

Efficacité et tolérance de l'association
artesunate/amodiaquine pour le traitement
du paludisme non compliqué au Sénégal
de 2000 à 2005

Brasseur P., Agnamey P., Cisse M., Eldin de Pécoulas
P., Faucher J.F., Gaye O., Vaillant M., Taylor WRJ.,
Olliaro P.

Objectifs

- Développer le traitement du paludisme confirmé par un examen parasitologique avec les ACTs
- Former à la pratique systématique de l'examen microscopique
- Traiter les sujets de tous âges par AS+AQ :
 - d'abord pendant la saison des pluies
 - puis pendant toute l'année

Objectifs

- Mesurer les effets de AS/AQ :
 - Efficacité et Tolérance
 - Pharmacovigilance
 - Taux de progression (microscopie & ACTs), "pénétration"
 - Morbidité, mortalité
 - Comparaison avant (1996-1999) vs. pendant la période de développement (2000-2005)

2000-2005

Dépistage des fièvres

Formation de
Microscopistes &
equipments

Enregistrement de tous
les cas

Tous les cas Pf+
traités
toute l'année

Exclusion:
enfants < 5kg
grossesse

Tous malades ont un
traitement supervisé
et évaluation clinique
à J28

Etude: efficacité/tolérance
Traitement supervisé
Suivis J0-3, 7, 14, 21, 28
Hématologie & Biochimie
J0, 7, 28

Etudes in vitro

Visite à
domicile par
agent com.

Pharmacovigilance
Tous enregistrés (fiches)
E.I. enregistrés passif & actif (J28)

Description de l'étude

- L' étude de l'efficacité, de la tolérance et de la pharmacovigilance a été effectuée dans les Centres de Santé du district d'Oussouye en Casamance (Sénégal), de juillet 2000 à décembre 2005
- 3.037 patients présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* confirmé par GE ont été traités par AS/AQ



Basse Casamance, Sénégal



District d'Oussouye

(70 000 habitants)





**meso-endémique: cas toute l'année,
pic à la saison des pluies (Juillet –
Novembre)**

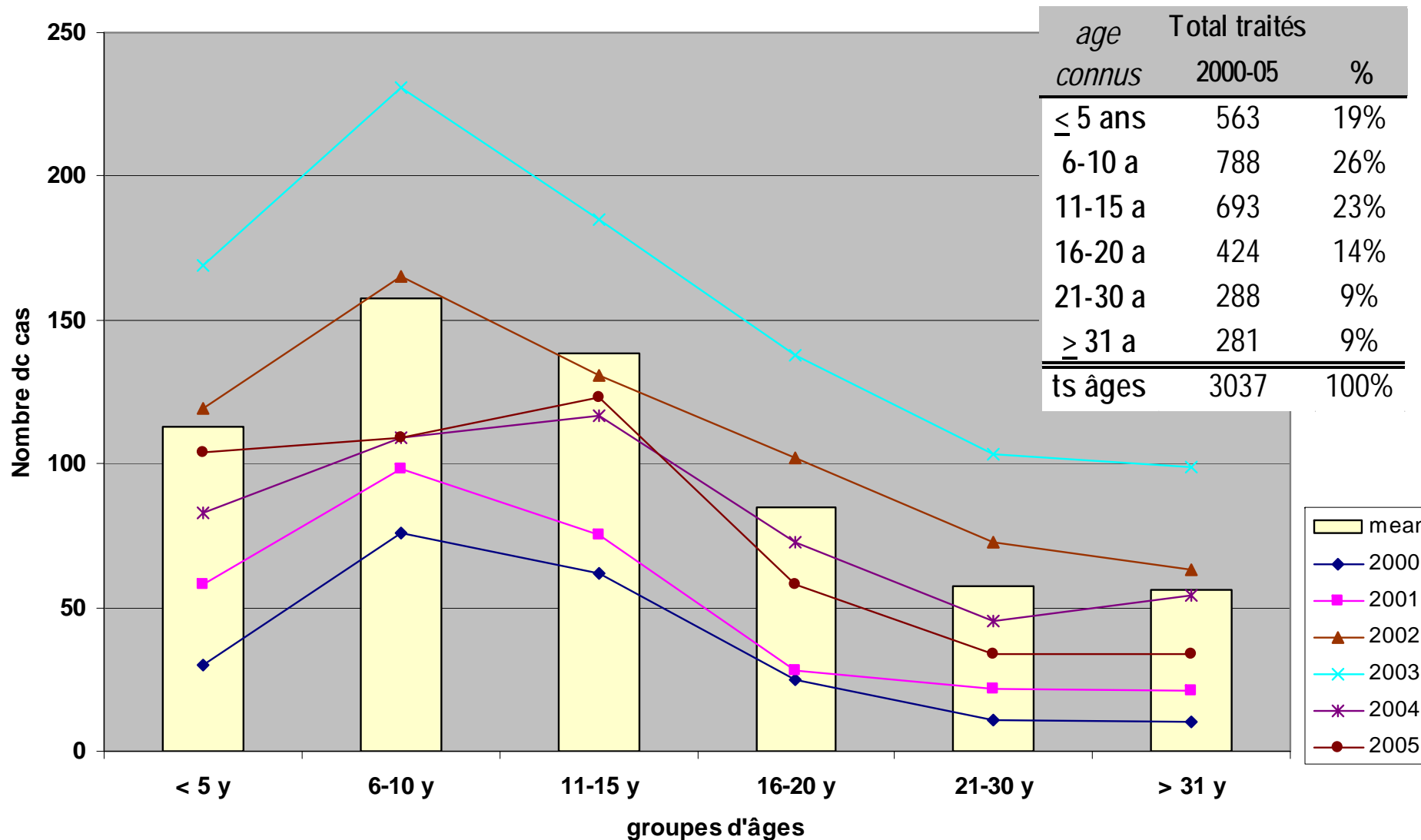
morbidité du paludisme: 52%

***P. falciparum* : 95%**

vecteur : *An. gambiae*

EIR: 25 piqures infectantes-personne-an

Distribution par âge des cas de paludisme confirmés traités avec AS+AQ entre 2000 et 2005



