

## COMPARAISON DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE ET DE LA TOLERANCE DES COMBINAISONS ARTEMETHER-LUMEFANTRINE ET ARTESUNATE-AMODIAQUINE AU NIGER. Comparison of the efficacy and safety of artemether-lumefantrine with artesunate-amodiaquine in Niger

IBRAHIM Maman Laminou.<sup>1</sup>, SADOU Fatouma.<sup>4</sup>, DAOU Maman.<sup>3</sup>, HALIMA Boubacar Mainassara.<sup>1</sup>, ABANI Maazou.<sup>2</sup>, HALIMA Zamanka.<sup>1</sup>, IBRAHIM Arzika.<sup>1</sup>, MAHAMADOU Boubacar.<sup>1</sup>, ERIC Adehossi.<sup>4</sup>.

**Adresse des auteurs :** (1) Centre de Recherche Médicale et Sanitaire. Niamey-Niger. BP : 10.887 ; (2) Programme Nationale de Lutte contre le Paludisme. Niger. BP: 10.514 ; (3) Hôpital National de Niamey. BP : 238. Niamey- Niger ; (4) Faculté des Sciences de la Santé. UAM. BP : 10.896. Niamey-Niger

**Auteur correspondant :** IBRAHIM Maman Laminou : Centre de Recherche Médicale et Sanitaire. Niamey-Niger. Chef d'Unité Parasitologie. BP : 10.887. E-mail : [lamine@cermes.org](mailto:lamine@cermes.org)

**Co auteurs :** SADOU Fatouma : Faculté des Sciences de la Santé. UAM. BP: 10896. Niamey-Niger. E mail : [dfatou82@gmail.com](mailto:dfatou82@gmail.com); DAOU Maman : Hôpital National de Niamey. BP: 238. Niamey- Niger. E-mail : [daoumo@yahoo.fr](mailto:daoumo@yahoo.fr); HALIMA Boubacar Mainassara : Centre de Recherche Médicale et Sanitaire. Niamey-Niger. BP : 10.887. E-mail : [halima@cermes.org](mailto:halima@cermes.org); ABANI Maazou : Programme Nationale de Lutte contre le Paludisme. Niger. BP: 10514. E-mail : [abanimah@yahoo.fr](mailto:abanimah@yahoo.fr); HALIMA Zamanka : Centre de Recherche Médicale et Sanitaire. Niamey-Niger. BP: 10.887. E-mail: [halimaiz@cermes.org](mailto:halimaiz@cermes.org); IBRAHIM Arzika : Centre de Recherche Médicale et Sanitaire. Niamey-Niger. BP: 10.887. E-mail : [iarzika@cermes.org](mailto:iarzika@cermes.org); MAHAMADOU Boubacar : Centre de Recherche Médicale et Sanitaire. Niamey-Niger. BP: 10.887. E-mail : [boubarcas@yahoo.fr](mailto:boubarcas@yahoo.fr); ERIC Adehossi : Faculté des Sciences de la Santé. UAM. BP: 10896. Niamey-Niger. E-mail : [eadehossi@yahoo.fr](mailto:eadehossi@yahoo.fr)

### RESUME

Le paludisme est un problème majeur de santé publique au Niger. Le Fonds Mondial de la lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme a lancé en 2011 une initiative appelée « Affordable Medicines Facility - Malaria » ou AMFm qui vise à rendre les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) plus disponibles, plus accessibles et de lutter contre la résistance à l'artémisinine. C'est dans ce contexte que nous avons mené une étude comparative, randomisée, à deux bras ouverts de l'efficacité thérapeutique des associations artémether-luméfanztrine (AL) et artésunate-amodiaquine (AM) au niveau du site sentinelle de Gaya.

L'objectif de l'étude est d'évaluer puis de comparer l'efficacité et la tolérance de ces deux CTA. La méthode utilisée est le protocole OMS/2003 avec le suivi de 28 jours.

