/ou des hameaux de culture. Durant la première année d'intervention, 57 grappes ont été randomisées en trois bras soient

19 grappes dans le bras témoin, 19 grappes dans le bras de la PCCP et 19 grappes dans le bras de prise en charge intégrée communautaire du paludisme et de la pneumonie (PCCP/P). Lors de la deuxième année d'intervention, les 19 grappes témoins sont passées dans le bras PCCP et les deux autres bras sont restés comme tels.

Dans chaque grappe d'intervention, les agents de santé communautaires (ASC) ont été identifiés par leurs communautés respectives sur la base des critères tels que : être résident de la localité, être accepté par les membres de la communauté, avoir la volonté de servir la communauté, être disponible. Ces ASC ont été formés à la reconnaissance des symptômes et signes du paludisme simple et de la pneumonie simple, les symptômes et signes du paludisme grave, les critères de référence des enfants malades au centre de santé, la gestion des médicaments de l'étude, la tenue des documents de l'étude, leurs rôles et responsabilités dans la communication pour le changement de comportements au sein de leur communauté.

L'antipaludique utilisé était l'artéméter-luméfanantrine (AL) 20/120 mg en comprimés dispersibles, conditionné en unités thérapeutiques (UT) avec des emballages de couleurs différentes selon les tranches d'âge des enfants. Des comprimés dispersibles de cotrimoxazole (CTX) 480/80 mg ont été utilisés pour le traitement de la pneumonie, conditionnés aussi en UT, de couleurs différentes selon les tranches d'âge.

Dans le bras témoin, les enfants de l'étude devaient bénéficier uniquement des soins au niveau des centres de santé et il n'y a pas eu de déploiement de médicaments de l'étude au niveau communautaire. Dans le bras PCCP, les enfants de l'étude qui présentaient de la fièvre ou une notion de fièvre dans les 48 heures bénéficiaient des UT de l'AL auprès des ASC. Dans le bras PCCP/P, en plus de l'AL pour la prise en charge des cas de fièvre chez les enfants de l'étude auprès des ASC, le CTX était aussi disponible pour la prise en charge des cas de pneumonie. Ainsi, la définition du paludisme était présumptive et la pneumonie simple était définie par une respiration rapide avec notion de toux. L'administration de la première dose des médicaments était supervisée par les ASC afin de s'assurer de la compréhension de la posologie et de la rétention du médicament. Les enfants qui présentaient d'emblée des signes de gravité du paludisme ou bien de la pneumonie, et dont l'état de santé ne s'améliorait dans les 48 heures suivant le début du traitement, étaient immédiatement référés au centre de santé le plus proche par les ASC pour une prise en charge adéquate.

Site et protocole de l'étude

L'étude s'est déroulée dans les deux principales formations sanitaires de Tiéfoua et de Sidéradougou de la zone d'étude sur la PCCP/P.

La présente étude a consisté en deux essais cliniques conduits avant et après le déploiement à large échelle de l'AL et du CTX dans le cadre de la PCCP/P. L'étude « avant » s'est déroulée du 26 septembre au 23 décembre 2009 et celle « après », du 23 septembre au 28 décembre 2012. Le critère d'évaluation principal était le taux de guérison clinique et parasitologique adéquat (RCPA) à J28 corrigé par la Polymerase Chain Reaction (PCR). Un consentement éclairé, libre et écrit a été obtenu auprès de chaque parent ou tuteur avant l'inclusion de son enfant dans l'étude. La méthodologie de ces deux essais cliniques a été décrite [4].

Le test statistique de Khi-carré de Pearson et le t-test de Student ont été utilisés respectivement pour la comparaison des proportions et des moyennes des enquêtes « avant » et « après » la PCCP/P. Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont été générées en utilisant le délai de négativation de la parasitémie suivant le début du traitement et comparées grâce au test de Log-rank. Les résultats statistiques ont été considérés comme significatifs lorsque la valeur de p était inférieure à 0,05.

Résultats

Au total, 210 patients ont été inclus dans l'analyse selon le protocole, soit 105 sujets avant (Enquête 1) et 105 après (Enquête 2) la distribution communautaire à large échelle de l'AL. Les caractéristiques de base des participants à l'inclusion au cours des deux enquêtes sont résumées dans le tableau 1.

La réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) à J28 corrigée par la PCR à l'enquête 1 (90,5 %) était comparable à celle de l'enquête 2 (86,7 %) (p value = 0,516).

La clairance de la parasitémie était comparable au cours des deux enquêtes comme l'indique la figure 1 avec une valeur p = 0,714 (Fig. 1). A J3, la clairance de la parasitémie était de 100 % à l'enquête 1 et de 97,2 % à l'enquête 2 (p = 0,08).

Discussion

Les résultats indiquent une absence d'effet de cette de PCCP sur l'efficacité thérapeutique de l'AL, au regard des RCPA à J28 obtenues aux enquêtes 1 et 2. Aussi, le seuil de 10 % comme taux de parasitémie à J3 recommandé par l'OMS pour prendre des mesures de prévention au développement des échecs thérapeutiques dans un contexte de marqueurs moléculaires de résistance aux dérivés d'artémisinine non établis et aussi en l'absence d'un système de test in vitro standardisé [5], était-il loin d'être atteint.