| | Mlomp | Diembereng | Kabrousse | Oussouye | TOTAL |
|-------------------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|
| Efficacité/tolérance | 723 | 110 | 27 | 106 | 966 |
| suivi clinique 28 jours | 1292 | 497 | 132 | 150 | 2071 |
| Total | 2015 | 607 | 159 | 256 | 3037 |
| Aures cas traités | 1455 | 0 | 0 | 0 | 1455 |
| Total | 3470 | 607 | 159 | 256 | 4492 |



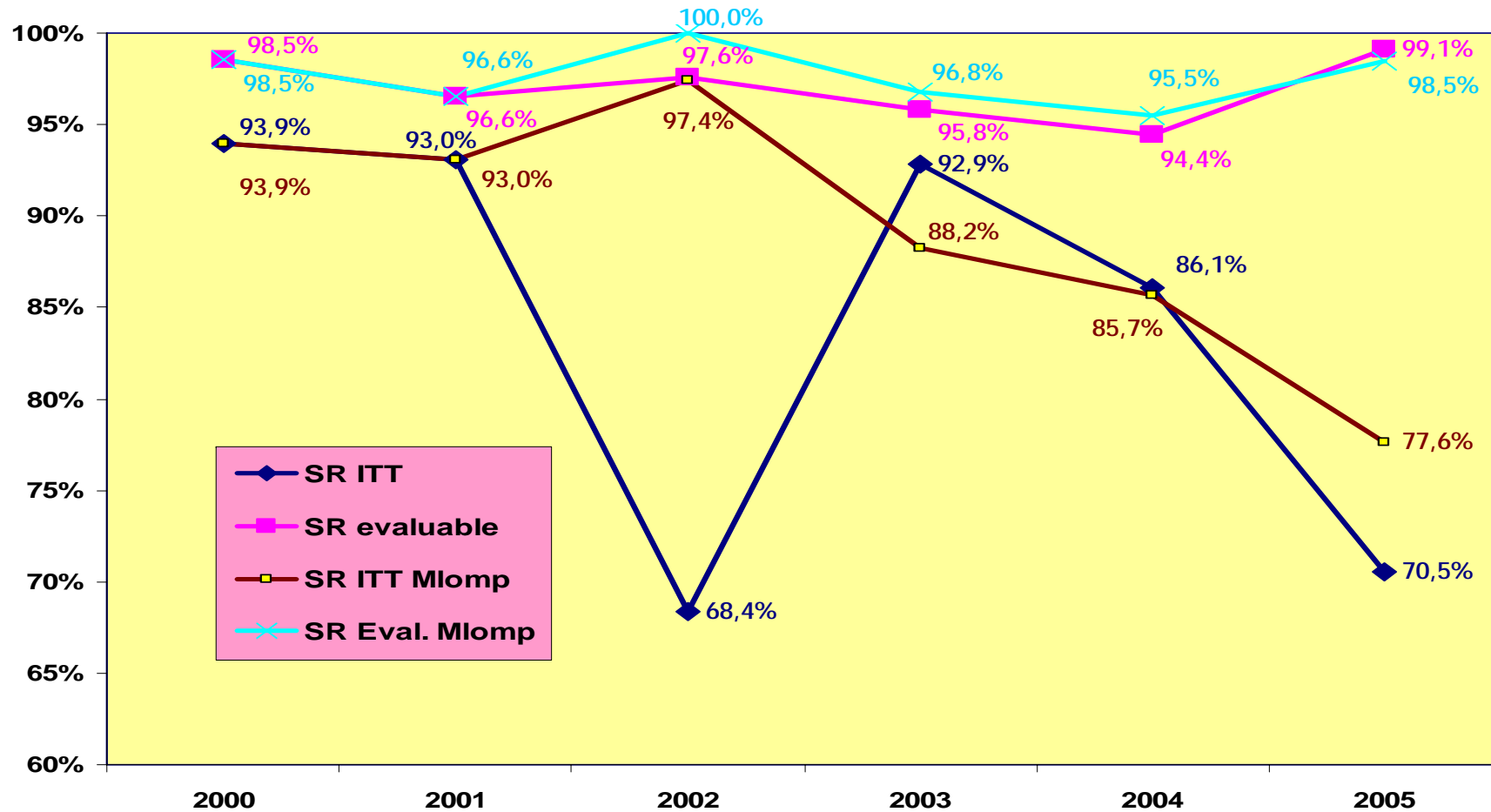
Efficacité de AS / AQ

Dans le district d'Oussouye en saison des pluies entre 2000 à 2005, 966 patients ayant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* confirmé par une GE positive ont été traités par artesunate (4mg/kg/j x 3J) plus amodiaquine (10mg/kg/j x 3j) et suivis pendant 28 jours

Protocoles de traitement

- artesunate (arsumax^o) 4 mg/kg/jour + amodiaquine (camoquin^o) 10mg/kg/jour pendant 3 jours
- coblister arsucam^o (50mg d'artesunate par comprimé) (153mg amodiaquine base / comprimé)
- Nombre de comprimés pris chaque jour pendant 3 jours de traitement :
 - 1-6 ans : 1
 - > 6-13 ans : 2
 - > 13 ans : 4