370 patients fébriles ont été examinés. 159 patients ont été inclus dont 79 (49.4%) pour le bras AL et 80 (50.3%) pour le bras AM. La réponse clinique et parasitologique adéquate est respectivement de 94.8% pour AL et 97.1% AM. Il n'y a pas de différence statistiquement significative d'efficacité entre les deux molécules ( $P=0.4$ ). Il n'y a pas aussi de différence statistiquement significative d'effet secondaire entre les deux molécules ( $P=0.18$ ). AL et AM sont d'efficacité et de tolérance comparables. **Mots clés :** Résistance, *P.falciparum*, Artémether luméfanztrine, Artésunate amodiaquine et Niger.

### SUMMARY

Malaria is a major public health problem in Niger. The Global Fund to fight AIDS, Tuberculosis, and Malaria launched the initiative entitled "Affordable Medicines Facility - malaria" or AMFm which aims to make artemisinin-based combination therapies (ACT) more available, more accessible and to eliminate the development of artemisinin resistance. It is in this context that we have conducted a randomized comparative double open-arm study of the efficacy and safety of artemether-lumefantrine (AL) and artesunate-amodiaquine (AM) at Gaya.

The objective of the study is to evaluate and then to compare the efficacies and safety of these two combinations. The study was modeled with the WHO 2003, 28 days protocol.

370 febrile patients were examined. 159 patients were included, which 79 (49.4%) were put in the AL arm and 81 (50.6%) were placed in the AM arm. The adequate clinical and parasitological response was 94.8% and 97.1% respectively for AL and AM. There was no statistical significant difference in efficacy between the two therapies ( $P=0.4$ ). This difference in adverse effects was not statistically significant ( $P=0.18$ ). Artemether-lumefantrine and artesunate-amodiaquine are two combinations with comparable efficacies and safety. **Key words:** Resistance, *P.falciparum*, Artemether Lumefantrine, Artesunate Amodiaquine, and Niger.

**INTRODUCTION** Le paludisme est un problème majeur de santé publique dans le monde. Le rapport OMS/2011 sur le paludisme dans le monde

fait état de 216.000.000 cas et de 655.000 décès [1]. Malgré, une réduction de la mortalité palustre mondiale de 25% par rapport à l'année 2.000, le paludisme demeure une pathologie préoccupante dans les pays

subsahariens. Au Niger, le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNL) a enregistré 3.157.482 cas et 2.802 décès. L'incidence de la maladie est de 2.500 cas/100.000 habitants.

La prise en charge des cas de paludisme est basée sur le principe d'un diagnostic précoce et une prise en charge rapide par des médicaments efficaces. L'OMS recommande les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) pour traiter le paludisme simple [2]. Les CTA sont actuellement les molécules les plus efficaces pour traiter le paludisme [3]. Toutefois, l'utilisation des CTA est menacée par l'émergence de la résistance à l'artémisinine à la frontière du Cambodge et du Myanmar [4]. L'organisation mondiale de la santé a d'ailleurs lancé, un plan global pour prévenir et endiguer la résistance à l'artémisinine (i) en arrêtant la monothérapie, (ii) en améliorant l'accès aux tests de diagnostic puis à un traitement rationnel par les CTA, (iii) en favorisant l'accès et la mobilisation des ressources et enfin (iv) en investissant dans la recherche sur les résistances à l'artémisinine [5].

La dernière étude d'efficacité thérapeutique réalisée au Niger, révèle une réponse clinique et parasitologique adéquate de 92% à l'artémether-luméfantine [6]. Au Niger, l'utilisation des CTA est confrontée à leur accessibilité (Coût élevé) et leur disponibilité (Rupture de stocks). En effet, les CTA coûtent vingt fois plus cher qu'une monothérapie. Les ruptures de stocks des CTA sont aussi fréquentes dans les centres de santé intégrés. Le Fonds Mondial de la lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme a lancé une initiative appelée « Affordable Medicines Facility-Malaria ou AMFm » dont l'objectif est de rendre les CTA plus accessibles, plus disponibles et de lutter contre la résistance à l'artémisinine en éliminant les monothérapies [7]. Le Niger a bénéficié du financement de la phase I. C'est dans ce contexte que nous avons mené une étude comparative, randomisée, à deux bras ouverts de l'efficacité thérapeutique des associations artémether luméfantine et artésunate amodiaquine au niveau du site sentinelle de Gaya. L'objectif est d'évaluer puis de comparer l'efficacité thérapeutique de ces deux combinaisons à base d'artémisinine subventionnées par le projet AMFm.

