

Surveillance de la chimiosensibilité du paludisme dû à *Plasmodium falciparum* et changement de politique dans l'Union des Comores.

R. Silai (1), M. Moussa (1), M. Abdalli Mari (2), M. Astafieva-Djaza (3), M. Hafidhou (2), A. Oumadi (3), M. Randrianarivejosia (4), A. Said Ankili (3), B. Said Ahmed (5), A.H. Gayibor (6), F. Ariei (4) & P. Ringwald (7)

(1) Programme national de lutte contre le paludisme, Moroni, Union des Comores.

(2) District sanitaire d'Anjouan, Union des Comores.

(3) District sanitaire de Mohéli, Union des Comores.

(4) Unité de recherche sur le paludisme de l'Institut Pasteur de Madagascar.

(5) District sanitaire de Ngazidja, Union des Comores.

(6) Bureau de l'Organisation mondiale de la santé, Union des Comores.

(7) Département « Faire reculer le paludisme », Organisation mondiale de la santé, 1211 Genève 27, Suisse. E-mail : ringwaldp@who.int

Manuscrit n° 2898. "Parasito". Reçu le 3 janvier 2006. Accepté le 11 avril 2006.

Summary: Surveillance of falciparum malaria susceptibility to antimalarial drugs and policy change in the Comoros.

Between May and June 2001, efficacy of chloroquine was assessed in 5 sentinel sites in the 3 Comoro islands. Among the 183 children, age range between 6 and 59 months, followed up for 14 days, clinical failure rates ranged between 31.2 and 73.1% and the total failure rate (clinical and parasitological) between 50 and 88.5%. Failures were mainly early treatment failures. The Ministry of health, during a consensus meeting decided to change the first line drug and to gather baseline information on the efficacy and the tolerance of the combination artemether-lumefantrine. Between June and September 2004, among the 164 children, age range between 6 and 59 months included, the success rate of the combination was 99.4% in the 3 sites with a follow-up of 28 days. No serious drug related adverse event was reported.

Résumé:

Entre mai et juin 2001, l'efficacité de la chloroquine a été évaluée dans 5 sites, dans les trois îles de l'Union des Comores. Parmi les 183 enfants âgés de 6 à 59 mois suivis sur 14 jours, le taux d'échecs cliniques variait entre 31,2 et 73,1 % et le taux d'échecs totaux (cliniques et parasitologiques) entre 50 et 88,5 %. Les échecs étaient en majorité des échecs précoces. Le ministère de la santé, au cours d'une réunion de consensus, a décidé de changer le traitement de première intention et d'obtenir des données de base sur l'efficacité et la tolérance de la combinaison artéméthér-luméfántrine. Entre juin et septembre 2004, parmi les 164 enfants âgés de 6 à 59 mois inclus, le taux de succès thérapeutique de la combinaison a été de 99,4 % sur l'ensemble des 3 sites avec un suivi de J₂₈. Aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté.

malaria
Plasmodium falciparum
artemether-lumefantrine
chloroquine
résistance
Grande Comore
Mohéli
Anjouan
Union des Comores
Indian ocean

paludisme
Plasmodium falciparum
artéméthér-luméfántrine
chloroquine
résistance
Grande Comore
Mohéli
Anjouan
Union des Comores
océan Indien

Introduction

L'Union des Comores est constituée de trois îles, la Grande Comore (Ngazidia), Mohéli (Moili) et Anjouan (Ndouani). Le paludisme aux Comores constitue une endémie stable dont les caractéristiques épidémiologiques sont modulées par l'altitude et les différents régimes pluviométriques, par la présence d'eaux de surface et par la relative homogénéité de l'écologie. En Grande Comore, le paludisme se caractérise par une forte prévalence liée à l'importance des citernes et des bassins d'ablution qui sont des gîtes larvaires. Le paludisme à Anjouan présente 3 faciès éco-épidémiologiques essentiellement dus à la diversité des gîtes anophéliens : une zone de forte transmission, une zone de transmission saisonnière et une zone de faible transmission. Le paludisme à Mohéli est

endémique, stable et bien réparti dans l'ensemble de l'île. Les vecteurs sont quasi exclusivement *Anopheles funestus* et *A. gambiae* (4, 13).