Efficacité de AS+AQ dans le District d'Oussouye (Clairande des parasites à J28, sans correction PCR)



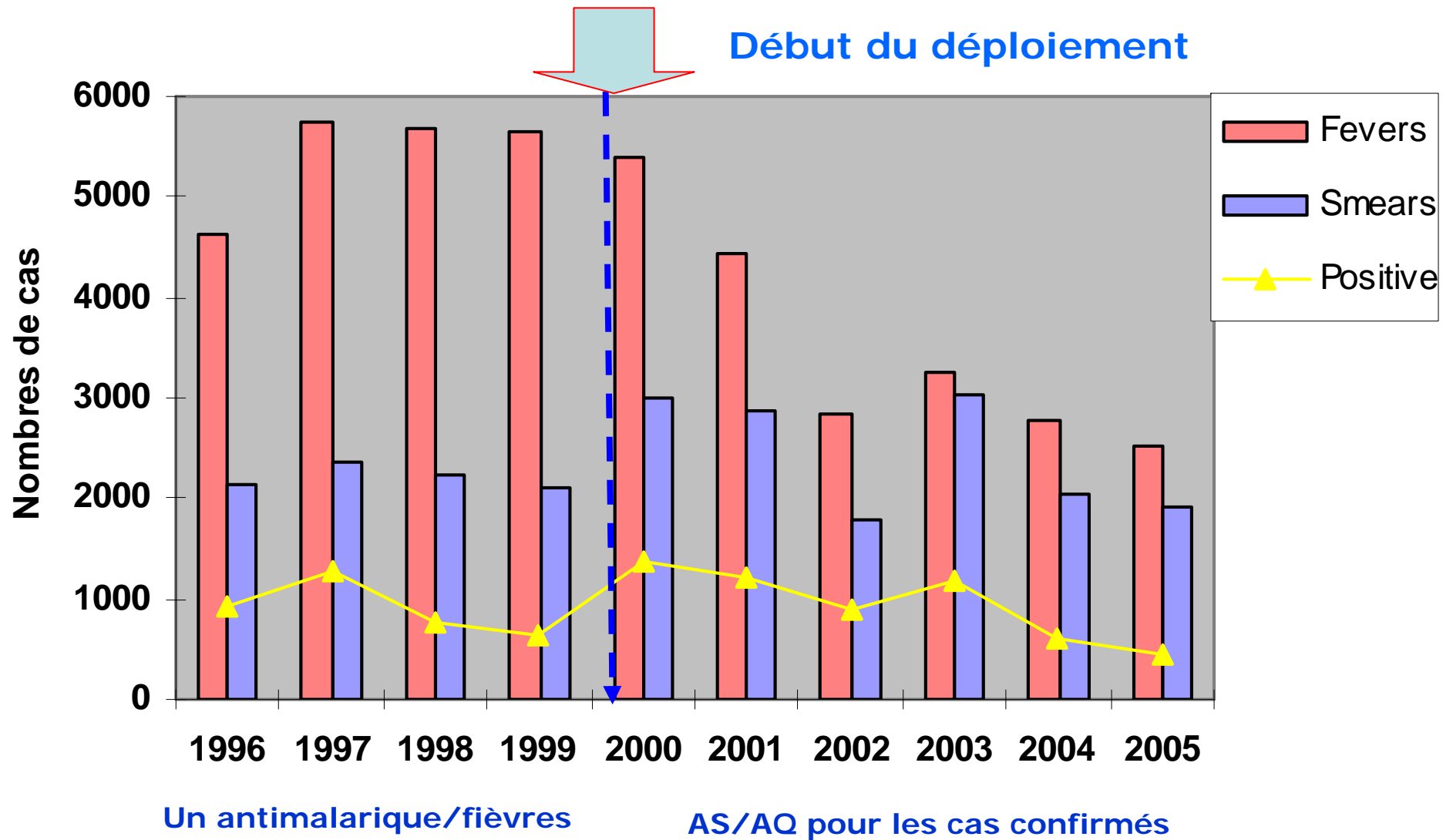
| | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | total |
|--------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|
| perdus | 10 | 11 | 35 | 3 | 7 | 45 | 111 |
| échecs | 3 | 10 | 2 | 4 | 4 | 1 | 24 |
| succès | 201 | 281 | 80 | 91 | 68 | 110 | 831 |
| total | 214 | 302 | 117 | 98 | 79 | 156 | 966 |

