

Comparaison de deux traitements du paludisme non compliqué, artéméther-luméfántrine et dihydroartémisinine-pipéraqúine: un essai randomisé d'orientation de la politique sanitaire en Ouganda

Adoke Yeka¹, Grant Dorsey², Moses R. Kanya³, Ambrose Talisuna⁴, Myers Lugenwa⁴, John Bosco Rwakimari⁴, Sarah G. Staedke⁵, Philip J. Rosenthal², Fred Wabwire-Mangen⁶, Hasifa Bukirwa¹

1 Uganda Malaria Surveillance Project, Kampala, Uganda, **2** Department of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California, United States of America, **3** Makerere University Medical School, Kampala, Uganda, **4** Ministry of Health, Kampala, Uganda, **5** London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom, **6** School of Public Health, Makerere University, Kampala, Uganda

Résumé

Situation: L'Ouganda a récemment adopté l'artéméther-luméfántrine (AL) comme traitement de première intention du paludisme non compliqué. Toutefois, AL présente plusieurs limitations dont l'administration bi-journalière, la recommandation d'une alimentation riche en graisse, et, dans les zones de transmission importante, un risque élevé de réinfection peu de temps après le traitement. La combinaison dihydroartémisinine-pipéraqúine (DP) représente une nouvelle alternative basée sur l'artémisinine, elle ne nécessite qu'une dose journalière avec un effet prophylactique post-traitement de longue durée. Nous avons comparé l'efficacité et la sécurité de l'AL à celles de DP dans la zone de Kanungu, une région où la transmission de la malaria est modérée.

Méthodologies/ Résultats principaux: Des patients âgés de 6 mois à 10 ans souffrant de paludisme non compliqué à falciparum ont été randomisés pour le traitement et suivis pendant 42 jours. Afin de distinguer les nouvelles infections, un génotypage a été utilisé. Sur les 414 patients recrutés, 408 ont terminé l'expérience. Comparés aux patients traités avec l'artéméther-luméfántrine, les patients traités avec la dihydroartémisinine-pipéraqúine présentaient un risque significativement plus faible de parasitémie (33,2% contre 12,2%, différence de risque = 20,9%, CI 13,0-28,8%), mais pas de différence statistiquement significative pour le risque d'échec du traitement provoqué par une réinfection (5,8% contre 2,0%; différence de risque = 3,8%, CI 95% 20,2-7,8%). Les patients traités avec la combinaison dihydroartémisinine-pipéraqúine présentaient un risque moindre de gamétocytémie post-traitement (4,2% contre 10,6%, $p = 0,01$). Les deux médicaments se sont montrés sûrs et bien tolérés.

Conclusions/Signification: DP s'est montré très efficace et préférable à AL, d'un point de vue opérationnel, grâce à son dosage journalier et moins exigeant pour le patient. La combinaison dihydroartémisinine-pipéraqúine devrait être considérée comme une alternative dans la politique sanitaire de traitement antipaludique en Ouganda.

Enregistrement de l'essai: Controlled-Trials.com ISRCTN 75606663

Références: Yeka A, Dorsey G, Kanya MR, Talisuna A, Lugenwa M, et al. (2008) Artemether-Lumefantrine versus Dihydroartemisinin-Piperazine for Treating Uncomplicated Malaria: A Randomized Trial to Guide Policy in Uganda. PLoS ONE 3(6): e2390. doi:10.1371/journal.pone.0002390

Editeur: Colin J. Sutherland, London School of Hygiene & Tropical Medicine, United Kingdom Received January 25, 2008; Accepted April 14, 2008; Published June 11, 2008

Financement: Ces recherches ont obtenu le soutien financier du CDC (Center for Disease Control) sous le numéro d'agrément de coopération N° U50/CCU9251 22-01 et de la part du département pour le développement international (DFID). La dihydroartémisinine-pipéraqúine utilisée pour l'étude a été fournie gracieusement par Holleypharm, China. L'artéméther-luméfántrine utilisée pour l'étude a été fournie gracieusement par le Ministère de la Santé d'Ouganda. Ces organismes n'ont pas participé à la conception, la collecte des données, l'interprétation des données de l'étude, ni à la rédaction de cette publication et n'ont pas participé à la décision de soumission de cet article. La source de financement n'a pas d'implication dans les travaux des auteurs.

Conflits d'intérêts: Les auteurs ont déclaré qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêts.

Introduction

Avec l'émergence généralisée de la résistance à la chloroquine (CQ) et à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP), la plupart des pays africains ont adopté des thérapies combinées basées sur l'artémisinine (ACT, pour artemisin-based combination therapy) comme traitement de première intention du paludisme non compliqué. Bien que plusieurs types de combinaisons ACT existent, deux seulement ont été largement incorporées dans les politiques sanitaires africaines: l'artésunate-amodiaquine (AS/AQ) et l'artéméther-luméfántrine (AL), l'une ou l'autre représentant la thérapie recommandée pour le traitement du paludisme non compliqué dans plus d'une douzaine de pays [1]. Au moment où la situation sanitaire exigeait pour de nombreux pays un changement vers les ACT, peu de données comparant l'efficacité des diverses combinaisons étaient disponibles, comme par exemple en Ouganda en 2004, lorsque AL a été choisi pour remplacer la combinaison de CQ/SP. Depuis, plusieurs études effectuées en Afrique de l'Est, y compris en Ouganda, ont montré que la combinaison AL était très efficace et bien tolérée [2,3,4,5,6]. AL a démontré une efficacité supérieure vis-à-vis de AS/AQ dans les 4 études incluant cette comparaison [2,3,4,5]. Toutefois, AL présente plusieurs limitations dont l'administration bi-journalière, la recommandation d'une alimentation riche en graisse, et, dans les zones de transmission importante, un risque élevé de réinfection peu de temps après le traitement [2].