## METHODE

C'est une étude comparative, randomisée, à double bras ouverts de l'efficacité thérapeutique de l'artémether luméfantine et de l'artésunate-amodiaquine dans le traitement de paludisme simple à *P.falciparum*. Le protocole utilisé est celui de l'OMS/2003 avec un suivi de 28 jours [8]. Les marqueurs *msp1* avec les familles alléliques K1, MAD20, RO33

et *msp2* avec les familles 3D7, FC27 ont été utilisés pour distinguer les réinfestations des échecs.

1. **Site d'étude :** L'étude a été conduite au niveau du centre de santé intégré de Gaya II. C'est un site sentinelle du Programme National de Lutte contre le Paludisme. Gaya est situé dans la partie sud-est du Niger à 275 km de la capitale Niamey (figure 1). Le paludisme est hyper endémique avec une recrudescence entre le mois de juin et d'octobre. *Anopheles gambiae* s.l est le principal vecteur. Ses coordonnées géo référencées sont : 11°53'00 de latitude Nord et 3°26'40 de longitude Est. Il couvre une superficie de 4.044 Km<sup>2</sup> sur une altitude 150 à 200 m. La population est de 339.418 habitants.
2. **Population d'étude et échantillonnage :** L'étude a porté sur des patients atteints de paludisme simple à *P.falciparum*, âgés de 3 mois à 15 ans, qui venaient en consultation au centre de santé intégré de Gaya II. Tous les patients ont fait l'objet d'une demande de consentement éclairé. L'échantillonnage était de 150 patients, 75 pour le bras AL et 75 pour le bras AM.
3. **Traitements et suivi des patients :** Deux grilles de randomisation ont été réalisées grâce à l'épitable d'EPI INFO. Une grille pour le médicament AL et une autre pour AM. Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude sont ceux du protocole OMS/2003 [8]. Les numéros ont été attribués à tous les patients qui répondent aux critères de recrutement. Les patients ont ensuite fait l'objet d'un examen clinique complet. Toutes les doses de médicament ont été administrées sous observation directe du médecin. Les patients étaient restés en observation pendant 30 minutes après l'administration du médicament, afin de surveiller d'éventuelles réactions secondaires. Le COARTEM® fut administré à la dose de 4 mg d'artémether et 24 mg de luméfantine par Kg de poids corporel pendant trois jours. L'ASAQ Winthrop® fut administré à la dose de 4 mg d'artésunate et 10 mg d'amodiaquine par Kg de poids corporel, pendant trois jours. Le calendrier de suivi a prévu une évaluation clinique et un examen biologique aux jours 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21 et 28. Les deux molécules étaient fournies par l'Office National des Produits Pharmaceutiques et Chimiques du Niger (ONPPC). Tout patient présentant des signes de paludisme grave était référé à l'hôpital de district. Si un patient répond à l'un des critères d'échec thérapeutique, il reçoit un traitement de secours à base de quinine à la dose de 24 mg/Kg/Jour pendant 7 jours.
4. **Examens biologiques :** Une goutte épaisse et un frottis sanguin furent confectionnés à J0 afin de confirmer l'inclusion du patient. Ils ont également été faits aux jours 2, 3, 7, 14, 21 et

28 ainsi que lors d'un échec éventuel. L'étiquette des prélèvements porte le numéro d'étude, le jour du suivi et la date du prélèvement. Les gouttes épaisses et les frottis minces furent colorés au Giemsa et lues au microscope au grossissement x100 pour identifier les espèces plasmodiales, la densité parasitaire et la gamétocytémie. Six gouttes de sang sont recueillies sur du sérobuvard à J0 et le jour de l'échec thérapeutique.

