

Essai clinique randomisé comparant l'efficacité et la tolérance de la combinaison artémisinine–naphthoquine (Arco[®]) et artéméther–luméfantrine (Coartem[®]) dans le traitement du paludisme simple au Bénin

A randomized clinical trial comparing the effectiveness and tolerability of artemisinin–naphthoquine (Arco[®]) and artemether–lumefantrine (Coartem[®]) in the treatment of uncomplicated malaria in Benin

D. Kinde-Gazard · A. Ogouyèmi-Hounto · L. Capo-Chichi · J. Gbaguidi · A. Massougbojji

Reçu le 2 octobre 2011 ; accepté le 22 novembre 2011

© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2012

Résumé Le Ministère de la Santé du Bénin a recommandé l'utilisation de la combinaison artéméther–luméfantrine pour le traitement du paludisme simple depuis 2004. Pour pallier ces problèmes d'observance, nous nous sommes intéressés à la combinaison artémisinine–naphthoquine (Arco[®]) qui s'administre en une seule prise. La présente étude a pour objectif d'évaluer et de comparer l'efficacité et la tolérance de la combinaison fixe artémisinine–naphthoquine versus la molécule de référence artéméther–luméfantrine (Coartem[®]) administrée en deux prises pendant trois jours dans le traitement du paludisme simple chez les enfants au Bénin. Un essai clinique, comparatif randomisé en simple insu, a été réalisé de juillet à octobre 2008 et de mai à septembre 2009 à l'hôpital La Croix de Zinvié. Les patients étaient suivis pendant 28 jours dans les deux bras. Une goutte épaisse et un bilan biologique ont été réalisés au début et au cours du suivi. La PCR a été utilisée pour distinguer les recrudescences des réinfections. Le principal critère de jugement pour l'efficacité était le taux de guérison à j3, j7, j14, j21, j28. Les autres critères étaient le temps de clairance thermique et le temps de clairance parasitaire. Le critère pour la tolérance était l'incidence des effets indésirables cliniques et biologiques posttraitement. Cent soixante-quatorze enfants âgés de six mois à 15 ans, dont 84 dans le bras Arco[®] et 90 dans le bras Coartem[®], ont été inclus dans l'étude. Le taux de guérison était respectivement de 98,8 % pour Arco[®] et de 100 % pour Coartem[®] à j28 sans différence statistiquement significative. La clairance thermique est obtenue en 24 heures dans les deux groupes. La clairance parasitaire quant à elle est obtenue en

48 heures pour le groupe Arco[®] et en 60 heures pour le groupe Coartem[®]. Les deux traitements étaient bien tolérés sans effets indésirables majeurs. Cette étude permet donc de conclure que la combinaison artémisinine–naphthoquine est aussi efficace et aussi bien tolérée que la combinaison artéméther–luméfantrine dans le traitement du paludisme simple chez les enfants au Bénin. Ce médicament administré en prise unique constitue ainsi une thérapie de choix permettant de réduire les problèmes d'observance lors des traitements de longue durée et aussi de faciliter la prise en charge communautaire. **Pour citer cette revue : Bull. Soc. Pathol. Exot. 105 (2012).**

Mots clés Artémisinine–naphthoquine · Artéméther–luméfantrine · Efficacité · Tolérance · Paludisme · Hôpital · Zinvié · Bénin · Afrique intertropicale

Abstract The Ministry of Health recommended in Benin, since 2004, artemisinin-based combination, artemether–lumefantrine (Coartem[®]), therapy for the treatment of uncomplicated malaria. To resolve the difficulties related to observance, we are interested in a new combination, artemisinin–naphthoquine (Arco[®]). A study was conducted to assess and compare the efficacy and tolerability of the fixed combination artemisinin (125 mg)–naphthoquine (50 mg), a single-dose drug, administered one day versus artemether (20 mg)–lumefantrine (120 mg). The clinical assessment was a single-blinded, two-arm, randomized trial comparing Arco[®] combination as a single-dose regimen and three-day regimen of Coartem[®] for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria, from July to October 2008 and May to September 2009, with 28 days of follow-up in children. PCR genotyping was used to classify re-infection or