Dihydroartémisinine-pipéraquine (DP) est une combinaison ACT, depuis peu disponible en Afrique. Ce médicament est relativement peu coûteux et possède l'avantage d'une administration journalière unique et d'un effet prophylactique post-traitement long [7]. Les études précédentes faites en Asie, effectuées sur plus de 2 300 patients ont montré que ce médicament était sûr et bien toléré, avec des taux de guérison toujours supérieurs à 95% [7].

Trois études sur le traitement par DP en Afrique ont été publiées pour l'instant. Dans toutes ces études DP a été associé avec une excellente sécurité et une très bonne efficacité, cette combinaison a également montré un risque moindre de récurrence du paludisme par rapport au traitement par AS/AQ [8] et AL [9,10]. L'une de ces études a été réalisée par notre groupe dans une zone de forte transmission en Ouganda [9], une autre dans une zone de transmission saisonnière importante au Burkina Faso [10], et la dernière sur 3 zones situées au Rwanda où les niveaux d'intensité de transmission étaient non déterminés [8]. Des données précédentes de notre groupe ont montré que l'efficacité thérapeutique antipaludéenne pouvait varier suivant le niveau d'intensité de transmission, probablement en raison des différences d'immunité acquise et du risque de réinfection postérieur au traitement. [11].

Contrairement à notre précédente étude réalisée dans une zone de haute intensité de transmission, cette étude a été conduite également en Ouganda, mais dans une zone d'intensité de transmission modérée. Nous comparons l'efficacité et la sécurité de DP avec la thérapie de première intention AL en testant l'hypothèse que le risque de parasitémie récurrente peut différer pour les deux traitements. Nous discutons aussi les implications de politiques sanitaires de ces résultats dans le contexte d'une accumulation de données en faveur des traitements ACT.

Méthodes

Le protocole de cet essai et la liste de contrôle de soutien CONSORT sont disponibles pour information; voir Liste S1 et Protocole S1

Participants

L'étude a été conduite au Centre Sanitaire de Kihhi, dans le district de Kanungu, Ouganda de l'Ouest. Ce district connaît un paludisme méso-endémique récurrent; le taux d'inoculation entomologique se monte à 7 piquées infectées/homme/an [12].

Les patients qui se présentaient au centre sanitaire avec des symptômes évocateurs de paludisme et un dépistage par frottis

sanguin goutte épaisse positif étaient adressés aux médecins de l'étude pour une évaluation plus approfondie. Les patients étaient recrutés dans l'étude si les critères suivants étaient remplis: 1) âge de 6 mois à 10 ans; 2) poids ≥ 5 kg; 3) pyrexie des dernières 24 heures ou température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$; 4) pas d'historique d'effets secondaires graves suite à un traitement médicamenteux; 5) aucune preuve d'une maladie fébrile concomitante; 6) déclaration du consentement éclairé par un parent ou un tuteur; 7) pas de signes de danger ou d'éléments de preuves signalant un paludisme grave; et 8) mono-infection par *P. falciparum* avec une densité parasitaire de 2 000-200 000/ μL de sang. Comme les résultats de laboratoire n'étaient généralement pas disponibles avant le jour suivant, un patient pouvait être exclu de l'étude après la randomisation.

Éthique

Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité d'Éthique du Centre Universitaire de Makerere, par le Conseil Scientifique et Technologique National d'Ouganda et par le Comité sur la Recherche Humaine de San Francisco, Université de Californie. Les parents ou les tuteurs de tous les enfants participants ont fourni une déclaration écrite de consentement avant l'enrôlement des enfants dans l'étude.

Interventions

Une infirmière a administré les médicaments de l'étude conformément aux directives de poids établies pour les fractions de comprimés. Les médicaments ont été administrés oralement de la façon suivante: AL (Coartem, Novartis, comprimés de 20mg artéméther/120mg luméfántrine), administration d'un (5-14 kg), deux (15-24 kg), trois (25-34 kg) ou quatre (≥ 35 kg) comprimés, deux fois par jour pendant 3 jours; DP (Holley Pharm, comprimés de 40mg dihydroartémisinine/320mg pipéraquine), administrés en ciblant une dose totale de 6,4 et 51,2 mg/kg de dihydroartémisinine et de pipéraquine, respectivement, donné en doses quotidiennes de trois parts égales de quart de comprimé coupés au coupe-comprimé. Les participants du groupe DP ont également reçu des comprimés placebo administrés tous les soirs pendant 3 jours afin de simuler le calendrier posologique du groupe AL. Les médicaments de l'étude ont été administrés avec de l'eau et un verre de lait était fourni aux patients après chaque traitement. Les observations ont été faites directement sur le site de l'étude. Le choix a été donné aux participants d'attendre à la clinique pour le traitement de soirée (le déjeuner étant fourni) ou de quitter la clinique et de revenir le soir (le transport étant fourni). Après chaque dose, les enfants ont été examinés pendant 30 minutes, et une nouvelle dose administrée en cas de vomissement. Du paracétamol pour 3 jours a été fourni aux patients pour le traitement des symptômes fébriles. Les enfants présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL ont été traités avec du sulfate ferreux pendant 14 jours et un traitement antihelminthique si nécessaire, conformément aux directives de gestion intégrée des maladies de l'enfance. Les foyers de chaque patient ont reçu, le jour de leur inscription, deux moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (Permanet, Vestergaard Frandsen, Danemark), avec instruction d'utiliser l'une des moustiquaires pour le patient enrôlé dans l'étude.