- Définition et classification des réponses au traitement :** La classification des patients est celle du protocole OMS/2003 [8]. Tous les patients ont été classés dans l'une des catégories suivantes: échec thérapeutique précoce (ETP), échec clinique tardif (ECT), échec parasitologique tardif (EPT) ou réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA). Les patients exclus de l'étude étaient de quatre types : les perdus de vue (PDV), les violations de protocoles (VP), les retraits volontaires (RV) et les retraits involontaires (RI).
- Réaction de polymérisation en chaîne ou PCR :** Les sérobuvars confectionnés étaient destinés à la PCR pour distinguer les recrudescences des nouvelles infections. Une PCR nichée avait permis d'amplifier les gènes *msp1* et *msp2* et les familles alléliques K1, RO33, MAD20 de *msp1* et FC27, 3D7 de *msp2* conformément au protocole décrit par Konaté L. [9].
- Evaluation de l'innocuité du traitement :** Toutes les manifestations indésirables ont été notées dans le dossier individuel du patient. On avait évalué l'innocuité en enregistrant la nature et l'incidence des manifestations indésirables. Une manifestation indésirable est définie comme tout signe, symptôme, syndrome ou maladie imprévue, défavorable qui apparaît avec l'utilisation d'un médicament, qu'il soit ou non lié à ce médicament.
- Analyse des données :** Toutes les données ont été saisies dans un fichier Excel type, offert par l'OMS. Le logiciel EPI INFO 2010 version 3.5.2 fut utilisé pour traiter et analyser des données. La méthode d'analyse « Per Protocol » fut utilisée. Le test statistique de khi deux a été utilisé pour comparer les différentes proportions.

## RESULTATS

- Echantillonnage et caractéristiques populationnelles :** 370 patients ont été examinés au cours de l'étude. 159 (43%) patients répondent aux critères d'inclusion de l'étude dont 79 (49.6%) patients pour le bras AL et 80 (50.3%) patients pour le bras AM. Les caractéristiques d'échantillonnage sont résumées dans le tableau I. Les deux bras de l'étude sont relativement homogènes et comparables. Nous n'avons pas trouvé de

gamétocytes chez les patients inclus dans l'étude.

211 (57%) patients n'étaient pas inclus car ne répondant pas aux critères d'inclusion de l'étude. Les raisons sont nombreuses dont les plus importantes sont les pathologies fébriles (27.5%), l'éloignement par rapport à la zone d'étude (14.7%), l'automédication (6.2%), la bronchite (5.7%), la rhinopharyngite (4.7%), la pneumonie (2.8%), bronchopneumonie (2.8%), la malnutrition (2.4%), le paludisme grave (1.9%), dysenterie (1.9%) et la cystite (1.9%).