Le paludisme est l'une des premières causes de morbi-mortalité et d'hospitalisation dans les structures sanitaires (données du ministère de la santé). La lutte antipaludique repose essentiellement sur l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide, sur l'élevage et l'emploi de poissons larvivores, notamment en Grande Comore, et sur l'utilisation de médicaments antipaludiques à des fins curatives et préventives. La chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine sont les médicaments de première intention et de deuxième intention, respectivement, et la quinine pour le traitement du paludisme grave et sévère. La chloroquine est préconisée chez les femmes pendant et après la grossesse.

Depuis 1984, la chloroquino-résistance a fait l'objet d'une surveillance particulière aux Comores. Signalée vers 1980, la résistance à la chloroquine a été confirmée *in vitro* en 1987 (5, 8). Depuis 1988, des études conduites régulièrement ont démontré une augmentation progressive de la prévalence de la résistance (3, 6). En 1996, un nouveau protocole pour évaluer l'efficacité des médicaments antipaludiques chez des enfants symptomatiques à l'aide de critères à la fois cliniques et parasitologiques a été mis en place par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (9). Ce protocole permettait, entre autres, d'inclure un nombre limité de malades en utilisant la méthode de sondage par contrôle de qualité des lots. Il a été mis en application dans l'Union des Comores en décembre 1997. Ce protocole était destiné à évaluer l'efficacité des antipaludiques. Des études ont été effectuées dans 3 sites en 1997 et 1998. En raison du nombre limité de patients inclus en conformité avec le protocole (environ 16 malades) et du nombre limité de sites, des études complémentaires ont été nécessaires pour convaincre les décideurs politiques. Nous rapportons ici les études qui ont conduit le ministère de la santé à changer de politique de traitement du paludisme, changement basé sur les résultats des études sur l'efficacité de la chloroquine réalisées en 2001. Nous rapportons aussi les résultats des études sur l'efficacité de l'association artéméther-luméfántrine effectuées en 2004 après la mise en place de la nouvelle politique du traitement du paludisme.

Patients et méthodes

Test d'efficacité thérapeutique

Les études ont été réalisées suivant le protocole de l'OMS 2001 (11). Les enfants âgés de 6 à 59 mois présentant les critères suivants ont été inclus :

- présence d'une goutte épaisse positive avec une parasitémie de *P. falciparum* comprise entre 1 000 et 200 000/ μ l;
- température axillaire $\geq 37,5$ °C ou histoire de fièvre dans les 24 heures;
- 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.

Pour l'étude artéméther-luméfántrine, un poids supérieur à 10 kg a été rajouté comme critère d'inclusion. Les études ont été approuvées par le ministère de la santé de l'Union des Comores.

Sites

Les études ont été menées dans cinq sites répartis sur les trois îles : laboratoire du programme national de lutte contre le paludisme à Moroni (Grande Comore), centre de santé de Wanani et centre médical urbain de Fomboni (Mohéli) et centre de santé de Pomoni et centre médical et chirurgical de Domoni (Anjouan).

Traitement

La chloroquine, sous forme de chloroquine phosphate équivalent à 100 mg base par comprimé (distribuée par IDA, Pays-Bas), a été administrée à la dose classique de 25 mg/kg sur 3 jours, 10 mg/kg à J_0 et J_1 et 5 mg/kg à J_2 (en 1 prise). La combinaison d'artéméther-luméfántrine (Coartem[®], Novartis) a été administrée sous forme de comprimés contenant 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfántrine. Le traitement total est de 6 doses réparties en 3 jours en fonction du poids :

1 comprimé au moment du diagnostic, 8, 24, 36, 48 et 60 heures plus tard pour les enfants de 10-14 kg de poids corporel et 2 comprimés au moment du diagnostic, 8, 24, 36, 48 et 60 heures plus tard pour les enfants de 15-24 kg de poids corporel. Toutes les prises de médicaments antipaludiques ont été faites sous contrôle (observance directe du traitement) et les éventuels effets indésirables sévères ont été notés pour le traitement par la combinaison artéméther-luméfántrine.