Les patients ont été invités à revenir pour le suivi du traitement les jours 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35 et 42, et n'importe quel autre jour s'ils se sentaient malades. L'évaluation de suivi comprenait un examen standardisé des antécédents et un examen clinique avec évaluation neurologique chaque jour de suivi. Le sang nécessaire à la goutte épaisse a été obtenu au bout du doigt avec une lancette et déposé sur papier filtre chaque jour de suivi, sauf le jour n°1. La détermination du taux d'hémoglobine a été effectuée le 42ème jour de suivi ou quand un paludisme symptomatique récurrent était diagnostiqué. Si les patients ne revenaient pas pour le suivi, l'examen se faisait au foyer du patient.

De la quinine (10 mg/kg, oralement, trois fois par jours pendant 7 jours) a été administré aux patients en cas d'échec de traitement. Les patients présentant des formes graves de malaria ou des signes alarmants (convulsions, léthargie, incapacité de boire ou d'allaiter, vomissements répétés, incapacité de se tenir debout/assis pour cause de faiblesse) ont bénéficié d'un traitement

de quinine par voie parentérale. Des patients ont été exclus du suivi consécutivement à la prise de médicaments antipaludéens hors des limites de cette étude, suite à la survenue d'événements indésirables graves nécessitant une modification du traitement, suite au retrait de leur consentement ou si le suivi n'était pas effectué correctement (patient non localisé au bout de 24 heures les jours 1-3 ou 48 heures les jours 4-42).

Procédures de laboratoire

Le dépistage initial des frottis sanguins a été effectué par coloration Giemsa 10% pendant 10 minutes. Les frottis sanguins épais et minces ont été colorés avec du Giemsa 2% pendant 30 minutes. La densité parasitaire a été déterminée à partir des frottis de sang épais en comptant le nombre de parasites asexués pour 200 globules blancs ou pour 500 cellules si le comptage est inférieur à moins de 10 parasites pour 200 globules blancs, le taux de globules blancs étant de 8 000/ μ L. Un frottis est considéré comme négatif si aucun parasite n'est observé après examen au microscope avec un champ de grossissement de 100. Nous avons également évalué la présence de gamétocytes sur les frottis épais. Les experts microscopistes ont examiné les frottis sanguins sur couche mince pour détecter la présence d'infections autres que *P. falciparum* en utilisant les caractéristiques connues de différenciation par espèces [13]. Un second microscopiste a examiné toutes les plaques de frottis en aveugle, sans connaître les résultats de la première lecture. Une troisième lecture, également en aveugle a permis de résoudre les examens divergents. La détermination du taux d'hémoglobine a été faite en utilisant un spectrophotomètre portable (HemoCue, Ängelholm, Suède).

Les techniques de génotypage moléculaire ont été utilisées pour distinguer les infections récurrentes des nouvelles infections pour tous les patients en échec clinique tardif (ECT) ou en échec parasitologique tardif (EPT). L'ADN parasitaire a été isolé à partir des échantillons de sang recueillis sur papier filtre au moment du recrutement et le jour de notification de parasitémie récurrent en utilisant une extraction au chelex. Les échantillons appariés ont été génotypés pas à pas en utilisant 4 microsatellites et les gènes *msp-1* et *msp-2* [14]. Une infection récurrente a été définie par la présence d'au moins un allèle apparié par locus; Une nouvelle infection a été définie par la présence d'au moins 1 locus sans allèle apparié.

Objectifs

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité et la sécurité de DP avec le traitement de première intention AL pour une thérapie du paludisme non compliqué à *falciparum*, dans une zone de transmission d'intensité modérée en Ouganda.

Résultats

Les résultats de la thérapie ont été classifiés conformément aux directives 2006 de l'OMS comme échec clinique précoce ou ECP (défini par la présence de signes de danger, un paludisme grave et l'échec d'une réponse à la thérapie les 3 premiers jours), échec clinique tardif ECT (présence de signes de danger, paludisme grave ou fièvre et parasitémie durant la période 4-42 jours), échec parasitologique tardif ou EPT (présence de parasitémie asymptomatique pendant la période 7-42 jours) ou réponse clinique et parasitologique adéquate (absence de parasitémie tout au long du suivi) [15]. Les résultats annexes comprennent la disparition de la fièvre, l'élimination du parasite, les variations du taux d'hémoglobine, la présence de gamétocytes durant le suivi et la survenue d'effets indésirables.

Chaque visite de suivi a permis aux cliniciens de l'étude d'évaluer l'état des patients et de signaler les effets indésirables conformément au cadre défini par l'OMS et les organismes nationaux de santé. Les événements indésirables ont été définis comme des événements médicaux désagréables suivant en cela les directives de la Conférence d'Harmonisation Internationale et les événements indésirables graves ont été définis comme des états du patient entraînant la mort, mettant en jeu le pronostic vital, une hospitalisation urgente, une incapacité persistante ou significative, ou une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter un pronostic grave.

Taille de l'échantillon

Nous avons calculé la taille de l'échantillon pour tester l'hypothèse d'un risque différent de parasitémie récurrente après

42 jours pour les deux groupes traités. Le risque de parasitémie récurrente (non ajustée par génotypage) après 42 jours a été estimé à 50% après le traitement avec AL en se basant sur des données antérieures [2]. En utilisant cette estimation, nous avons calculé que 200 patients (en prenant en compte 10% de perte de suivi) devraient être recrutés pour chaque groupe de traitement pour détecter une différence de risque de 15% entre ces traitements et de différence entre les groupes de traitement avec un risque alpha bilatéral de 5% et une puissance (1- β) de 80%.