- Réponse au traitement et clairance parasitaire :** La clairance parasitaire et la température sont utilisées pour apprécier la réponse au traitement des deux médicaments. Le **tableau II** résume les variations de la température axillaire moyenne et de la densité parasitaire moyenne pendant les quatre premiers jours du traitement. A J2, la température axillaire de tous les patients est redevenue normale.
- Tolérance au traitement :** Cinq patients sur les 159 traités (3.1%) ont manifesté des effets indésirables dont un sur le bras AL et quatre effets secondaires sur le bras AM. La proportion des effets secondaires était respectivement de 1.3% pour l'artémether luméfantrine et 5.1% l'artésunate amodiaquine. Il n'y a pas de différence significative d'effets secondaires entre les deux molécules ( $P=0.18$ ). 60% des effets secondaires étaient représentés par le prurit, 20% par les vomissements et 20% par les douleurs abdominales. Si l'intolérance au traitement se manifestait exclusivement par du prurit (100%) lors de la prise de AL, elle se manifestait par des vomissements (25%), des douleurs abdominales (25%) et du prurit (50%) lors de la prise de AM. Toutefois, la différence de la nature des effets secondaires n'était pas significative ( $P=0.6$ ).
- Exclus de l'étude :** Les retraits de l'étude sont constitués par les perdus de vue, les retraits volontaires, les retraits involontaires et les violations de protocole. 31 (19.5%) patients ont été retirés de l'étude dont 21 (26.6%) pour le bras AL et 10 (12.5%) pour le bras AM. 11 (6.9%) patients ont été perdus de vue dont 5 (6.3%) pour le bras AL et 6 (7.5%) pour le bras AM. 2 (1.3%) patients ont été volontairement retirés de l'étude dont 1 (1.3%) pour le bras AL et 1 (1.3%) du bras AM. 14 (8.8%) patients ont été involontairement retirés de l'étude dont 11 (13.9%) pour le bras AL et 3 (3.8%) du bras AM. 4 (2.5%) patients ont été retirés de l'étude pour violation de protocole et sont tous du bras AL (5.1%). Il n'y a une différence significative de retraits entre les deux bras de l'étude de l'étude ( $P=0.02$ ).
- Réponse au traitement**

5.1. **Réponse avant correction PCR :** Une analyse « per protocole » fut utilisée pour calculer les réponses aux traitements. La réponse clinique et parasitologique adéquate avant correction (PCR) était de 79.7% pour l'artémether luméfantrine et 95.8% pour l'artésunate amodiaquine.

Les taux d'échecs cumulés avant correction (PCR) étaient respectivement de 20.3% pour l'artémether luméfantrine et 4.2% pour l'artésunate amodiaquine. La proportion d'échec thérapeutique précoce (ETP) était de 1.4% pour AL et 0% pour AM. Celle de l'échec clinique tardif (ECT) était de 5.8% pour le bras AL et 0% pour le bras AM. Le taux d'échec parasitologique tardif (EPT) était de 13% pour le bras AL et 4.2% pour le bras AM. Il y a une différence d'efficacité thérapeutique entre les deux molécules avant la correction ( $p=0.02$ ). AM donne une meilleure réponse au traitement.

5.2. **Réponse après correction PCR :** Après correction, la réponse clinique et parasitologique adéquate était de 94.8% pour AL et 97.1% pour AM. Il n'y a pas de différence d'efficacité thérapeutique entre les deux molécules ( $p=0.4$ ). La **figure II** récapitule ci-dessous montre la réponse aux traitements après correction des données.

## DISCUSSION

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée, à deux bras ouverts pour comparer l'efficacité thérapeutique et l'innocuité des associations artémether luméfantrine et artésunate amodiaquine dans la prise en charge du paludisme simple à *P.falciparum* au niveau du site sentinelle de Gaya-Niger. Les deux bras de l'étude sont homogènes et comparables. Ces deux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine sont inscrites sur la liste des médicaments de la politique nationale de prise en charge du paludisme au Niger. Elles sont aussi subventionnées par le projet AMFm du fond mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme.

Cette étude montre qu'elles sont très efficaces pour le traitement du paludisme. En effet, la réponse clinique et parasitologique de l'artémether luméfantrine est de 94.8% contre 97.1% pour l'artésunate amodiaquine. Il n'y a pas de différence statistiquement significative d'efficacité thérapeutique entre les deux médicaments ( $p=0.4$ ). La clairance parasitaire montre que les densités parasitaires moyennes passent de 58.394 P/ul à 85 P/ul pour AL et de 55.714 P/ul à 156 P/ul pour AM en 48 heures. La fièvre, utilisée comme un indicateur de rémission clinique montre que les températures axillaires moyennes passent de 39.1°C à 37.3°C pour AL et de 39.°C à 36.8°C pour AM en 24h. Une étude comparable menée par Pareck A. et al. en Inde donne une