A. Ogouyèmi-Hounto (✉)
06 BP 1372, Cotonou, Bénin
e-mail : aureorefel@yahoo.fr

recrudescence. The primary outcome measures for efficacy were cure rates on days 3, 7, 14, 21 and 28. Secondary outcomes included parasite clearance time and fever clearance time. The main outcome measures for safety were incidences of post-treatment clinical and laboratory adverse events. A total of 174 patients (84 in Arco[®] group and 90 in Coartem[®] group) were evaluated for clinical and parasitological outcomes. The cure rate was 98.8% for Arco[®] and 100% for Coartem[®] on day 28, with no statistically significant difference. Fever clearance was obtained within 24 hours in both groups. The parasite clearance is obtained at 48 hours in Arco[®] group and at 60 hours in Coartem[®] group. Both treatments were well tolerated without major side effects. This study therefore concluded that the combination of artemisinin–naphthoquine is as effective and well tolerated as the combination artemether–lumefantrine in the treatment of uncomplicated malaria in Benin children. This medication administered in single dose is therapy of choice to reduce compliance problems during malaria treatment and also to facilitate community-based care of malaria. **To cite this journal: Bull. Soc. Pathol. Exot. 105 (2012).**

Keywords Artemisinin–naphthoquine · Artemether–lumefantrine · Efficacy · Tolerability · Malaria · Hospital · Zinvié · Benin · Sub-Saharan Africa

Introduction

Endémie parasitaire mondiale, le paludisme demeure au Bénin l'une des grandes préoccupations de santé publique. Suite à l'initiative *roll back malaria* lancée par l'OMS en 1998 pour renforcer les stratégies de lutte contre le paludisme, le Bénin a élaboré un plan quinquennal couvrant la période de 2001–2005, avec un accent particulier sur la prise en charge rapide et adéquate des patients. Suite à la résistance du *Plasmodium* aux antipaludiques usuels, à savoir la chloroquine (CQ) et la sulfadoxine–pyriméthamine (SP), dont les taux de résistance sont respectivement de 85,7 et 50 % [3], le Bénin à l'instar de plusieurs pays africains a procédé à la révision de sa politique de prise en charge du paludisme orientée désormais vers l'introduction des combinaisons thérapeutiques à base de dérivée d'artémisinine (CTA). Le choix a porté sur l'association artémether–lumefantrine (Coartem[®]) pour le traitement du paludisme simple. L'efficacité et la tolérance de ce médicament, qui constitue la référence dans la prise en charge du paludisme simple au Bénin, ont été prouvées dans plusieurs études [4,8,11]. Il est cependant à noter que ce médicament, comme la plupart des combinaisons thérapeutiques antipaludiques disponibles à ce jour, bien qu'efficace, s'administre en plusieurs prises pendant plusieurs jours, ce qui peut poser un problème d'ob-

servance. Ainsi, la combinaison artémisinine–naphthoquine (Arco[®]), d'administration facile en prise unique permettant de résoudre les problèmes liés à l'observance, a retenu notre attention. Il convenait d'évaluer et de comparer l'efficacité et la tolérance de ces deux médicaments dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez les enfants.

Matériel et méthode

Il s'agit d'un essai clinique, comparatif randomisé en insu simple, portant sur l'efficacité et la tolérance de la combinaison fixe artémisinine–naphthoquine en dose unique versus artémether–lumefantrine en deux doses journalières pendant trois jours. Elle s'est déroulée lors de deux périodes de forte transmission palustre : la première de juillet à octobre 2008 et la seconde de mai à septembre 2009 à l'hôpital La Croix de Zinvié.

L'arrondissement de Zinvié a une population totale de plus de 11 591 habitants avec des villages lacustres et des villages sur terre ferme. L'étude a porté sur les enfants âgés de six mois à 15 ans reçus en consultation et présentant des signes cliniques évocateurs de paludisme simple, tels qu'une fièvre supérieure ou égale à 37,5 °C ou un antécédent de fièvre dans les jours précédant la consultation et répondant aux critères ci-après :

- goutte épaisse positive à *P. falciparum* avec densité parasitaire supérieure ou égale à 2 000/μl ;
- enfants capables de prendre les médicaments per os ;
- parents d'enfants ayant donné leur consentement éclairé.

Les critères d'exclusion étaient :

- antécédents de réaction d'hypersensibilité à l'un des médicaments évalués ;
- présence de signes de gravité selon les critères de l'OMS [9] ;
- traitement par des antipaludiques dans les sept jours précédant la consultation ;
- test de grossesse positif chez les filles à partir de l'âge de 12 ans.