Randomisation - Génération de séquence

Une liste de randomisation a été générée par ordinateur par un enquêteur hors site. Les enveloppes scellées, numérotées dans l'ordre et contenant l'affectation des groupes de traitement ont été préparées à partir de la liste de randomisation.

Randomisation - Secret de l'assignation

Les numéros de l'étude et l'assignation de traitement ont été imprimés sur une carte et scellés dans des enveloppes opaques. Les enveloppes opaques scellées contenant le numéro de l'étude et le traitement assigné ont été mises en sécurité dans un meuble fermé et accessible uniquement par l'infirmière de l'étude.

Randomisation - Exécution

Le traitement a été administré par l'infirmière après ouverture de l'enveloppe contenant le numéro de traitement correspondant attribué par le médecin de l'étude.

Traitement en aveugle

Seule l'infirmière responsable connaissait l'attribution des traitements. Le reste du personnel de l'étude, y compris les médecins et le personnel de laboratoire impliqué dans l'évaluation des résultats ne connaissaient pas l'attribution des différents traitements. Les patients n'ont pas été informés de leur traitement, mais la couleur et le goût des deux médicaments ne sont pas identiques (les comprimés DP et sont d'une couleur légèrement bleutée et les comprimés d'AL sont de couleur jaune pâle).

Méthodes statistiques

Les données ont été saisies et vérifiées en utilisant le logiciel Epi-Info version 6.4 et analysées en utilisant le logiciel STATA version 8.0 (STATA Corporation, College Station, TX, USA). L'efficacité et la sécurité des données ont été évaluées par une analyse d'intention de traitement modifiée qui intègre tous les patients ayant rempli les critères de recrutement. Les patients ayant été randomisés pour la thérapie mais qui n'ont pas été recrutés parce que les résultats du laboratoire n'étaient pas disponibles au jour 0 n'ont pas été incorporés dans l'analyse. Les risques d'échec clinique au jour 28 et 42 de suivi (ajustés et non ajustés par génotypage) ont été estimés par la méthode des courbes de survie selon Kaplan-Meier. Les données provenant de patients n'ayant pas achevé le suivi et ceux victimes de nouvelles infections lors de l'ajustement des résultats effectué par génotypage ont été écartées. Les patients en ECT ou EPT par infection due à des espèces non *falciparum* ont été écartés en tant que non-échecs au moment de leur classification en ECT ou EPT. Les comparaisons d'efficacité des traitements ont été faites en utilisant les différences de risque (RD) avec un intervalle de confiance de 95%. Les variables catégorielles ont été comparées par le test du khi carré ou test exact de Fisher et les variables continues ont été comparées en utilisant le test t indépendant. Toutes les valeurs p sont bilatérales sans ajustement pour des essais multiples et ont été considérées statistiquement significatives si $< 0,05$.

Résultats

Flux de patients

Sur 463 patients sélectionnés, 2 ont été exclus en cours de dépistage et 47 ont été exclus après l'assignation des traitements mais avant le recrutement (Figure 1). Les motifs d'exclusion après l'assignation de traitement comprennent les patients victimes d'une infection dont l'agent responsable n'était pas *falciparum* (n=36), ceux dont la densité parasitaire était inférieure à 2000/ μ L (n=4) ou supérieure à 200 000/ μ L (n = 4), et ceux dont le taux d'hémoglobine était inférieur à 5,0g/dL (n=3). Les résultats d'efficacité primaire, ajustés et non ajustés par génotypage se sont révélés disponibles pour 408 (98,6%) et 401 (96,9%) des participants inscrits,

respectivement. Toutes les exclusions post recrutement l'ont été par perte de suivi.

Recrutement

Les sujets de l'étude ont été recrutés entre août 2006 et avril 2007.

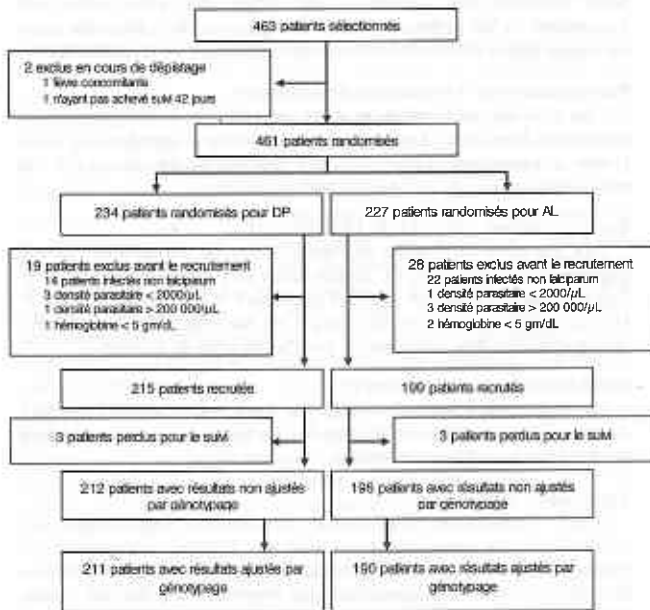


Figure 1. Profil de l'étude comparant les deux différents traitements antipaludéens. AL=artéméthér-luméfántrine; DP=dihydroartémisinine-pipéraqouine.

doi:10.1371/journal.pone.0002390.g001

Données de référence

Les caractéristiques de référence des patients des deux groupes traités dont les résultats du traitement ont été pris en compte ne présentaient aucune différence significative (Tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques de référence des patients recevant soit dihydroartémisinine-pipéraqouine (DP), soit artéméthér-luméfántrine (AL)