Suivi

Les patients ont été régulièrement suivis jusqu'à J_{14} pour la chloroquine ou J_{28} pour l'étude avec la combinaison artéméther-luméfántrine, en raison de la demi-vie de la luméfántrine et de l'apparition précoce des échecs à la chloroquine. Ils ont bénéficié d'un examen clinique avec contrôle de la goutte épaisse et prise de température axillaire à J_1 , J_2 , J_3 , J_7 , J_{14} et éventuellement J_{28} . Toutes les lames ont été lues par deux microscopistes en double aveugle pour assurer le contrôle de qualité. La réponse au traitement a été classée selon des critères cliniques et parasitologiques : échec thérapeutique précoce (ETP), échec clinique tardif (ECT), échec parasitologique tardif (EPT) et réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) (11).

Les malades présentant un échec thérapeutique à la chloroquine ont été traités par la sulfadoxine-pyriméthamine 1 comprimé/20 kg (médicament de deuxième intention en 2001) et, pour le groupe artéméther-luméfántrine, par la quinine 25 mg base/kg/jour pendant 5 à 7 jours (médicament de deuxième intention en 2004). La quinine a également été préconisée en cas d'apparition de signes de gravité.

Statistique et analyse

Pour les études de 2001 et 2004, 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 95 % et une proportion anticipée de succès de 80 % pour la chloroquine et de 95 % pour la combinaison artéméther-luméfántrine. Un nombre minimum de 50 enfants par île a été retenu. L'analyse a été effectuée selon la méthode *per protocol* avec le programme développé par l'OMS utilisant le logiciel Excel[®] pour calculer le pourcentage d'ETP, ECT, EPT et RCPA par rapport au nombre de malades suivis jusqu'à J_{14} ou J_{28} .

Tests moléculaires

Pour l'étude de 2004, une technique de génotypage moléculaire a été utilisée pour distinguer les recrudescences des réinfections pour tous les patients chez qui une rechute de l'accès palustre a été notée au cours du suivi de 28 jours. Les tests ont été réalisés à l'Unité de recherche sur le paludisme de l'Institut Pasteur de Madagascar. Brièvement, des échantillons de sang ont été prélevés sur papier-filtre au début de l'étude (J_0) et au jour de l'échec thérapeutique. Ces échantillons, rangés dans des poches plastiques individuelles, ont été envoyés à l'Institut Pasteur de Madagascar et conservés à -20 °C jusqu'à l'emploi. L'ADN parasitaire a été extrait par la méthode utilisant le phénol et le chloroforme. Les gènes *msp1* et *msp2* ont été amplifiés par PCR selon les conditions classiques (1). Les sujets pour lesquels les résultats de la PCR ont conclu à une réinfection ou pour lesquels il n'a pas été possible de différencier une réinfection d'une recrudescence ont été exclus de l'analyse finale conformément au protocole de l'OMS.

Tableau I.

Renseignements cliniques et efficacité de la chloroquine dans 5 sites chez les enfants de moins de 5 ans avec un suivi de 14 jours.

Clinical information and chloroquine efficacy in 5 sites, in children under five with 14 day follow-up.

paramètres	sites				
	PNLP Moroni	Fomboni	Wanani	Domoni	Pomoni
nombre de patients inclus	52	16	41	49	26
sex ratio (H/F)	29/23	7/9	24/17	31/18	13/13
âge moyen en mois (DS / extrêmes)	34,2 (16,1 / 8-60)	33,3 (18,5 / 6-60)	29,2 (17,6 / 6-60)	29,2 (15,8 / 7-60)	33,1 (17,1 / 6-60)
température rectale moyenne en °C (DS)	37,8 (1,1 / 36-40,5)	37,5 (0,9 / 36-39,5)	38,1 (0,7 / 37-39,5)	37,8 (0,5 / 37-39)	37,9 (0,7 / 36,5-39,6)
moyenne géométrique de la parasitémie/µl (extrêmes)	5900 (1 120-82 000)	5020 (1 080-84 000)	5700 (1 040-99 200)	2290 (1 020-41 800)	3740 (1 040-49 170)
nombre d'exclus (%)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
ETP (%)	17 (33)	4 (25)	19 (46)	20 (41)	10 (38)
ECT (%)	15 (29)	1 (6)	5 (12)	8 (16)	9 (35)
EPT (%)	4 (8)	3 (19)	5 (12)	3 (6)	4 (15)
RCPA (%)	16 (31)	8 (50)	11 (27)	18 (37)	3 (12)