Les critères de sortie étaient :

- événement indésirable grave ;
- résultats d'analyses biologiques anormaux ;
- réponse thérapeutique non satisfaisante ;
- patients perdus de vue.

L'étude a été soumise à l'approbation du comité d'éthique de la faculté des sciences de la santé de Cotonou. Les patients inclus étaient suivis 28 jours d'après le protocole des tests d'efficacité thérapeutique de l'OMS [19]. Ils ont été hospitalisés les trois premiers jours. À l'admission, ils

étaient soumis à un interrogatoire et à un examen clinique complet. Un prélèvement veineux était fait pour la réalisation d'un hémogramme et d'examen biochimiques, à savoir la glycémie, le bilan rénal (créatinine) et hépatique (transaminases). La goutte épaisse et la densité parasitaire étaient réalisées à 0, 12, 24, 48, 60 et 72 heures avant la sortie de l'hôpital. Le bilan biologique était répété à j3. Par la suite, les patients étaient convoqués à j7, j14, j21, j28 pour un suivi. À chaque visite, chaque patient bénéficiait d'un examen clinique complet, d'une parasitémie et d'un prélèvement veineux pour la biochimie (le taux de glycémie a été suivi afin de rechercher d'éventuelles perturbations du métabolisme glucidique suite à l'administration du médicament) et l'hématologie. Les prélèvements sur papier-filtre ont été réalisés à j0 et au cours du suivi en cas de parasitémie positive à partir de j7, afin de rechercher une éventuelle réinfestation, par la réalisation d'une *nested* PCR avec deux couples d'amorces pour la MSP1 et la MSP2. Un électrocardiogramme était également réalisé à j0 et à j7. Des visites à domicile étaient organisées en vue de retrouver les malades qui n'étaient pas au rendez-vous. La parasitémie a été réalisée sur la goutte épaisse par le comptage des trophozoïtes et des globules blancs : 10 % des lames confectionnées sur place étaient contrôlées au laboratoire de référence de parasitologie du Centre national hospitalier et universitaire (CNHU) de Cotonou. L'hémogramme a été réalisé sur un automate d'hématologie (de type KX21N de marque Sysmex), de même que les examens biochimiques (automate de marque hospitex diagnostic, EOS BRAVO W) dans les laboratoires du CNHU de Cotonou.

Administration du médicament

Après l'inclusion, l'administration des médicaments a été faite selon le schéma de randomisation proposé par KPC [14].

Les patients inclus dans le groupe Arco[®] recevaient la totalité du traitement en une seule dose en fonction du poids en prise supervisée (< 10 kg = 1 comprimé [cp], 10–15 kg = 2 cp, 16–25 kg = 4 cp, 26–35 kg = 6 cp, > 35 kg = 8 cp). Chaque cp contient 125 mg d'artémisinine et 50 mg de naphthoquine. Au second groupe était administré Coartem[®] en deux doses journalières supervisées pendant trois jours selon la posologie suivante : < 15 kg = 1 cp, 15–24 kg = 2 cp, 25–35 kg = 3 cp, > 35 kg = 4 cp. Chaque cp de Coartem[®] contient 20 mg d'artéméthér et 120 mg de luméfántrine. Après administration, les patients étaient surveillés pendant 30 minutes afin de rechercher d'éventuels vomissements précoces devant nécessiter une autre prise du médicament. Les patients présentant une température axillaire supérieure ou égale à 38 °C recevaient systématiquement du paracétamol. L'efficacité a été appréciée sur le taux de guérison à j3, j7, j14, j21, j28, la décroissance parasitaire avec détermination

du temps de la clairance parasitaire (proportion de malades ayant une parasitémie négative en fonction du temps) et sur la rémission des signes cliniques, notamment la fièvre lorsqu'elle existait à l'entrée, avec détermination du temps de clairance thermique. L'approche par questionnaire était utilisée pour rechercher les effets indésirables sur le plan clinique. Au cours de l'hospitalisation et lors des visites de suivi, les symptômes suivants étaient recherchés par un agent de santé : céphalées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées. D'autres signes signalés spontanément ou aggravés après l'administration du médicament ont été pris en compte. Le bilan biologique a permis d'apprécier les perturbations hématologiques, rénales et hépatiques. Il visait à détecter les moindres modifications des différents paramètres ainsi que l'apparition de tout effet adverse. Une comparaison de l'efficacité et de la tolérance a été faite dans les différents groupes de traitement.

