



WHO/CDS/CSR/EPH/2002.17
WHO/CDS/RBM/2002.39

Surveillance de la résistance aux antipaludiques

Rapport d'une consultation de l'OMS Genève, Suisse, 3–5 décembre 2001

Organisation mondiale de la Santé

Département Maladies Transmissibles, Surveillance et action

Ce document a été téléchargé du site Web OMS/CSR. Voir <http://www.who.int/emc> pour de plus amples informations

© **Organisation mondiale de la Santé**

Ce document n' est pas une publication officielle de l' Organisation mondiale de la Santé (OMS), et tous les droits sont réservés par l' Organisation. Il peut être néanmoins commenté, résumé, reproduit ou traduit sans restriction, en partie ou en totalité, mais pas pour la vente ni à des fins commerciales.

La mention de firmes ou de produits commerciaux n' implique pas que ces firmes ou ces produits sont agréés ou recommandés par l' OMS de préférence à des autres. Les opinions dans les documents par des auteurs cités nommément n' engagent que lesdits auteurs.

WHO/CDS/CSR/EPH/2002.17
WHO/CDS/RBM/2002.39
Distribution : Générale
Original : Anglais

Surveillance de la résistance aux antipaludiques

Rapport d'une consultation de l'OMS
Genève, Suisse, 3–5 décembre 2001



Organisation mondiale de la Santé

Maladies transmissibles,
surveillance et action



Faire reculer le paludisme

REMERCIEMENTS

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) souhaite exprimer sa gratitude aux personnes ci-dessous pour leur participation à la rédaction du présent rapport :

- ◆ Peter Bloland, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Etats-Unis d'Amérique
- ◆ Umberto D'Alessandro, Institut de Médecine tropicale, Anvers, Belgique
- ◆ Pascal Ringwald, équipe Risques émergents pour la santé publique, pharmacorésistance comprise ; département Maladies transmissibles, surveillance et action ; Organisation mondiale de la Santé
- ◆ William Watkins, University of Liverpool, Royaume-Uni

L'OMS souhaite également remercier l'ensemble des participants pour les remarques utiles qui ont été formulées.

© Organisation mondiale de la Santé, 2002

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé et tous les droits sont réservés par l'Organisation. Il peut toutefois être librement commenté, résumé, reproduit ou traduit, en partie ou en totalité, à condition de ne pas être vendu ou utilisé à des fins commerciales.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

Pour un complément d'information, s'adresser à :

Dr Pascal Ringwald

Organisation mondiale de la Santé

20, avenue Appia – 1211 Genève 27, Suisse

Tél. (41) 22 791 34 69 – Fax: (41) 22 791 48 93

Mél : ringwaldp@who.int

SOMMAIRE

RÉSUMÉ D’ORIENTATION	4
1. GÉNÉRALITÉS	6
1.1 Surveillance de la résistance de <i>P. falciparum</i> aux antipaludiques	6
1.2 Surveillance de la résistance de <i>P. vivax</i> à la chloroquine	7
2. OBJECTIFS DE LA CONSULTATION	9
3. MÉTHODES DE DÉTERMINATION DE L’EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE SUR <i>PLASMODIUM FALCIPARUM</i>	10
3.1 Introduction	10
3.2 Recommandations spécifiques	10
3.2.1 Critères d’inclusion et d’exclusion	10
3.2.2 Classification des réponses au traitement	12
3.2.3 Problèmes analytiques et statistiques (y compris taille de l’échantillon)	14
3.2.4 Durée recommandée de l’évaluation	15
3.2.5 Schémas thérapeutiques non couverts par le présent protocole	16
3.2.6 Contrôle de qualité	16
3.2.7 Système de surveillance par sites sentinelles	18
3.2.8 Intensité de la transmission (voir questions non résolues)	20
3.2.9 Questions non résolues	20
4. MÉTHODES DE DÉTERMINATION DE L’EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE SUR <i>PLASMODIUM VIVAX</i>	21
4.1 Introduction	21
4.2 Recommandations spécifiques	21
4.2.1 Critères d’inclusion et d’exclusion	21
4.2.2 Classification des réponses au traitement	22
4.2.3 Suivi	22
4.2.4 Problèmes analytiques et statistiques (y compris taille de l’échantillon) (voir <i>P. falciparum</i>)	23
4.2.5 Contrôle de qualité (voir <i>P. falciparum</i>)	23
4.2.6 Système de surveillance par sites sentinelles (voir <i>P. falciparum</i>)	23
4.2.7 Utilisation des données	23
4.2.8 Traitements de secours possibles	23
5. TESTS <i>IN VITRO</i> ET MARQUEURS MOLÉCULAIRES	24
5.1 Tests <i>in vitro</i>	24
5.1.1 Introduction	24
5.1.2 Recommandations	25
5.2 Marqueurs moléculaires de pharmacorésistance	25
5.3 Recherche opérationnelle	26
5.3.1 Génotypage de <i>P. falciparum</i>	26
5.3.2 Autres sujets de recherche importants	26
ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS	28
ANNEXE 2. ORDRE DU JOUR	33
ANNEXE 3. CLASSIFICATION DES RÉPONSES AU TRAITEMENT	35

RÉSUMÉ D’ORIENTATION

Après cinq années d’expérience sur le terrain avec le protocole OMS formulé en 1996 pour l’évaluation de l’efficacité thérapeutique des antipaludiques dans le traitement du paludisme à falciparum non compliqué en région de transmission palustre élevée, un grand nombre d’experts ont évoqué la nécessité de le remanier et de le mettre à jour. Plusieurs équipes africaines ont déjà introduit des modifications. Vu la rapidité avec laquelle la pharmacorésistance se développe et la lenteur de la mise au point de nouveaux antipaludiques, il est recommandé d’orienter les stratégies de traitement vers l’utilisation d’associations antipaludiques. L’adoption d’associations thérapeutiques devrait obliger à modifier les tests d’efficacité thérapeutique. En outre, le protocole OMS pour la surveillance de la résistance de *Plasmodium falciparum* dans les régions à transmission palustre faible à modérée est encore à l’état de projet ; il en est de même pour le protocole concernant *P. vivax*.