Résultats

Chloroquine

Les études ont eu lieu entre mai et juin 2001. Au total, 184 enfants ont été inclus et seulement un patient a été perdu de vue au cours du suivi. Le nombre de perdus de vue a été très faible en raison de la facilité pour retrouver les patients dans un contexte insulaire. Les renseignements cliniques des patients inclus sont indiqués dans le tableau I.

Le taux d'échecs cliniques variait entre 31,2 et 73,1 % et le taux d'échecs totaux (cliniques et parasitologiques) entre 50 et 88,5 % pour un suivi de 14 jours. La prévalence des ETP variait de 25 à 47,5 % et celle des ETT de 22,4 à 50 %.

Artéméther-luméfantine

Les études ont eu lieu entre juin et septembre 2004. Au total 164 enfants ont été inclus et aucun enfant n'a été perdu de vue au cours du suivi. Les renseignements cliniques des patients inclus sont indiqués dans le tableau II.

Tous les échecs sont survenus à J₂₈, excepté pour un patient. Il s'agissait d'un enfant de 36 mois qui a présenté une fièvre à J₉ en présence d'une parasitémie de 80 parasites/µl. Les 9 échecs survenus à J₂₈ ont été classés comme des réinfections en fonction des résultats de la PCR. Le taux de succès thérapeutique de la combinaison artéméther-luméfantine a été de 99,4 % sur l'ensemble des 3 sites avec un suivi de J₂₈. Aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté, les effets indésirables

Tableau II.

Renseignements cliniques et efficacité de la combinaison artéméther-luméfantine dans 3 sites chez les enfants de moins de 5 ans avec un suivi de 28 jours.

Clinical information and efficacy of the artemether-lumefantrine combination in 3 sites, in children under five with a 28 day follow-up

paramètres	sites		
	PNLP Moroni	Wanani	Pomoni
nombre de patients inclus	55	58	51
sex ratio (H/F)	26/29	28/31	29/22
âge moyen en mois (DS / extrêmes)	40,2 (15,1 / 9-60)	37 (16 / 12-60)	36,9 (17,9 / 10-60)
poids moyen en kg (DS / extrêmes)	14,1 (2,7 / 10-21)	12,9 (3 / 10-24)	15,4 (4,2 / 10-24)
température rectale moyenne en °C (DS / extrêmes)	38,3 (0,8 / 37,5-40,2)	38,1 (0,7 / 37,5-40)	37,9 (0,5 / 37,5-40,5)
moyenne géométrique de la parasitémie/µl (extrêmes)	17400 (2 000-180 000)	9590 (2 000-178 670)	5060 (4960-11 320)
résultats non corrigés par la PCR			
ETP (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ECT (%)	2 (4)	1 (2)	0 (0)
EPT (%)	0 (0)	3 (5)	4 (8)
échecs totaux (%)	2 (4)	4 (7)	4 (8)
RCPA (%)	53 (96)	54 (93)	47 (92)
résultats corrigés par la PCR			
ETP (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ECT (%)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
EPT (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
échecs totaux (%)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
RCPA (%)	53 (96)	54 (100)	47 (100)

mineurs n'ont pas été notifiés, car connus par des études antérieures sur le continent africain.