Caractéristiques	Groupe de traitement*	
	DP (n=215)	AL (n=199)
Sexe Féminin (%)	114 (53%)	98 (49%)
Âge moyen en années (EIQ)	2 (0,8–2)	2 (1,1–3,5)
Âge inférieur à 5 ans (%)	180 (84%)	166 (83%)
Température moyenne en°C (DS)	38,1 (1,3)	38,2 (1,3)
Densité parasitaire par µL, moyenne géométrique	33 124	35 211
Hémoglobine, moyennes en g/dL (DS)	9,9 (2,1)	9,9 (1,9)
Gamétocytes présents au jour 0 (%)	12 (5,6%)	18 (9,1%)
Utilisation d'antipaludéen dans les deux semaines précédentes (%)	71 (33%)	68 (34%)

doi:10.1371/journal.pone.0002390.t001

Nombre de patients analysés

L'efficacité et la sécurité des données ont été évaluées par une analyse d'intention de traitement modifiée intégrant les 414 patients ayant rempli les critères de recrutement (Tableau 2).

Résultats et estimation

Un participant de l'étude traité avec AL a souffert d'un échec clinique précoce. L'enfant a présenté une convulsion fébrile approximativement huit heures après l'administration de la première dose de traitement. De la quinine par voie intraveineuse et un soutien ont permis à l'enfant de récupérer complètement sans aucunes séquelles au 3ème jour. Les caractéristiques des

échecs cliniques et parasitologiques tardifs sont présentées dans le Tableau 2. La plupart des échecs supposés sont dus à de nouvelles infections, soit par *P. falciparum* soit par des espèces non falciparum. Le risque d'échec du traitement, non corrigé par génotypage, était nettement plus faible pour les participants traités avec DP que pour ceux traités avec AL après 28 jours (3,8% vs 17,3%; RD = 13,6%, IC95% 7,7% - 19,4%) et 42 jours de suivi (12,2% vs 33,2%; RD = 20,9%, IC95% 13,0% - 28,8%) (Tableau 3). La plupart des épisodes de parasitémie récurrente ont été observés après le 28ème jour de suivi dans le groupe traité par AL, et après 35 jours de suivi pour le groupe traité par DP (Figure 2). Après correction par génotypage, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative concernant le risque d'échec clinique après 28 jours de suivi (0,9% vs. 3,2%; RD = 2,2%; IC95% -0,6% - 5,1%); même si le risque d'échec pour le traitement DP s'est montré en général inférieur à celui du traitement AL après 42 jours de suivi, la différence s'est révélée non significative (2,0% vs. 5,8%; RD = 3,8%; IC95% -0,2% - 7,8%), (Tableau 3)

Tableau 2. Résultats des traitements après 42 jours de suivi, suivant les directives de l'OMS.

Résultats du traitement	Groupe de traitement	
	DP (n=215)	AL (n=199)
Perte de suivi (pas de résultat)	3 (1,4%)	3 (1,5%)
Échec clinique précoce (ECP)	0	1 (0,5%)
Échec clinique tardif (ECT)	9(4,2%)	23 (11,6%)
Dû à une nouvelle infection espèces non falciparum	2	5
Dû à une nouvelle infection de <i>P. falciparum</i>	6	14
Dû à une réinfection	1	2
Échec de génotypage	0	2
Échec parasitologique tardif (EPT)	17 (7,9%)	41 (20,6%)
Dû à une nouvelle infection espèces non falciparum	3	14
Dû à une nouvelle infection de <i>P. falciparum</i>	10	16
Dû à une réinfection	3	7
Échec de génotypage	1	4
Réponse clinique et parasitologique adéquate (RPCA)	186 (86,5%)	131 (65,8%)

doi:10.1371/journal.pone.0002390.t002

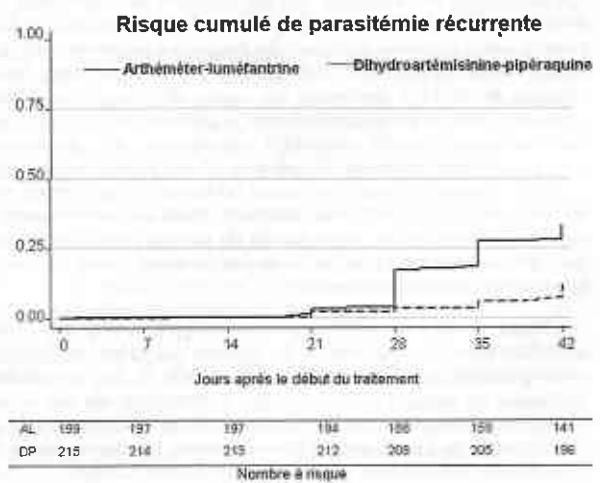


Figure 2. Risque cumulé de parasitémie récurrente, non ajusté par génotypage. AL=artéméthér-luméfántrine; DP=dihydroartémisinine-pipéraqouine.

doi:10.1371/journal.pone.0002390.g002

Tableau 3. Estimations d'efficacité comparée

Catégorie de risque	DP (IC95%)	AL (IC95%)	RD (IC95%)	p
Risque d'échec clinique à J28 non ajusté par génotypage *	3,8% (1,9–7,4%)	17,3% (12,7–23,4%)	13,6% (7,7–19,4%)	<0,0001
Risque d'échec clinique à J28 ajusté par génotypage**	0,9% (0,2–3,7%)	3,2% (1,4–7,0%)	2,2% (-0,6–5,1%)	0,12
Risque d'échec clinique à J42 non ajusté par génotypage *	12,2% (8,5–17,5%)	33,2% (27,0–40,2%)	20,9% (13,0–28,8%)	<0,0001
Risque d'échec clinique à J42 ajusté par génotypage**	2,0% (0,7–5,1%)	5,8% (3,1–10,5%)	3,8% (-0,2–7,8%)	0,06