Effacité de AS/AQ

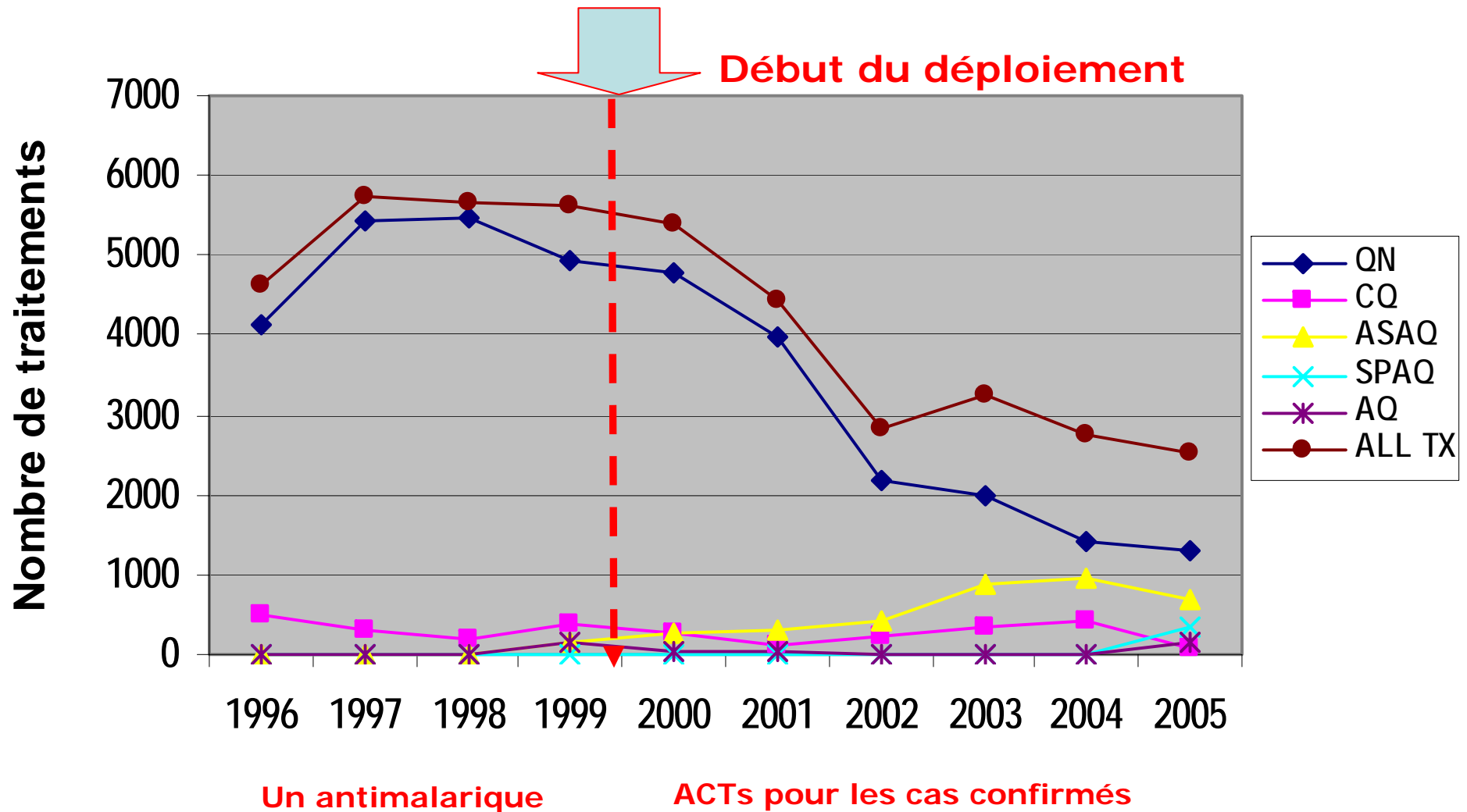
- Taux de guérison parasitologique (sans correction PCR) sur les patients évaluable :

| 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 98,5% | 96,6% | 97,6% | 95,8% | 94,4% | 99,1% |

Fièvres et paludismes confirmés avant et pendant le déploiement de : microscopie/AS+AQ in Mlomp