Discussion

L'apparition de la chimiorésistance à la chloroquine et la rapide propagation de ce phénomène à l'ensemble du continent africain a rendu très complexe le combat contre le paludisme. Cette situation a nécessité une réorientation des stratégies en faveur d'une approche fondée sur une utilisation rationnelle des moyens de lutte actuellement disponibles. L'Union des

Comores n'a pas échappé au problème de la résistance à la chloroquine. Les données de nos études ont été confirmées par des tests *in vitro* et par les marqueurs moléculaires de la résistance. En 2001, une étude *in vitro* menée par l'Institut Pasteur de Madagascar à Moroni a rapporté que 36 % des isolats testés présentaient une concentration inhibitrice 50 % au-dessus de 100 nM. Dans cette même étude, la prévalence de mutant au niveau du gène *pfcr* était de 67 %. Les échecs thérapeutiques étaient légèrement inférieurs à notre étude (40 %), mais l'étude avait été menée chez des enfants de moins de 10 ans disposant vraisemblablement d'une meilleure prémunition que les enfants plus jeunes de notre étude (2). Pour les médicaments antifoliques, la prévalence de mutants au niveau du codon 108 du gène *dhfr* est de 50 %, mais pour l'instant l'efficacité de l'association sulfadoxine-pyriméthamine reste élevée (90-100 %) (14, SILAI données non publiées).

La nécessité de changer de politique ne faisait pas de doute en raison du taux élevé d'échecs de la chloroquine. Selon l'OMS, un pays devait changer de politique lorsque le seuil de 25 % d'échecs cliniques est atteint (7). Une réunion de consensus a été organisée en novembre 2003 réunissant les responsables de la santé des trois îles, des universitaires, des représentants d'instituts de recherche, d'organismes internationaux et des principaux bailleurs de fonds. Cette réunion de consensus avait pour but de définir la nouvelle politique de traitement dans l'Union. Selon les recommandations de l'OMS, un pays confronté à une prévalence élevée de résistance au médicament de première ligne, en particulier une monothérapie, devrait opter pour une combinaison si possible à base d'artémisinine (10). Bien que l'efficacité des associations artésunate+amodiaquine et artésunate+sulfadoxine-pyriméthamine soit très élevée (ARIEY données non publiées), ces associations n'ont pas été retenues en raison du risque élevé de résistance croisée entre la chloroquine et l'amodiaquine et parce que la sulfadoxine-pyriméthamine devait être réservée dans la nouvelle politique au traitement intermittent des femmes enceintes. Le choix s'est porté sur la combinaison artéméther-luméfantine comme traitement de première intention pour le traitement du paludisme non compliqué, d'autant qu'une étude récente menée dans l'île voisine de Mayotte, un territoire français d'outre-mer, avait révélé une efficacité de la combinaison de 100 % (15). Sur le continent africain, plusieurs études ont confirmé une efficacité de cette combinaison > 95 %. La quinine a été choisie pour le traitement de deuxième intention et pour les enfants de moins de 5 kg. Au cours de cette réunion de consensus, il avait aussi été décidé d'obtenir des données de base sur l'efficacité et la tolérance de la combinaison artéméther-luméfantine.

La nouvelle politique a été mise en place en 2004 avec l'appui financier du Fond mondial. Le prix de la combinaison varie de 0,8 pour les enfants à 2,40 \$ US pour les adultes. Plusieurs actions ont été entreprises par le ministère de la santé, en particulier l'enregistrement du médicament et le contrôle de la mise en place du nouveau traitement dans tous les systèmes de santé, la mise à jour de la politique nationale, la mise en place de matériels pour l'« information éducation et communication » afin de changer les attitudes des consommateurs et des prescripteurs, la formation des personnels de santé dans le secteur public et privé et la consolidation du système d'approvisionnement et de gestion. Par ailleurs, un effort important a été fourni pour le renforcement d'un programme de monitoring et d'évaluation, visant à étudier l'usage rationnel du traitement et de la prescription, la pharmacovigilance, la surveillance de l'efficacité thérapeutique et le déploiement approprié du traitement au niveau communautaire.

Conclusion

L'association fixe artéméther-luméfántrine présente une très grande efficacité sur les trois îles de l'Union des Comores. La tolérance a été bonne et le traitement a été bien accepté par la population. Cependant, la surveillance de l'efficacité de cette association doit se poursuivre. Pour la meilleure prise en charge des cas du paludisme et étant donné le coût d'un traitement, il serait toujours souhaitable de pratiquer l'examen biologique pour confirmer la présence des parasites au lieu de baser la politique sur le traitement présomptif de la fièvre. Cette pratique permettrait d'exclure les autres maladies et surtout de ne pas traiter inutilement certains patients et de conserver plus longtemps l'efficacité de la nouvelle politique du traitement.