Analyse des données

Le traitement des données a été réalisé grâce à ÉpiInfo[™] version 6.04. Les tests statistiques tels que le Chi² et le test exact de Fisher ont été utilisés pour la comparaison des proportions et le test de Student pour la comparaison des moyennes. Lorsque *p* est inférieure à 0,05, la différence entre les variables est considérée comme statistiquement significative pour un degré de confiance de 95 %.

Résultats

Cent soixante-quatorze (*n* = 174) enfants ont été inclus dans cette étude, 84 (*n* = 84) dans le bras Arco[®] et 90 (*n* = 90) dans le bras Coartem[®]. L'adhésion au protocole était bonne et tous les patients (100 %) inclus ont été suivis jusqu'à la fin de l'étude.

Caractéristiques démographiques cliniques et biologiques des malades à l'inclusion

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne les éléments démographiques, cliniques et parasitologiques à l'inclusion. Le tableau 1 montre la répartition des différents éléments en fonction des groupes de traitement. Il est cependant à noter que les enfants de moins de cinq ans sont plus représentés dans le bras Arco[®], soit 61,3 % contre 34,4 % dans le bras Coartem[®]. La moyenne des leucocytes reste également élevée dans le groupe Arco[®] avec une différence significative comparée au groupe Coartem[®] (*p* < 0,0041). La fièvre reste le signe clinique le plus rencontré dans les deux groupes : 89 %. D'autres signes, comme les nausées, les

Tableau 1 Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des malades à l'inclusion/ *Demographic, clinical and biological characteristics of patients at the inclusion.*

À l'inclusion	Groupe Arco®	Groupe Coartem®	Valeur de <i>p</i>
Nombre de malades	84	90	
Masculin/féminin	37/47	42/48	
Âge moyen	4,8 [6 mois–13,8 ans]	5,10 [8 mois–13 ans]	<i>p</i> > 0,05
Poids moyen (kg)	15,37 (5,1–44)	17,5 (7,6–38)	<i>p</i> = 0,6
Température axillaire	38°9 °C	38°7 °C	<i>p</i> = 0,17
Nombre de malades ayant présenté une fièvre à l'inclusion	95,7 %	92,7 %	<i>p</i> = 0,20
Parasitémie moyenne (moyenne arithmétique)	93 205 [2 000–856 000]	70 980 [2 000–436 000]	<i>p</i> > 0,05
Glycémie	0,97 ± 0,05 g/l	0,95 ± 0,29 g/l	
ASAT	40,1 ± 6,7 UI/l	36,17 ± 4,40 UI/l	
ALAT	27,69 ± 4,24 UI/l	23,32 ± 3,56 UI/l	
Créatinine	7,01 ± 0,41 mg /l	6,77 ± 0,38 mg/l	
Hémoglobine	9,17 g/dl [5–13,2]	9,50 g/dl [5,2–13,1]	
Globules blanc	8 369/mm ³ [1 200–22 000]	6 896/mm ³ [1 200–16 600]	<i>p</i> = 0,0041

vomissements, la pâleur et la splénomégalie sont observés dans des proportions moindres.

Évaluation de l'efficacité

Le taux de guérison pour les deux associations à j3, j7, j14, j21 était de 100 %. Deux cas d'échec parasitologique tardifs ont été notés à j28 dans le groupe Arco®. Après correction PCR, un cas (1,2 %) était dû à une réinfestation et l'autre (1,2 %) à une recrudescence, ce qui donne un taux de guérison à j28 de 98,8 % pour Arco® et de 100 % pour Coartem®. La clairance parasitaire est obtenue en 48 heures pour le groupe Arco® et en 60 heures pour le groupe Coartem®. La Figure 1 montre l'évolution de la clairance parasitaire dans les deux groupes thérapeutiques. Il n'existe pas de différence significative (*p* > 0,05), aussi bien au niveau du taux de guérison que de la clairance parasitaire entre les deux médicaments. La Figure 2 montre l'évolution de la parasitémie moyenne des malades des deux groupes thérapeutiques en fonction du temps. On note dès la mise sous traitement une décroissance rapide de la parasitémie pendant les 24 premières heures avec négativation à la 36^e heure pour les deux associations. Deux malades traités par Arco® ont présenté une reprise parasitémique à j28.