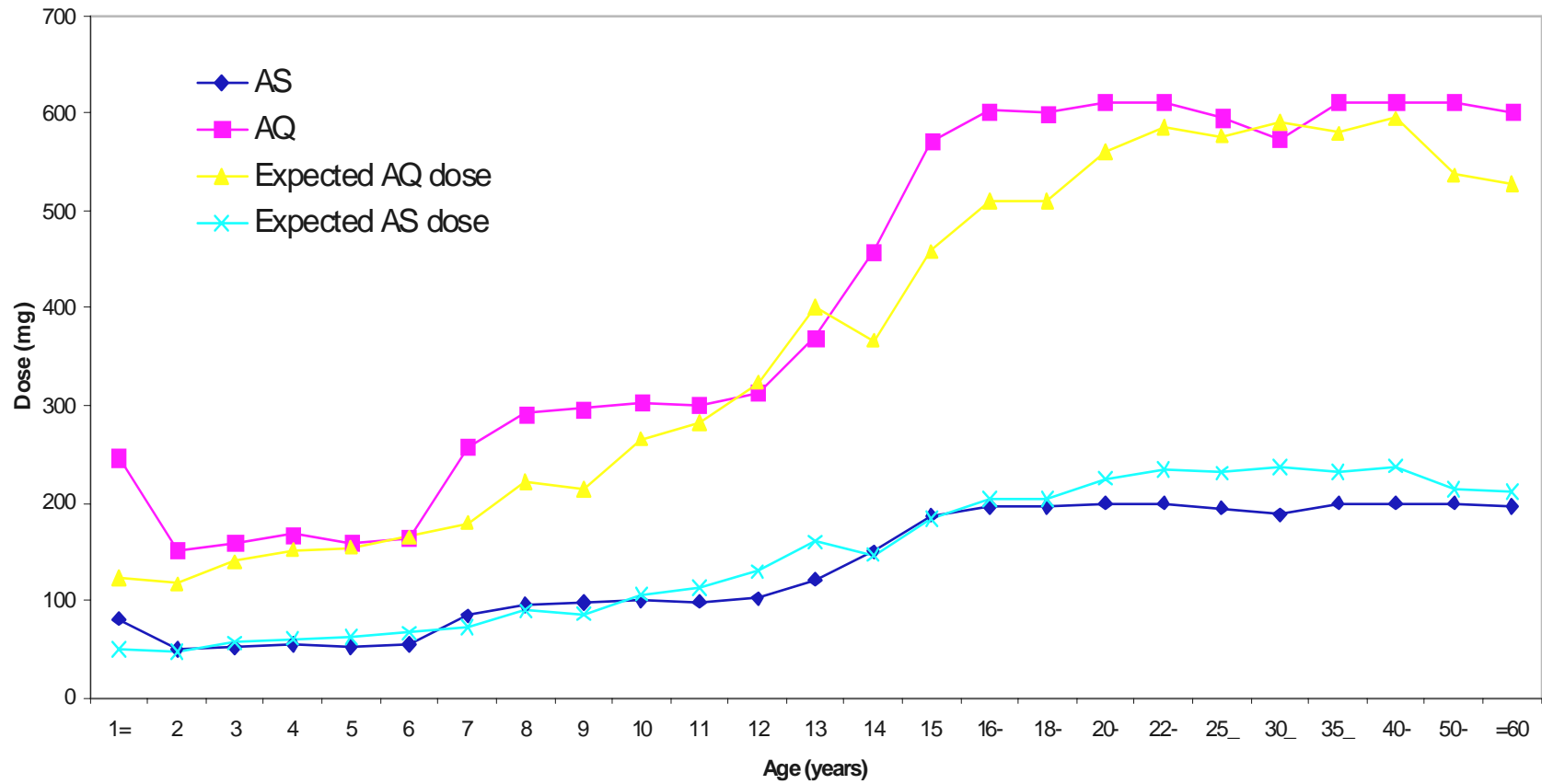


Traitement des épisodes de fièvre à Mlomp entre 1996 et 2005



AS+AQ Dosing

Actual vs. Expected dose of AS & AQ
Arsucam (R) Blister



**Tolérance de l'artesunate-
amodiaquine utilisé en routine**

Toxicité de l'amodiaquine

- Entre 1985 et 1991, 42 cas d'effets indésirables graves par utilisation de l'amodiaquine en prophylaxie :
 - 28 agranulocytoses (9 décès)
 - 14 hépatites toxiques (3 décès)
- Doses : 200- 700mg/semaine
- Durée : 3-48 semaines

Pourquoi l'amodiaquine est toxique ?

- elle est lysosomotrope
- s'accumule dans les polynucléaires N
- activée par les myéloperoxydases elle produit une quinone-imine toxique et une diminution du GSH
- expression en surface d'un haptène reconnaissant les Ac anti AQ
- HSR de type II
- au niveau hépatique, activation par P450

Evaluation des risques en prophylaxie

- Avec AQ :
 - agranulocytose 1/ 2 100
 - hépatite toxique 1/ 15 500
 - anémie aplastique 1/ 30 000
 - mortalité 1/ 15 650

- Avec SP : agranulocytose 1/ 12 500
mortalité 1/ 11 000

(Phillips-Howard, personal communication)

Pharmacovigilance

Entre 2000 et 2005, 3037 patients avec un paludisme non compliqué à *P. falciparum* ont été traités par artesunate + amodiaquine et suivis cliniquement pendant 28 jours pour la pharmacovigilance

- 2133 par arsumax° + camoquin°
- 904 par arsucam° (coblister)

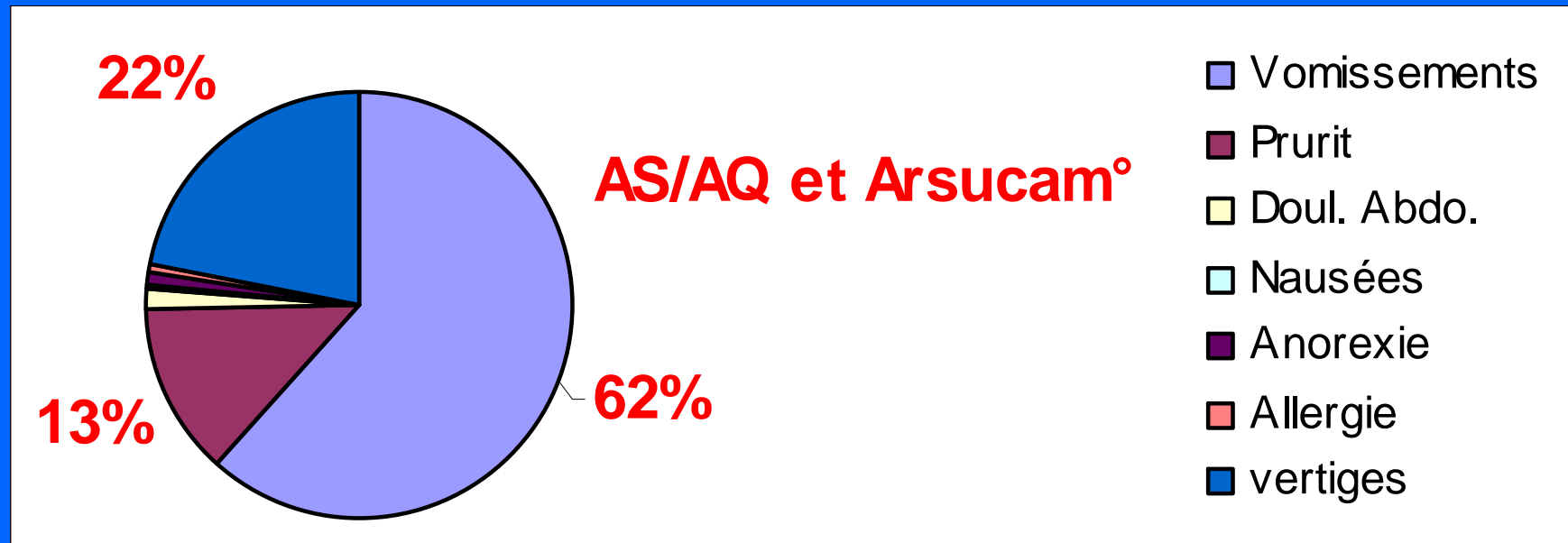
Effets indésirables

| | 2000-2005 | 2002-2005 |
|-----------------|-------------|-------------|
| éfficac./tolér. | 966 | 450 |
| pharmacovigil. | 2071 | 2071 |
| Total | 3037 | 2521 |