Les RCPA à J28 corrigées par la PCR obtenues dans cette étude étaient relativement faibles comparativement à celles

Paramètres	Valeurs		Valeur de p
	Enquête 1 (n1 = 105)	Enquête 2 (n2 = 105)	
Age en mois (\pm ET)	24,96 (\pm 14,52)	27,36 (\pm 13,56)	0,2172
Sex-ratio (H/F)	0,84 (48/57)	1,29 (58/45)	—
Poids moyen en Kg (\pm ET)	10,37 (\pm 3)	10,21 (\pm 2,41)	0,6705
Température moyenne en °C (\pm ET)	38,48 (\pm 0,69)	38,70 (\pm 0,56)	0,012
Taux d'hémoglobine moyen en g/dl (\pm ET)	8,38 (\pm 1,52)	8,57 (\pm 1,70)	0,3942
Moyenne géométrique de la densité parasitaire (IC 95 %)	17957 (14099 - 22870)	27371 (21533 - 34792)	0,0149

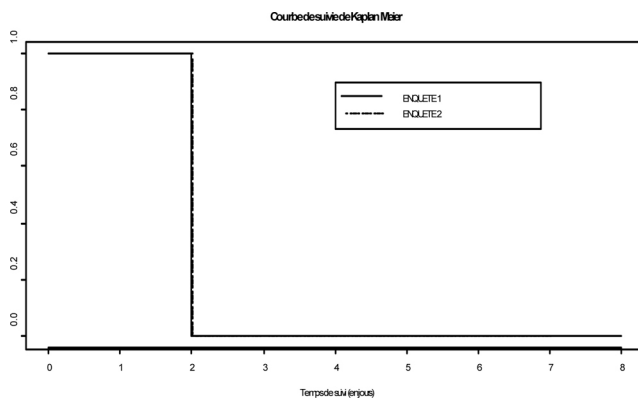


Fig. 1 Comparaison des courbes de survie de Kaplan Meier montrant la probabilité de la négativation de la parasitémie chez les participants des enquêtes 1 (n1 = 105) et 2 (n2 = 105) (Etudes 2009 et 2012-Burkina Faso) / *Comparison of Kaplan Meier survival curves showing the probability of parasitemia negativation among surveys subjects (n1 = 105 and n2 = 105) (Surveys 2009 and 2012-Burkina Faso)*

d'autres études [6]. En effet, dans notre étude, l'administration de l'AL s'est faite dans les conditions cliniques de routine sans imposition d'ingestion concomitante d'aliments riches en lipide. Alors que la Luméfantrine, molécule partenaire à longue durée d'action, a une absorption très variable déterminée par des facteurs tels que la consommation concomitante d'aliments riches en lipides [7], sa faible biodisponibilité sept jours après le traitement est un facteur de risque indépendant de la récurrence de la parasitémie [8]. En outre, l'introduction des CTAs qui réduirait la prévalence des souches chloroquino - résistantes *pfprt* 76T tout en augmentant celles des souches chloroquino - sensibles *pfprt* 76K dont le rôle dans la baisse de la sensibilité de la luméfantrine, a été rapportée dans des études antérieures [9] et pourrait expliquer la baisse du taux de RCPA dans notre zone d'étude.

Notre étude présente un risque de biais, car il peut y avoir des différences non identifiées entre les groupes d'étude

avant et après la distribution à large échelle de l'AL pouvant influencer sur l'évolution de la mesure des résultats.

Conclusion

La distribution communautaire, à large échelle de l'AL dans le cadre de la prise en charge du paludisme chez les enfants de moins de cinq ans n'a pas affecté l'efficacité thérapeutique de la combinaison. Toutefois, la surveillance continue de l'efficacité thérapeutique et de la prévalence des marqueurs moléculaires de résistance candidats aux CTAs utilisés revêt une importance capitale, dans un contexte de la mise en œuvre à l'échelle de la stratégie de prise en charge communautaire du paludisme.

Financement Ce travail a été supporté par l'UNICEF/PNUD/Banque mondiale/OMS, Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (OMS/TDR) à travers le contrat N°A41072.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. D'Alessandro U, Talisuna A, Boelaert M (2005) Editorial: Should artemisinin-based combination treatment be used in the home-based management of malaria? *Trop Med Int Health* 10(1):1-2
2. Pagnoni F, Kengeya-Kayondo J, Ridley R, et al (2005) Artemisinin-based combination treatment in home-based management of malaria. *Trop Med Int Health* 10(6):621-2
3. Yeboah-Antwi K, Gyapong JO, Asare IK, et al (2001) Impact of prepackaging antimalarial drugs on cost to patients and compliance with treatment. *Bull World Health Organ* 79(5):394-9
4. Siribié M, Diarra A, Tiono AB, et al (2012) Efficacité de l'artéméthér-luméfantrine dans le traitement du paludisme simple de l'enfant en milieu rural au Burkina Faso en 2009. *Bull Soc Pathol Exot* 105(3):202-7

5. WHO (2010) Global report on antimalarial efficacy and drug resistance: 2000-2010, 115 p [who.int/malaria/publications/atoz/9789241500470/en/]
6. Sinclair D, Zani B, Donegan S, et al (2009). Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. Cochrane Database Syst Rev (3):CD007483
7. 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
8. Price RN, Uhlemann AC, van Vugt M, et al (2006) Molecular and pharmacological determinants of the therapeutic response to artemether-lumefantrine in multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. Clin Infect Dis 42(11):1570–7
9. Sisowath C, Petersen I, Veiga MI, et al (2009) In vivo selection of *Plasmodium falciparum* parasites carrying the chloroquine-susceptible pfert K76 allele after treatment with artemether-lumefantrine in Africa. J Infect Dis 199: 750–757