En ce qui concerne la température, pour les deux groupes, on note une baisse significative de la température, dès la 12^e heure. À la 24^e heure, la température est de 37,5 °C pour les deux groupes de traitement. Celle-ci se normalise à la 48^e heure, avec cependant une élévation transitoire et non significative à la 60^e heure, puis retour à la normale à partir de 72 heures (Figure 3). La clairance thermique est de 48 heures dans les deux groupes. Les contrôles du taux d'hémoglobine ont montré une élévation progressive dans les deux

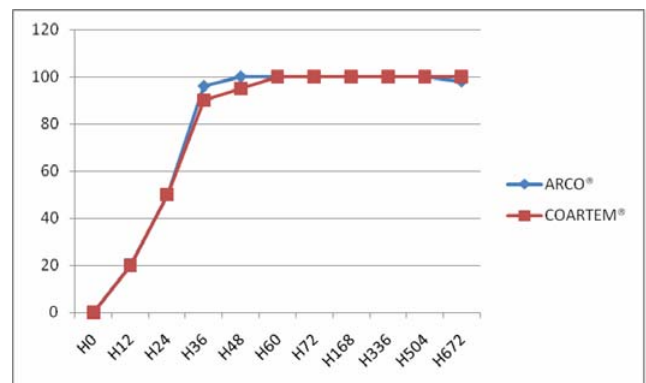


Fig. 1 Clairance parasitaire des malades dans les deux groupes thérapeutiques / *Parasitic clearance in the two therapeutic groups*

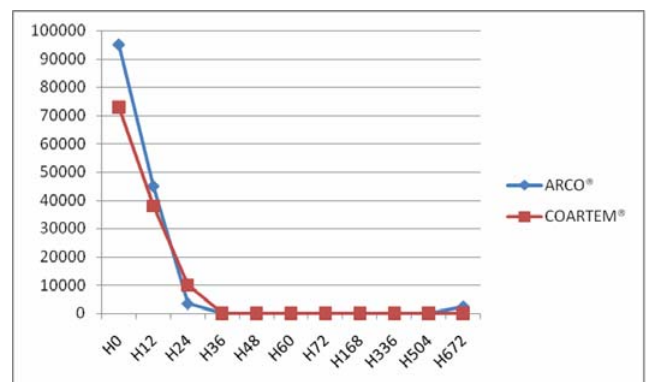


Fig. 2 Évolution de la moyenne de la parasitémie des malades dans les deux groupes thérapeutiques / *Evolution of the parasitaemia average in the two therapeutic groups*

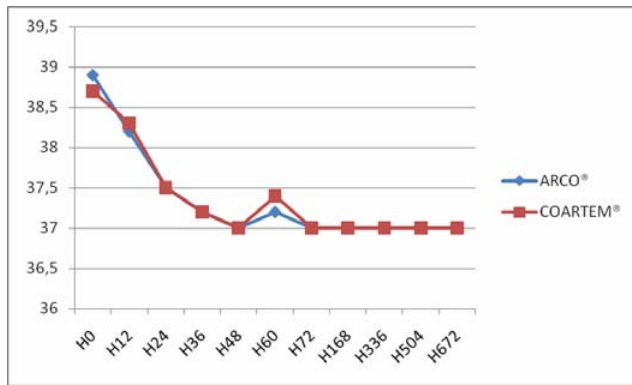


Fig. 3 Évolution de la température corporelle moyenne des malades dans les deux groupes thérapeutiques / *Evolution of average body temperature in the two therapeutic groups*

groupes de traitement arrivant à une moyenne de $11,02 \text{ g/dl} \pm 1,30$ pour les malades mis sous Arco[®] et $10,97 \text{ g/dl} \pm 1,21$ pour les malades mis sous Coartem[®]. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les taux d'hémoglobine selon les deux régimes thérapeutiques à j28 ($p = 0,70$).

Tolérance clinique

La tolérance clinique était bonne dans les deux groupes thérapeutiques. Les rares effets indésirables observés étaient : les douleurs abdominales (11/174 : 6,3 % ; 6/84, soit 7,1 % dans le groupe Arco[®] et 5/90, soit 5,5 % dans le groupe Coartem[®]), les nausées (15/174 : 8,6 % dont 8/84, soit 9,5 % dans le groupe Arco[®] et 7/90, soit 7,8 % dans le groupe Coartem[®]) et le prurit (4/174 : 2,3 % dont deux dans chaque groupe, soit 2,4 % dans le groupe Arco[®] et 2,2 % dans le groupe Coartem[®]). Ces effets signalés pour la plupart entre j2 et j3 étaient mineurs, avec une rémission spontanée n'ayant nécessité aucun traitement particulier. Il n'y a pas eu aggravation des signes cliniques observés au départ. Aucun vomissement précoce (20 à 30 minutes après la prise des médicaments) n'a été observé.