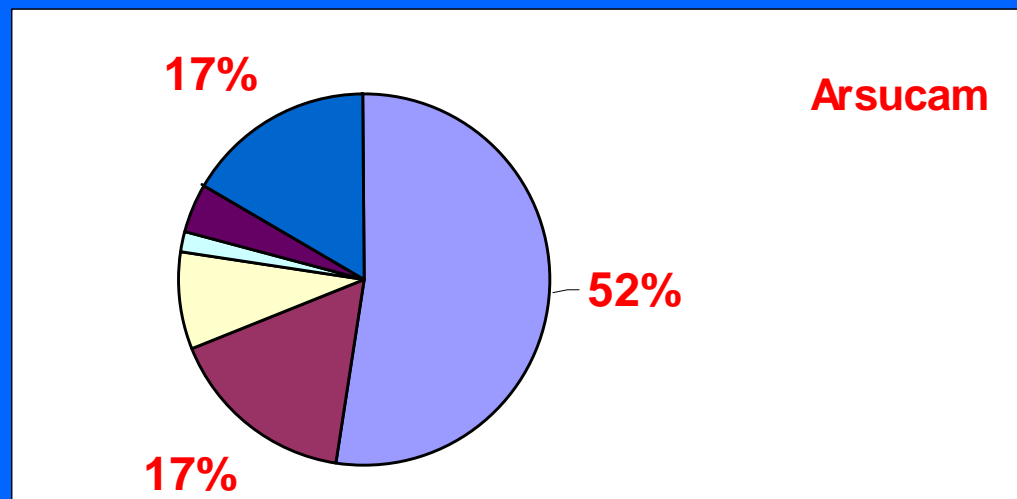
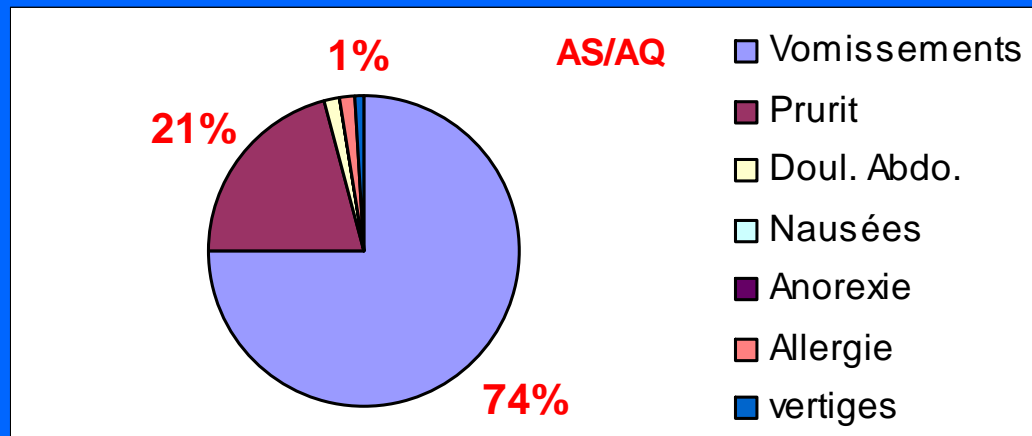
| patients | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | Total |
|------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| sans EI | 589 | 871 | 463 | 346 | 2269 |
| 1 ou + EI | 64 | 54 | 18 | 116 | 252 |
| % | 9,8% | 5,8% | 3,7% | 25,1% | 10,0% |
| Total | 653 | 925 | 481 | 462 | 2521 |

| | N | % |
|-------------------------|------------|---------------|
| signes gastriques | 1 | 0,3% |
| Vomissements | 180 | 56,8% |
| Nausées | 1 | 0,3% |
| doul. Abdom. | 4 | 1,3% |
| Diarrhées | 13 | 4,1% |
| Gatro-intestinal | 199 | 62,8% |
| prurit | 38 | 12,0% |
| rash | 2 | 0,6% |
| Cutanés | 40 | 12,6% |
| anorexie/asthenie | 3 | 0,9% |
| céphalées | 6 | 1,9% |
| vertiges | 64 | 20,2% |
| SNC | 73 | 23,0% |
| autres | 1 | 0,3% |
| décès | 2 | 0,6% |
| aggravation | 1 | 0,3% |
| Hospitalisation | 1 | 0,3% |
| EI graves | 4 | 1,3% |
| Total des EI | 317 | 100,0% |

Distribution en pourcentage des effets indésirables



Distribution en pourcentage des effets indésirables



Effets indésirables

Des effets indésirables nécessitant un arrêt du traitement ont été rapportés dans 14 cas

- : vomissements 4
- : douleurs abdominales 2
- : vertiges 3
- : allergie 3
- : érythème cutané étendu 2

Effets indésirables les plus fréquents

(pouvant être en relation avec le traitement)

- Vomissements 5,6%
- Prurit 3,8%
- Vertiges 3,1%

Effets indésirables selon le traitement reçu

(pouvant être en relation avec le traitement)

| | AS + AQ | Arsucam ^o |
|-------------|-----------------------|----------------------|
| Vomissement | 5,67 % (121/2,133) | 5,5% (47/854) |
| Prurit | 1,2% (26/2,133) | 1,4% (8/574) |