* Tout ECP, ECT or EPT
 ** Tout ECP and ECT or EPT par réinfection
 doi:10.1371/journal.pone.0002390.t003

Tableau 4. Résultats secondaires

Catégorie	Résultat	Groupe de traitement		p
		DP (n=215)	AL (n=199)	
Clairance de la fièvre*	Fièvre au jour 1	117/213 (55%)	133/197 (68%)	0,01
	Fièvre au jour 2	44/213 (21%)	37/197 (19%)	0,71
	Fièvre au jour 3	22/213 (10%)	22/197 (11%)	0,87
Clairance parasitaire	Parasitémie au jour 2	7/213 (3,3%)	5/197 (2,5%)	0,77
	Parasitémie au jour 3	0	0	-
Apparition de gamétocytes absents le jour t=0	Jours 1–14	4/201 (2,0%)	1/179 (0,6%)	0,38
	Jours 15–28	1/200 (0,5%)	7/178 (3,9%)	0,03
	Jours 29–42	4/194 (2,1%)	13/147 (8,8%)	0,005
Accroissement du taux d'hémoglobine (Hb)**	Augmentation moyenne (ET) en g/dL	1,75 (1,8)	1,66 (2,0)	0,63
Patients avec effets indésirables de toute nature	Toux	164/213 (77%)	150/198 (76%)	0,77
	Rhinite	159/213 (75%)	150/198 (76%)	0,80
	Douleur abdominale	17/74 (23%)	24/63 (38%)	0,05
	Anorexie	47/213 (22%)	49/198 (25%)	0,52
	Vomissement	35/213 (16%)	35/198 (18%)	0,74
	Faiblesse/malaise	28/213 (13%)	27/198 (14%)	0,88
	Diarrhée	26/213 (12%)	23/198 (12%)	0,85
	Démangeaisons	8/213 (4%)	3/198 (1,5%)	0,16
Patients avec effets indésirables graves		5/215 (2,3%)	2/199 (1,0%)	0,45

* Fièvre subjective les 24 heures précédentes ou température $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ** Chgt du taux d'hémoglobine du jour 0 au jour 42 ou le jour de l'échec thérapeutique
doi:10.1371/journal.pone.0002390.t004

La proportion de patients fébriles au jour 1 s'est révélée significativement plus faible dans le groupe traité avec DP (55% vs 68%, $p = 0,01$), puis similaire dans les deux groupes de traitement à partir des deuxième et troisième jours de suivi. Les deux traitements entraînent une clairance rapide de la parasitémie, sans parasites détectés au troisième jour (Tableau 4). L'apparition de gamétocytes absents lors du recrutement s'est révélée significativement plus faible sur les 4 semaines de suivi dans le groupe traité avec DP (Tableau 4). Ce qui peut s'expliquer par des différences de risque de parasitémie récurrente car le risque de développement de gamétocytes post-traitement était significativement plus élevé chez les patients présentant une parasitémie récurrente que chez les patients sans parasitémie récurrente dans les deux traitements AL (34% vs 1%, $p < 0,0001$) et DP (24% vs 2%, $p < 0,0001$).

Événements indésirables

Aucun patient n'a été retiré de l'essai en raison de vomissements nécessitant un changement de traitement. Les événements indésirables, définis globalement comme des manifestations désagréables d'un point de vue médical, ont été assez fréquents. La plupart des événements indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et compatible avec des symptômes paludéens. Toux, rhinite, douleur abdominale, anorexie, faiblesse,

diarrhée et démangeaisons ont été les événements indésirables les plus fréquemment signalés au sein des deux groupes traités (Tableau 4). Ces événements indésirables n'étaient pas significativement différents pour les deux groupes. 7 événements indésirables graves au total ont été signalés pour 7 patients. La répartition des événements indésirables graves n'a pas été significativement différente pour les deux groupes de traitement, à l'exception d'une augmentation proche d'une valeur significative de l'incidence des douleurs abdominales avec AL. Convulsions ($n = 2$), myosite tropicale ($n = 2$), vomissements ($n = 1$), anémie sévère ($n = 1$), et déshydratation secondaire consécutive aux vomissements ($n = 1$) ont été les effets indésirables graves rencontrés. Tous les événements indésirables graves ont été jugés sans rapport avec l'essai. Aucun décès n'est survenu pendant l'essai.

Discussion

Interprétation

Dans cette étude, nous avons comparé localement des combinaisons de médicaments antipaludiques dans un essai randomisé avec des enfants souffrant de paludisme non compliqué, et établi un suivi des patients sur 42 jours. AL

constitue actuellement le traitement de première intention de la malaria en Ouganda.

DP est une nouvelle combinaison thérapeutique enregistrée en Ouganda. Les deux thérapies se sont montrées efficaces dans la clairance initiale de l'infection par *P. falciparum* chez les enfants. Cependant les patients traités par DP ont montré un risque d'échec thérapeutique pour cause de parasitémie récurrente significativement réduit ainsi qu'un moindre risque de parasitémie récurrente provoquée par réémergence.