Tolérance biologique

Le taux de glucose et de créatinine est normal tout le long de l'étude, avec des moyennes à j28 de $0,81 \text{ g/l}$ pour Arco[®] et $0,85 \text{ g/l}$ pour Coartem[®] en ce qui concerne la glycémie, et $6,44 \text{ mg/l}$ pour Arco[®] et $6,42 \text{ mg/l}$ pour Coartem[®] en ce qui concerne la créatinine. Les transaminases (ALAT, ASAT) ont par contre connu une augmentation de leur moyenne surtout dans le groupe Arco[®] à j3 allant jusqu'à 4N, avec un retour à la normale à j21 avec une différence significative par rapport aux malades traités par Coartem[®] ($p = 0,0073$). Aucune anomalie n'a été notée à l'électrocardiogramme, aussi bien à l'inclusion que lors du suivi.

Discussion

La fièvre étant le symptôme majeur de l'accès palustre et l'un des premiers motifs de consultation explique le fait que la majorité des malades (90 %) soit fébrile à l'inclusion ou avait une histoire de fièvre dans les jours précédents. Ce constat a été également fait par Toure et al. [20] dans leur étude où la majorité des patients inclus était fébrile ou avait un antécédent de fièvre. Il est important de noter que l'action antipyrétique de ces deux médicaments sur la fièvre a été remarquable entraînant une baisse significative de la température dès la 12^e heure. Les CTA sont en fait reconnues pour leur activité antipyrétique remarquable. Une étude effectuée au Myanmar par Tun et al. [21] sur l'efficacité d'Arco[®] en dose unique dans le traitement du paludisme simple a montré que le temps moyen de la clairance thermique était de $18,2 \pm 8,6$ heures. La reprise progressive de la fièvre obtenue à partir de la 60^e heure, surtout avec le Coartem[®], pourrait être réactionnelle. Il a été en effet prouvé par Maiteki-Sebuguz et al. [15] que le traitement par Coartem[®] est souvent associé à un risque d'élévation de la température.

Le taux de guérison obtenu avec ces deux molécules à j28 après correction PCR conclut à une efficacité des deux médicaments dans le traitement du paludisme simple chez les enfants au Bénin. Cette efficacité est confirmée par l'augmentation légère de la moyenne du taux d'hémoglobine au cours du suivi qui s'explique par la correction de l'anémie initiale due à la baisse significative dans les premières heures de la parasitémie. Assefa et al. ont également rapporté une correction de l'anémie au cours de leur étude [2].

Ces résultats confirment encore une fois l'efficacité des CTA dans le traitement du paludisme simple chez les enfants. Arco[®] est aussi efficace que Coartem[®], comme l'ont d'ailleurs montré des études effectuées au Nigéria et en Ouganda [7]. Les résultats obtenus avec Arco[®] se rapprochent de ceux de Wang et al. en 2004 [22] qui ont trouvé que l'administration en dose unique de la combinaison artémisine-naphthoquine après un suivi de 28 jours a une efficacité de 98,1 %. Par contre, Toure et al. [20] trouvent dans leur étude une efficacité à j28 de 100 % pour Arco[®] et 98,4 % pour Coartem[®]. Des études conduites par l'UPAL/IPCI, en Côte d'Ivoire [10] sur l'efficacité des CTA ont montré que les taux de réponse clinique et parasitologique adéquat (RCPA) pour Coartem[®] étaient de 97,41 % en 2005, 98,33 % en 2006 et de 93,33 % en 2007. Cette baisse progressive de l'efficacité nécessite un suivi régulier de l'efficacité des CTA tel que préconisé par l'OMS [18]. Plusieurs études ont également montré des taux inférieurs à 100 %, mais efficaces pour Coartem[®] en 2009 : 96,9 % en Ouganda [1], 96,7 % au Sénégal [5]. Il est important de noter que les deux médicaments ont une action rapide sur les parasites, avec une décroissance rapide de la parasitémie à la