moyenne de clairance parasitaire en 25.4h  $\pm 14.8$  pour AL et en 24h  $\pm 13.3$  pour AM. Le temps moyen de la clairance thermique est de 17.3 h  $\pm 12.3$  pour le bras AL et 17.2 h  $\pm 12$  pour le bras AM [10]. Une étude multicentrique évaluant l'efficacité de l'artésunate amodiaquine versus artémether luméfantrine au Sénégal, en Côte d'Ivoire et au Cameroun donne 94.8% de réponse clinique et parasitologique pour le groupe AL et 97.6% pour le groupe AM [11]. Plusieurs études ont montré la non infériorité de AM par rapport à AL dans la prise en charge du paludisme simple à *P.falciparum* dont celle de Babacar Faye et al. au Sénégal [12], de Jean-Louis Ndiaye lors d'une étude multicentrique au Mali, à Madagascar et au Cameroun [13] et celle de Erasmus Kamugisha en Tanzanie [14]. Les effets secondaires observés lors du traitement avec AL sont exclusivement du prurit. Par contre, AM présente une plus grande diversité d'effets secondaires tels le vomissement et les douleurs abdominales. Sur le plan biologique, d'autres effets secondaires ont été observés, comme l'anémie [10] et l'allongement de l'intervalle QTL [11]. Les associations AL et AM sont tolérées par les patients.

## CONCLUSION

L'artémether luméfantrine et l'artésunate amodiaquine sont deux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine d'efficacité comparables. Il n'a y a pas de différence statistiquement significative d'efficacité entre les deux combinaisons. Elles sont aussi tolérées par les patients, Toutefois, la prescription de l'artésunate amodiaquine exige une surveillance médicale du fait des nombreux effets secondaires observés.

**Conflits d'intérêt:** Les auteurs déclarent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêt pour cette étude.

**Remerciements :** Nous remercions le fond mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme pour avoir financé cette étude et Dr. Odile Ouwé Missi Oukem, directrice du CERMES pour avoir lu et corrigé le manuscrit.

## REFERENCES

1. OMS. World Malaria Report. 2011. OMS Genève.185p.  
[http://www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2011/fr/index.html](http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/fr/index.html)
2. OMS. Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques : 2001.35.  
[http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO\\_CD\\_S\\_RBM\\_2001.35\\_free.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CD_S_RBM_2001.35_free.pdf)
3. Fairhurst RM, Nayyar GM, Breman JG, Hallett R, Vennerstrom JL, Duong S, Ringwald P et al., Artemisinin-Resistant Malaria: Research Challenges, Opportunities, and Public Health Implications. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 87(2):231-241.