Le risque d'échec thérapeutique non corrigé par génotypage, qui s'est révélé significativement différent pour les deux traitements, reflète largement une différence de vitesse de réinfection plutôt qu'une réémergence de la maladie. DP offre clairement un effet prophylactique post-traitement supérieur à AL. L'importante réduction du risque de parasitémie récurrente après traitement par DP peut probablement s'expliquer par des différences pharmacocinétiques des médicaments partenaires de l'artémisinine. Pipéraquline, une bisquinoline, a une demi-vie d'élimination estimée entre 2 et 3 semaines [16]; luméfántrine, un alcool aryle, a une demi-vie d'élimination estimée entre 4 et 10 jours [17]. Les performances observées pour DP sont compatibles avec les résultats d'autres études récentes effectuées en Afrique [8,9,10] et avec des études antérieures effectuées en Asie [18,19,20,21], suggérant ainsi que cette combinaison peut être très efficace dans des zones de résistance importante aux autres antipaludéens. Un dosage plus simple, une absorption intestinale plus fiable un moindre coût, un risque moindre de gamétocytémie et une meilleure récupération du taux d'hémoglobine sont les autres avantages offerts par DP par rapport à AL [7]. Notre étude a permis d'établir une comparaison rigoureuse de la sécurité et de la tolérabilité des deux traitements. Même si les événements indésirables ont été définis très largement comme étant tout événement désagréable médicalement, ceux-ci se sont révélés dans l'ensemble assez rares et d'intensité légère.

Cinq ans après que l'appel pour le déploiement de combinaisons thérapeutiques basées sur l'artémisinine ait pris de l'ampleur [22], le recours stratégique aux ACT est maintenant largement accepté. La question se pose maintenant du choix de la ACT de première intention dans chaque pays [23]. L'OMS recommande actuellement quatre ACT's pour traiter le paludisme non compliqué; AS + méfloquine, impraticable en Afrique en raison du risque de toxicité et de son coût élevé; AS + sulfadoxine/pyriméthamine (SP) qui s'est révélé d'une inefficacité inacceptable en Ouganda [24], probablement en raison d'une résistance parasitaire importante à SP; AS + AQ et enfin AL. Et, maintenant DP qui en tant que nouvelle combinaison ACT s'est montré d'une efficacité excellente. Des études effectuées en Ouganda ont montré qu'AS + AQ était inférieur à AL avec un accroissement de la réémergence à Kampala [3] et une augmentation des infections récurrentes (pour la plupart nouvelles) sur 28 jours à Tororo, un site de très forte transmission [2]. AS + AQ apparaît donc comme inférieur à AL pour le traitement du paludisme non compliqué en Ouganda, probablement en raison du manque d'effet prophylactique post-traitement et une forte résistance des parasites paludéens à AQ. Cependant AL présente des limitations importantes comme la nécessité d'un traitement bi journalier, une pharmacocinétique irrégulière et des taux élevés de réinfection sur 28-42 jours dans les zones d'intensité forte de transmission [2,9], c'est pourquoi l'analyse de DP comme thérapie du paludisme non compliqué est justifiée.

Généralisation

Cette étude a été réalisée dans une zone de transmission modérée, mais les résultats sont compatibles avec ceux des essais effectués en zone de transmission élevée en Afrique [8,9,10]. Par conséquent, considérés dans leur ensemble, les éléments de preuve produits dans cette étude peuvent être appliqués à d'autres régions d'Afrique où les paramètres sont différents.

Synthèse globale

Nos résultats s'ajoutent aux données récentes comparant DP à d'autres thérapies basées sur l'artémisinine. Dans cette étude, DP est nettement supérieur à AL pour la prévention de nouvelles infections; il est au moins aussi sûr qu'AL, ses exigences de dosage et son coût moindre en font une alternative de traitement préférable à AL.

Cette étude provenant d'un site de transmission modérée conforte les données provenant de deux études préalables effectuées dans des zones d'Afrique de transmission élevée [8,9,10] dont l'une de transmission très forte en Ouganda [9], toutes ces études montrent une efficacité supérieure pour DP par rapport à AL, principalement grâce au risque plus faible de récurrence de paludisme post-traitement. Ce qui soulève la question du rôle que devrait jouer DP dans les directives sanitaires du traitement antipaludéen en Ouganda. Même si la question de savoir si les ACT pourraient être intégrées de façon efficace et sûre dans le programme domestique de gestion des fièvres (HBMF, pour home based management of fever programme) n'est pas complètement résolue et en admettant les défis que posent un changement de stratégie thérapeutique, il serait possible d'intégrer DP dans HBMF en lieu et place d'AL comme prévu initialement. De plus, DP pourrait remplacer AQ + AS comme alternative officielle de première intention en Ouganda et éventuellement dans d'autres pays d'Afrique.

Remerciements

Nous remercions l'équipe de l'étude clinique, Betty Balikagala, Fred Mudhanga, Grace Musiimenta, Oswald Byaruhanga, Fred Kizito, et Christopher Eruaga. Nous tenons également à remercier Moïse Kiggundu, Kilama Maxwell et Sam Nsobya pour le contrôle qualité fait au laboratoire. Nous remercions tous le personnel de santé du centre sanitaire de Kihiki et les agents du district de Kanungu qui nous ont permis de mener à bien cette étude et qui ont travaillé longtemps aux cotés de l'équipe. Nous sommes redevables de l'appui administratif de Catherine Tuganeyo, Kenneth Mwebaze et Richard Oluga, le chauffeur Nuhu Kibampawo et tous les gestionnaires de données Ruth Kigozi, Namagembe Allen, Rita Kabuleta et Patience Aweko. Enfin, nous sommes reconnaissants aux enfants qui ont participé à cette étude, à leurs parents et leurs tuteurs. Nous tenons également à remercier le consortium de la malaria en Ouganda qui a collaboré avec nous dans la gestion de cet essai.

Contributions des auteurs

Conception et élaboration des expériences: MK SS AT PRJR FW GD ML AY. Réalisation des expériences: HB AY. Analyse des données: GD HB. Contribution aux réactifs/matériel et outils d'analyse: PR. Écriture de la publication: MK SS AT PRJR FW GD ML HB AY. Autre: Aperçu des directives: JR. Compréhension des directives: JR ML.