12^e heure qui se négative à la 36^e heure. L'action d'Arco[®] semble plus rapide, avec une clairance parasitaire obtenue en 48 heures contre 60 heures pour Coartem[®]. Le délai obtenu avec Arco[®] se rapproche de celui obtenu par Tun et al. au cours de l'étude sur l'efficacité d'Arco[®] qui est $34,6 \pm 14,3$ heures. Les résultats plus rapides ont été cependant obtenus par d'autres auteurs [6,17]. Pour Hombhanje et al. [6], Arco[®] tue rapidement et effacement 97 % des parasites du paludisme (*P. falciparum* et *P. vivax*) dans le sang en 24 heures. Par ailleurs, les données de cette étude permettent de conclure à une bonne tolérance aussi bien clinique que biologique pour Arco[®] et pour Coartem[®]. Les symptômes mineurs sans gravité à type de douleurs abdominales, nausée, prurit, qui peuvent être causés par la maladie elle-même, ont été également observés dans d'autres études [2,13,16]. Plusieurs autres études avaient déjà conclu à une absence d'effets secondaires majeurs suite à la prise de ces deux médicaments [5,12]. Cependant, l'augmentation des ALAT et ASAT, significative dans le groupe Arco[®], justifie de mettre en place une surveillance hépatique lors du traitement par ce médicament sur un nombre élevé de personnes. Il est important de noter qu'actuellement, la stratégie dans les pays en voie de développement est de rapprocher les malades des soins par une prise en charge communautaire du paludisme en mettant à disposition des relais communautaires des médicaments pour le traitement de cette maladie. Arco[®], en dehors de son efficacité et de sa bonne tolérance, offre l'avantage d'une prise en dose unique (qui peut être facilement supervisée) comparativement au Coartem[®] qui s'administre en deux prises journalières pendant trois jours. Cela permet donc une bonne observance lors du traitement par Arco[®] qui constitue ainsi une solution idéale, non seulement pour la stratégie communautaire, mais aussi pour régler les problèmes liés à la compliance difficile à obtenir lors de l'utilisation des médicaments nécessitant plusieurs prises sur plusieurs jours. Il serait donc intéressant que les différentes politiques nationales de lutte contre le paludisme prennent en compte cette possibilité offerte par Arco[®] dans le choix des médicaments pouvant être utilisés dans la communauté. Tout cela contribuerait à réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme chez les enfants. Les coûts de revient pour la prise en charge d'un accès simple par exemple chez un enfant de 10 à 15 kg sont sensiblement égaux pour les deux médicaments (1,46 euro pour Arco[®] et 1,82 euro pour Coartem[®]), ce qui résout a priori les difficultés financières éventuelles pouvant être liées à la subvention de Arco[®] par des organismes engagés dans la lutte contre le paludisme, vu que Coartem[®] est la molécule de référence utilisée en première intention dans le traitement du paludisme simple au Bénin. Les différents programmes de lutte contre le paludisme ont donc tout à gagner en utilisant cette association qui présente un intérêt sur le plan efficacité, tolérance, compliance (dose unique) et coût.

Conclusion

Au terme de cette étude, nous pouvons dire qu'Arco[®], avec sa prise unique, est aussi efficace et tolérée que Coartem[®] administrée en deux prises pendant trois jours. Cette prise unique reste cependant un avantage certain pour l'observance, qui, lorsqu'elle n'est pas respectée, peut être source d'apparition de résistance. Dans notre contexte socioculturel, il peut être recommandé dans le cadre d'une administration supervisée par le personnel médical ou par les relais communautaires dans le cadre d'une stratégie de prise en charge communautaire du paludisme.