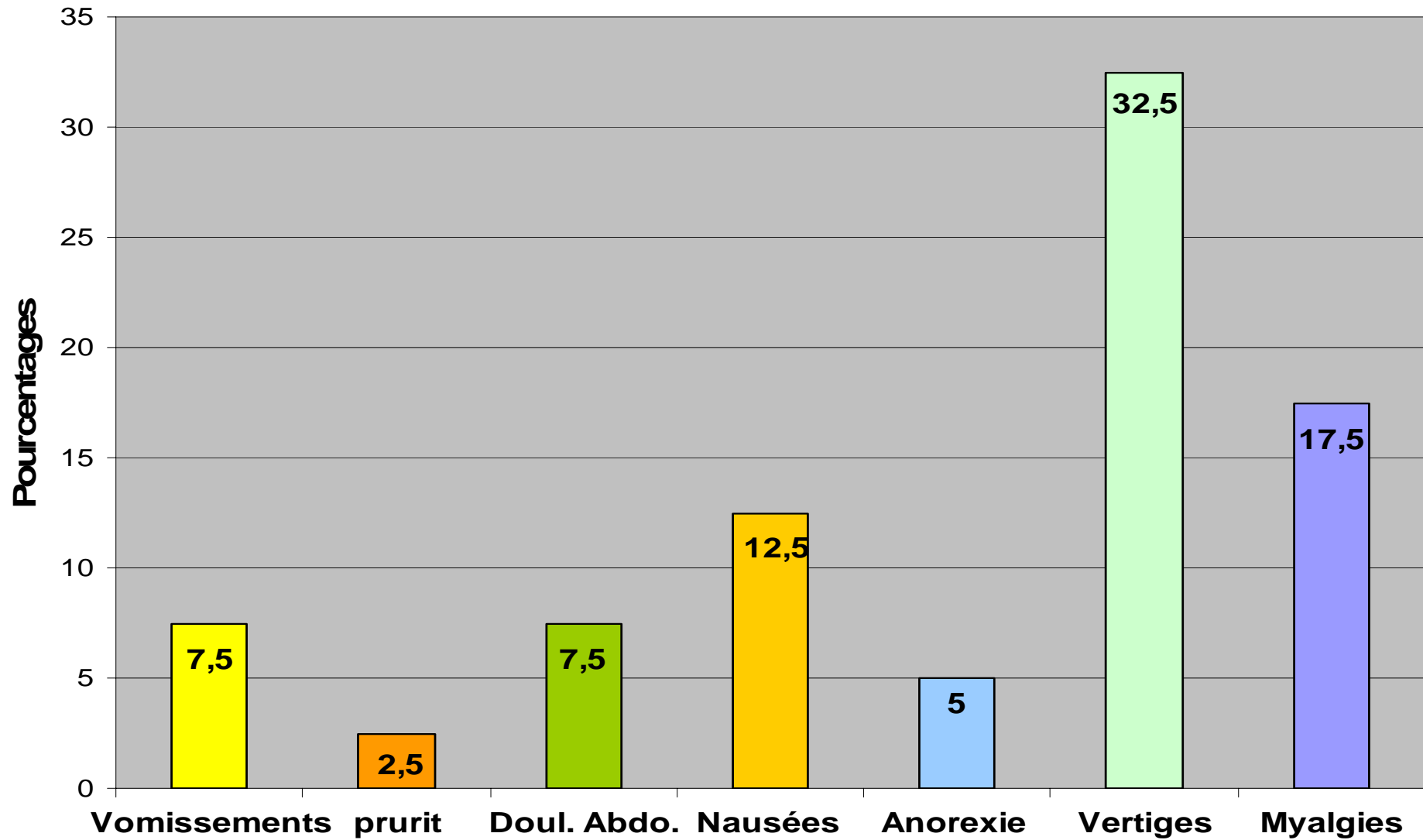
Effets indésirables

- Certains patients vomissaient déjà avant le traitement et ont continué pendant le traitement
- seulement 0,48% des patients se plaignaient de vertiges entre J1 et J3
- les autres se plaignaient déjà de vertiges avant de prendre le traitement

Distribution des effets indésirables par tranche d'âge

| Tranches d'âge (année) | < 5 | 6-10 | 11-15 | >15 |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| N de patients | 563 (19%) | 788 (26%) | 693 (23%) | 993 (32%) |
| Vomissement | 5,44 % | 5,26 % | 5,06 % | 6,36 % |
| Prurit | 3,9 % | 4,34 % | 3,27 % | 3,72 % |