4. Aung P., Standwell N., Kasia S., Elizabeth A. , Shalini N., Rose M. et al. Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study. *The Lancet*, 2012. Volume 379, Issue 9830, Pages 1960 - 1966,
5. OMS: Global plan for artemisinin resistance containment. [http://www.who.int/malaria/publications/atoz/artemisinin\\_resistance\\_containment\\_2011.pdf](http://www.who.int/malaria/publications/atoz/artemisinin_resistance_containment_2011.pdf)
6. Salissou A., Halima B.M., Abani M., Eric A., Daou M., Boureima S., Maimouna H., Ibrahim M.L. Efficacité et tolérance du COARTEM® dans la prise en charge du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* au Niger. *J. Rech. Sci. Univ. Lomé*, 2012. 14(1) : 79-84
7. Fandeur T. et Abani M. Associations à base d'artémisinine subventionnées pour l'Afrique. *Médecine et maladies infectieuses*.2010, vol. 40, n°11, pp. 611-616
8. OMS : Evaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué. 2003.50. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/who\\_hrm\\_rbm\\_2003.50\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/who_hrm_rbm_2003.50_fre.pdf)
9. Konaté. L., Zwetyenga. J., Rogier.C., Bischoff .E., Fontenille;D., Tall.A., Spiiegel.A., Trape.J-F & Mercereau-Puijalon.O. Variation of *Plasmodium falciparum* msp1 block 2 and msp2 alleles prevalence and of infections complexity in two neighbouring Senegalese villages with different transmission conditions. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*.1999. 95: Supplement S1/21-S1/28.
10. Anil P., Nitin C., Vipul S., Jitendra L., Partha S.K.: Comparative evaluation of efficacy and safety of artesunate-lumefantrine vs. artemether-lumefantrine fixed-dose combination in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Tropical Medicine and International Health*. 2013. volume 18 no 5 pp 578-587
11. Jean-Louis A N., Babacar F., Ali G., Roger T., Daouda N. and al. Repeated treatment of recurrent uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal with fixed-dose artesunate plus amodiaquine versus fixed-dose artemether plus lumefantrine: a randomized, open-label trial. *Malaria Journal* 2011, 10:237.
12. Babacar F., Thomas K., Christiane P., Kiki-B., Roger C., Roger T., Thérèse N. et al. Multicentre study evaluating the non-inferiority of the new paediatric formulation of artesunate/ amodiaquine versus artemether/lumefantrine for the management of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in children in Cameroon, Ivory Coast and Senegal. *Malaria Journal* 2012, 11:433.
13. Jean-Louis A N., Babacar F., Ali G., Roger T., Daouda N. et al. Repeated treatment of recurrent uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal with fixed-dose artesunate plus amodiaquine versus fixed-dose artemether plus lumefantrine: a randomized, open-label trial. *Malaria Journal* 2011, 10:237
14. Erasmus K., Sun J., Mercy M., Johanness K. and Gilbert K. Efficacy of artemether-lumefantrine in treatment of malaria among under-fives and prevalence of drug resistance markers in Igombe-Mwanza, north-western Tanzania. *Malaria Journal* 2012, 11:58



Figure I : Localisation géographique de Gaya.

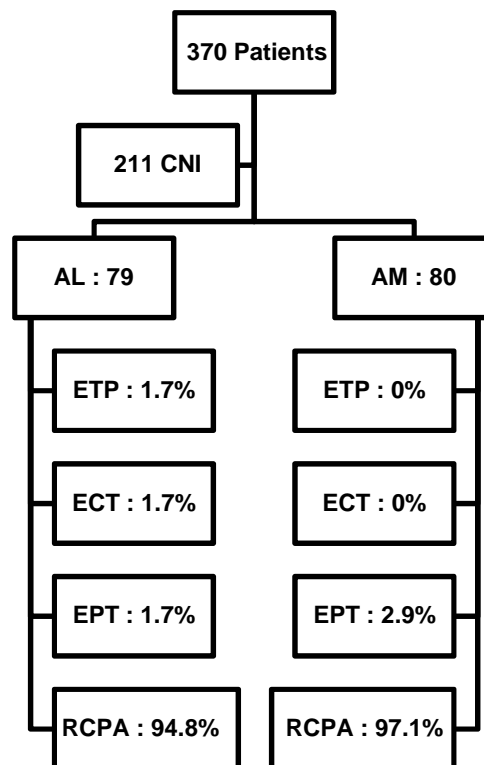


Figure II : Réponse au traitement des deux molécules

Tableau I : Caractéristiques d'échantillonnage

Caractéristiques	Deux Bras (N=159)	Bras AL (N= 79)	Bras AM (N= 80)
Age moyen (mois)	57.3	51.1	63.3
Intervalle de confiance	3-168	3-168	8-168
Poids moyen (Kg)	16.09	15.2	17
Intervalle de confiance	6.1- 44.3	6.1-44.3	7-42.9
Sexe ratio (G/F)	1.12	1.32	0.9
Densité Parasitaire moy. (P/ $\mu$ l)	57.046	58.394	55.714
Intervalle de confiance	1.520-200.000	1.520-200.000	1.680-200.000
Gamétocyte (%)	0	0	0

Tableau II : Variation de la température axillaire et de la densité parasitaire

Température (°C)	J0	J1	J2	J3
AL	39.1	37.3	36.6	36.7
AM	39.1	36.8	36.5	36.5
Densité Parasitaire (P/ $\mu$ l)				
AL	58.394	10.747	85	130
AM	55.714	4.410	156	16