Références

1. WHO (2007) Global AMDP database-Afro. WHO.
2. Bukirwa H, Yeka A, Kamya MR, Talisuna A, Banek K, et al. (2006) Artemisinin combination therapies for treatment of uncomplicated malaria in Uganda. *PLoS Clin Trials* 1: e7.
3. Dorsey G, Staedke S, Clark TD, Njama-Meya D, Nzarubara B, et al. (2007) Combination therapy for uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children: a randomized trial. *Jama* 297: 22102219.
4. Martensson A, Stromberg J, Sisowath C, Msellem MI, Gil JP, et al. (2005) Efficacy of artesunate plus amodiaquine versus that of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated childhood *Plasmodium falciparum* malaria in Zanzibar, Tanzania. *Clin Infect Dis* 41: 10791086.
5. Mutabingwa TK, Anthony D, Heller A, Hallett R, Ahmed J, et al. (2005) Amodiaquine alone, amodiaquine+sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine+artesunate, and artemether-lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomised effectiveness trial. *Lancet* 365: 1474–1480.
6. Piola P, Fogg C, Bajunirwe F, Biraro S, Grandesso F, et al. (2005) Supervised versus unsupervised intake of six-dose artemether-lumefantrine for treatment of acute, uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Mbarara, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 365: 14671473.
7. Myint HY, Ashley EA, Day NP, Nosten F, White NJ (2007) Efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperazine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 101: 858866.
8. Karema C, Fanello CI, Van Overmeir C, Van Geertruyden JP, van Doren W, et al. (2006) Safety and efficacy of dihydroartemisinin/piperazine (Artekin((R))) for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Rwandan children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 100: 1105–1111.
9. Kamya MR, Yeka A, Bukirwa H, Lugenwa M, Rwakimari JB, et al. (2007) Artemether-lumefantrine versus dihydroartemisinin-piperazine for treatment of malaria: a randomized trial. *PLoS Clin Trials* 2: e20.
10. Zongo I, Dorsey G, Rouamba N, Dokomajilar C, Sere Y, et al. (2007) Randomized comparison of amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine, artemether-lumefantrine, and dihydroartemisinin-piperazine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Burkina Faso. *Clin Infect Dis* 45: 14531461.
11. Yeka A, Banek K, Bakyaite N, Staedke SG, Kamya MR, et al. (2005) Artemisinin versus nonartemisinin combination therapy for uncomplicated malaria: randomized clinical trials from four sites in Uganda. *PLoS Med* 2: e 190.
12. Okello PE, Van Bortel W, Byaruhanga AM, Correwyn A, Roelants P, et al. (2006) Variation in malaria transmission intensity in seven sites
13. Snounou G, Viriyakosol S, Zhu XP, Jarra W, Pinheiro L, et al. (1993) High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. *Mol Biochem Parasitol* 61: 315320.
14. Greenhouse B, Myrick A, Dokomajilar C, Woo JM, Carlson EJ, et al. (2006) Validation of microsatellite markers for use in genotyping polyclonal *Plasmodium falciparum* infections. *AmJ Trop Med Hyg* 75: 836842.
15. WHO World Health Organization (2006) WHO guidelines for the treatment of malaria. Technical document WHO/HTM/MAL/2006.1 108.
16. Hung TY, Davis TM, Ilett KF, Karunajeewa H, Hewitt S, et al. (2004) Population pharmacokinetics of piperazine in adults and children with uncomplicated falciparum or vivax malaria. *BrJ Clin Pharmacol* 57: 253262.
17. Ezzet F, Mull R, Karbwang J (1998) Population pharmacokinetics and therapeutic response of CGP 56697 (artemether+benflumetol) in malaria patients. *BrJ Clin Pharmacol* 46: 55356 1.
18. Ashley EA, Krudsood S, Phaiphun L, Srivilairit S, McGready R, et al. (2004) Randomized, controlled dose-optimization studies of dihydroartemisinin-piperazine for the treatment of uncomplicated multidrug-resistant falciparum malaria in Thailand. *J Infect Dis* 190: 17731782.
19. Ashley EA, McGready R, Hutagalung R, Phaiphun L, Slight T, et al. (2005) A randomized, controlled study of a simple, once-daily regimen of dihydroartemisinin-piperazine for the treatment of uncomplicated, multidrug-resistant falciparum malaria. *Clin Infect Dis* 41: 425432.
20. Denis MB, Davis TM, Hewitt S, Incardona S, Nimol K, et al. (2002) Efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperazine (Artekin) in Cambodian children and adults with uncomplicated falciparum malaria. *Clin Infect Dis* 35: 14691476.
21. Tran TH, Dolecek C, Pham PM, Nguyen TD, Nguyen TT, et al. (2004) Dihydroartemisinin-piperazine against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Vietnam: randomised clinical trial. *Lancet* 363: 1822.
22. Attaran A, Barnes KI, Curtis C, d'Alessandro U, Fanello CI, et al. (2004) WHO, the Global Fund, and medical malpractice in malaria treatment. *Lancet* 363: 237240.
23. Arrow KJ, Gelband H, Jamison DT (2005). Making antimalarial agents available in Africa. *N Engl J Med* 353: 333335.
24. Dorsey G, Njama D, Kamya MR, Cattamanchi A, Kyabayinze D, et al. (2002) Sulfadoxine/pyrimethamine alone or with amodiaquine or artesunate for treatment of uncomplicated malaria: a longitudinal randomised trial. *Lancet* 360: 20312038.