Effets indésirables chez 40 volontaires sains recevant de l'arsucam°



Biochimie

* différence moyenne entre l'admission (J0) et J28
°n = nombre d'examens

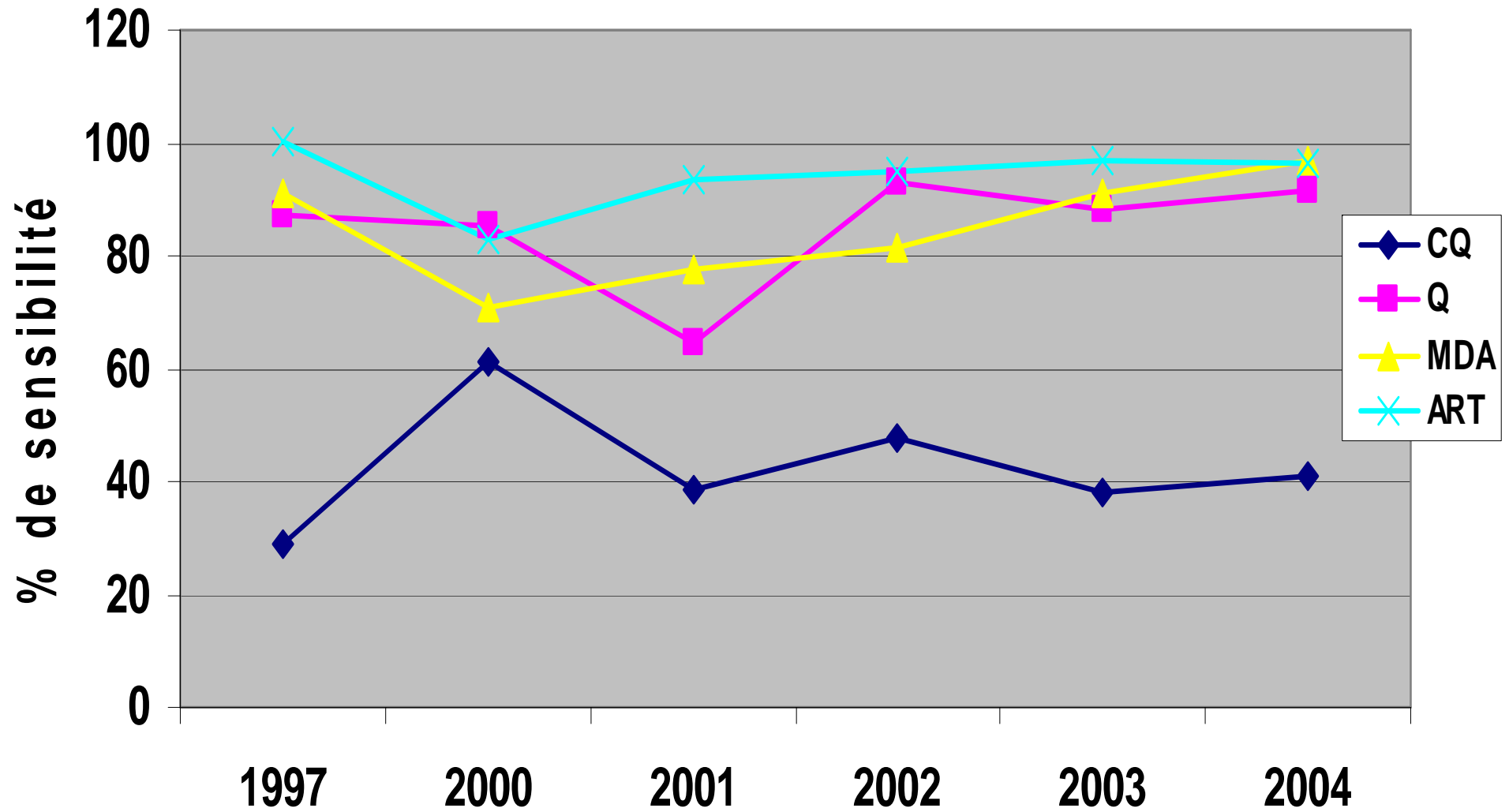
| Année | 2000 | | 2001 | |
|-------------------------------------|---------------------|----|--------------------|----|
| | Différence moyenne* | n° | Différence moyenne | n |
| AST (UI/L) | - 0,2 | 28 | - 14,5 | 32 |
| ALT (UI/L) | - 2 | 29 | - 9,6 | 33 |
| Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$) | - 9,9 | 29 | - 6,67 | 33 |
| Creatinine ($\mu\text{mol/l}$) | - 3,54 | 27 | - 12,4 | 32 |
| Hématocrite (%) | + 0,3 | 23 | + 0,7 | 34 |

Hématologie

2002 - 2004

| | Nombre moyen de leucocytes s(/ μ l de sang) | n | Hématocrite moyen (%) | n | <i>p</i> |
|-----|---|-----|--------------------------|-----|----------|
| J0 | 6356 (1400 - 21060) | 241 | 38.4 (19 - 52) | 256 | |
| J7 | 6767 (1890 - 16100) | 166 | 36.2 (18 - 48) | 177 | 0.35 |
| J28 | 6840 (2700 - 18300) | 85 | 38.4 (21 - 49) | 83 | 0.36 |

Evolution de la sensibilité in vitro de *P. falciparum* à Mlomp de 1997 à 2004



Conclusions

- L'association AS/AQ et la forme co-blister Arsucam^o apparaissent très efficaces pour le traitement du paludisme non compliqué au sud Sénégal
- Aucun effet indésirable grave en relation avec le traitement n'a été observé au cours de la surveillance en pharmacovigilance
- Celle ci doit être activement poursuivie d'autant plus que AS/AQ est recommandée en première intention au Sénégal depuis le début 2006

Participations

- Patrice Agnamey, Université de Paris VII
- Moustapha Cisse, Centre de santé, Oussouye, Sénégal
- Philippe Eldin de Pécoulas, Université de Caen
- Jean François Faucher, CHU de Besançon
- Oumar Gaye, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal
- Jean-François Trape, UR 77, IRD, Dakar Sénégal
- Piero Olliaro, TDR, WHO, Genève, Suisse

Remerciements

Ce travail a été financé par :

- TDR et UNDP/WB/WHO (Special programme)
- Ministère français de Affaires Etrangères
(Programme FAC 2000)
- Ministère français de la recherche (Programme PAL+)

Nous remercions :

- les infirmiers et les agents communautaires des dispensaires pour leur assistance
- les laboratoires qui ont fourni gracieusement les anti-malariques pour ces études :
 - Sanofi-Synthélabo, France (arsumax° et Arsucam°)
 - Parke-Davis, Sénégal (camoquin°)