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

Références

1. Achan J, Tibenderana JK, Kyabayinze D, et al (2009) Effectiveness of quinine versus artemether–lumefantrine for treating uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children: randomised trial. *BMJ* 339:b2763
2. Assefa A, Kassa M, Tadesse G, et al (2010) Therapeutic efficacy of artemether–lumefantrine (Coartem[®]) against *Plasmodium falciparum* in Kersa, South West Ethiopia. *Parasit Vectors* 3(1):1
3. Aubouy A, Fievet N, Bertin G, et al (2007) Dramatically decreased therapeutic efficacy of chloroquine and sulfadoxine–pyrimethamine, but not mefloquine, in southern Benin. *Trop Med Int Health* 12(7):886–94
4. Falade C, Makanga M, Premji Z, et al (2005) Efficacy and safety of artemether–lumefantrine (Coartem[®]) tablets (six-dose regimen) in African infants and children with acute, uncomplicated falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 99(6):459–67
5. Faye B, Ndiaye JL, Tine R, et al (2010) A randomized trial of artesunate mefloquine versus artemether lumefantrine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria in Senegalese Children. *Am J Trop Med Hyg* 82(1):140–4
6. Hombhanje FW, Linge D, Saweri A, et al (2009) Artemisinin–naphthoquine combination (Arco[®]) therapy for uncomplicated falciparum malaria in adults of Papua New Guinea: a preliminary report on safety and efficacy. *Malar J* 8:196
7. Hombhanje FW, Qingyun H (2010) Artemisinin–naphthoquine combination (Arco[®]): an overview of the progress. *Pharmaceuticals* 3:3581–93
8. Hutagalung R, Paiphun L, Ashley EA, et al (2005) A randomized trial of artemether–lumefantrine versus mefloquine–artesunate for the treatment of uncomplicated multi-drug resistant *Plasmodium falciparum* on the western border of Thailand. *Malar J* 4:46
9. Imbert P, Gendrel D (2002) Traitement du paludisme chez l'enfant. *Med Trop* 62(6):657–64
10. Institut Pasteur de Côte d'Ivoire. Observatoire de la résistance aux antipaludiques
11. Kanya MR, Yeka A, Bukirwa H, et al (2007) Artemether–lumefantrine versus dihydroartemisinin–piperaquine for treatment of malaria: a randomized trial. *PLoS Clin Trials* 2(5):20
12. Kassa M, Mariam AH, Sileshi M, et al (2009) High efficacy of artemether–lumefantrine three years after use as first line drug for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Wondo Genet, South-central Ethiopia. 5th MIM Pan-African Malaria

- Conference [www.mimalaria.org/eng/docs/pdfs/events/Book_of_Abstracts.pdf]
13. Kateera F, Dorsey G, Achan J, et al (2009) Efficacy, safety and tolerability of amodiaquine–artesunate versus artemether–lumefantrine for the treatment of uncomplicated malaria in HIV-infected children in Kampala, Uganda. 5th MIM Pan-African Malaria Conference [www.mimalaria.org/eng/docs/pdfs/events/Book_of_Abstracts.pdf]
 14. Kunming Pharmaceutical Corp (2009). Monograph of Arco[®] tablets (Artemisinin–naphthoquine phosphate), first edition, March 66 p
 15. Maiteki-Sebuguzi C, Jagannathan P, Yau VM, et al (2009) Safety and tolerability of combination antimalarial therapies for uncomplicated *falciparum* malaria in Ugandan children. 5th MIM Pan-African Malaria Conference [www.mimalaria.org/eng/docs/pdfs/events/Book_of_Abstracts.pdf]
 16. Mworozi AE, Rujumba J, Kiguba R, et al (2009) A single blinded clinical trial comparing Arco[®] a new antimalarial drug and Coartem[®] in the treatment of uncomplicated malaria in adult patients in Uganda. 5th MIM Pan-African Malaria Conference [www.mimalaria.org/eng/docs/pdfs/events/Book_of_Abstracts.pdf]
 17. Nigerian-German Chemicals PLC (2005) Arco[®] the new way to treat malaria. [www.ngcplc.com/arco/index.htm]
 18. Organisation mondiale de la Santé (2001) Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques. Rapport d’une consultation technique de l’OMS. WHO/CDS/RBM/2001.35
 19. Organisation mondiale de la Santé (2004) Évaluation et surveillance de l’efficacité des antipaludiques dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué. OMS Genève, Document WHO/RBM/2003.50, 67 p
 20. Toure OA, Penali LK, Yapi JD, et al (2009) A comparative, randomized clinical trial of artemisinin/napthoquine twice daily one day versus artemether/lumefantrine six doses regimen in children and adults with uncomplicated *falciparum* malaria in Côte d’Ivoire. Malar J 8:148
 21. Tun T, Tint Hs, Lin K, et al (2009) Efficacy of oral single dose therapy with artemisinin–naphthoquine phosphate in uncomplicated *falciparum* malaria. Acta Trop 111(3):275–8 Epub
 22. Wang JY, Cao WC, Shen CQ, et al (2004) Naphthoquine phosphate and its combinations with artémisinine. Acta Trop 89(3):375–81