Remerciements

Nous remercions les autorités sanitaires et administratives, tout le personnel de santé des trois îles qu'il est impossible de nommer individuellement, ainsi que tous les malades et les parents pour leurs efforts pour mener à bien ces études. Nous remercions également les D^r RASON Marie Ange et Olivier DOMARLE, Institut Pasteur de Madagascar pour leur assistance technique.

Références bibliographiques

1. ARIEY F, CHALVET W, HOMMEL D, PENEAU C, HULIN A *et al.* – *Plasmodium falciparum* parasites in French Guiana: limited genetic diversity and high selfing rate. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, **61**, 978-985.
2. ARIEY F, RANDRIANARIVELOJOSIA M, DUCHEMIN JB, RAKOTONDARAMARINA D, OULEDI A *et al.* – Mapping of a *Plasmodium falciparum* pfcrt K76T mutation: a useful strategy for controlling chloroquine resistance in Madagascar. *J Infect Dis*, 2002, **5**, SupplG7.
3. BLANCHY S & BENTHEIN F – Chimiosensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* en République Fédérale Islamique des Comores. *Bull Soc Pathol Exot*, 1989, **82**, 493-502.
4. BLANCHY S, JULVEZ J, & MOUCHET J – Stratification épidémiologique du paludisme dans l'archipel des Comores. *Bull Soc Pathol Exot*, 1999, **92**, 177-184.
5. EICHENLAUB B & POHLE HD – Ein Fall von Falciparum-malaria mit Chloroquin-resistenz (R1) von den ostafrikanischen Komoren-inseln. *Infection*, 1980, **8**, 90-92.
6. FEILLET N, AGNAMEY P, BRASSEUR P & DRUILHE P – Résistance *in vivo* à la chloroquine de *Plasmodium falciparum* à Anjouan (Comores). *Bull Soc Pathol Exot*, 1993, **86**, 48-51.
7. KITUA AY – Antimalarial drug policy: making systematic change. *Lancet*, 1999, 354 Suppl:SIV32.
8. LE BRAS J, SIMON F, RAMANAMIRIJA JA, CALMEL MB, HATIN I *et al.* – Sensibilité de *Plasmodium falciparum* aux quinolones et stratégies thérapeutiques : comparaison de la situation en Afrique et à Madagascar entre 1983 et 1986. *Bull Soc Pathol Exot*, 1987, **80**, 477-489.
9. ORG MOND SANTÉ – Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée. Document OMS/MAL/96.1077, Genève, 1996.
10. ORG MOND SANTÉ – Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques. Rapport d'une consultation technique de l'OMS. Document OMS/CDS/RBM/2001.35, Genève, 2001.
11. ORG MOND SANTÉ – Évaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques pour le traitement à *P. falciparum* non compliqué. Document OMS/RBM/HTM/2003.50, Genève, 2003.
12. ORG MOND SANTÉ – Susceptibility of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs. Report on global monitoring 1996-2004. Document WHO/HTM/MAL/2005.1103, Genève, 2005.
13. OULEDI A – Épidémiologie et contrôle du paludisme en République Fédérale Islamique des Comores. *Cahiers santé*, 1995, **5**, 368-370.
14. RANDRIANARIVELOJOSIA M, RAHERINJAFY RH, MIGLIANI R, MERCEREAU-PIUJALON O, ARIEY F *et al.* – *Plasmodium falciparum* resistant to chloroquine and to pyrimethamine in Comoros. *Parasite* 2004, **11**, 419-423.
15. TALL A, RAHARIMALALA LA, LEPERE JF, RECEVEUR MC, BAUR F *et al.* – Efficacy of artemether-lumefantrine treatment in patients with acute uncomplicated falciparum malaria in Mayotte, a French collectivity of Comoros archipelago. *Parasite*, 2004, **11**, 325-328.