La réunion d’une consultation sur la surveillance de la résistance aux antipaludiques était donc bienvenue. Cette consultation, organisée conjointement par l’équipe Risques émergents pour la santé publique, pharmacorésistance comprise dans le département Maladies transmissibles, surveillance et action (CSR/EPH) et le projet Faire reculer le paludisme (RBM), s’est tenue au Siège de l’OMS à Genève du 3 au 5 décembre 2001.

Les objectifs étaient les suivants :

- examiner et actualiser les protocoles OMS pour l’évaluation de l’efficacité thérapeutique des antipaludiques dans le traitement du paludisme à falciparum non compliqué en région de transmission élevée (WHO/MAL/96.1077) et en région de transmission faible à modérée ;
- examiner le projet de recommandations pour l’évaluation de l’efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement du paludisme à vivax ;
- examiner la place des tests *in vitro* et des méthodes actuelles de recherche des marqueurs moléculaires dans la surveillance de la résistance aux antipaludiques ;
- définir les éléments techniques et opérationnels nécessaires pour renforcer la surveillance de la pharmacorésistance du *P. falciparum* et de *P. vivax* au niveau des pays.

Des scientifiques, des médecins, des chercheurs, des épidémiologistes et des statisticiens venus d’Afrique, des Amériques, d’Asie et d’Europe ont participé à la consultation (annexe 1). Celle-ci a consisté en exposés reprenant des documents de travail, en séances plénières et en discussions en groupe ; trois domaines essentiels ont été abordés: les méthodes de détermination de l’efficacité thérapeutique sur *P. falciparum*, les méthodes de détermination de l’efficacité thérapeutique sur *P. vivax*, les tests *in vitro* et les marqueurs moléculaires.

Ce rapport précise les corrections et les compléments d’information qui seront adoptés et qui ont été agréés par les experts pendant la consultation. Toutes ces modifications seront prises en compte dans le nouveau protocole OMS de surveillance de l’efficacité des antipaludiques dans le traitement du paludisme à falciparum et à vivax.

On trouvera ci-dessous les recommandations principales :

- La classification des réponses thérapeutiques doit être modifiée pour parvenir à une classification identique dans les régions à transmission palustre intense et dans celles à transmission palustre faible à modérée.
- Les méthodes analytiques et statistiques doivent être révisées.
- Le contrôle de qualité appliqué à la surveillance doit être améliorée et mieux défini.
- La manière de choisir les sites sentinelles et leur rôle doivent être parfaitement définis.
- Le projet de protocole concernant *P. vivax* doit être simplifié.
- La recherche opérationnelle appliquée à la mise au point de nouveaux outils doit être renforcée ; les tests *in vitro* et les marqueurs moléculaires existants doivent être standardisés.

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Surveillance de la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques

Les premiers systèmes de tests pour l'évaluation de la réponse *in vivo* de *P. falciparum* aux médicaments ont été mis au point en 1965, peu après les premières observations de résistance à la chloroquine chez cette espèce. Ces systèmes de tests ont été révisés par la suite en 1967, puis sont restés inchangés pour l'essentiel jusqu'aux modifications introduites en 1972 par le Groupe scientifique OMS de la Chimiothérapie du Paludisme et la Résistance aux Antipaludiques, leur donnant leur forme actuelle. Les tests standardisés ont à l'origine été mis au point pour la chloroquine. La réalisation de ces tests doit respecter les critères d'administration selon une posologie standardisée du médicament approprié et s'accompagner d'un examen parasitologique quotidien du sang pendant une durée précise, à savoir 7 ou 28 jours pour la chloroquine. La réalisation de ces tests a rencontré des difficultés sur le terrain en raison de la nécessité de faire chaque jour un examen de sang pendant la première semaine, puis tous les 7 jours par la suite quand le suivi était étendu au-delà de 7 jours. De plus, ces tests ont été conçus principalement pour l'évaluation de la réponse parasitologique de *P. falciparum* dans les régions à transmission palustre faible à modérée et ne tenaient pratiquement aucun compte de la réponse clinique aux médicaments ni de l'immunité du patient. Pour combler le manque de données cliniques bien souvent nécessaires aux responsables des stratégies sanitaires, il a été décidé de mettre en place un système de tests simplifiés dans lequel le nombre d'observations parasitologiques était réduit et complété par des observations cliniques standardisées.

Un protocole standardisé a été mis au point par les Centers for Diseases Control and Prevention d'Atlanta (Etats-Unis d'Amérique) et l'OMS pour évaluer l'efficacité thérapeutique des antipaludiques contre les infections à *P. falciparum* s'exprimant cliniquement chez le nourrisson et le jeune enfant dans les régions de transmission intense. La rédaction de ce protocole a tenu compte des travaux antérieurs comme l'indique le document de l'OMS WHO/MAL/94.1070, *Stratégies d'utilisation des antipaludiques*. Une version plus élaborée de ce protocole a été examinée et adoptée en août 1996 lors de l'atelier inter pays sur le traitement antipaludique «Malaria Treatment and Resistance in Kenya, Zambia and Malawi» (Mangochi, Malawi). Ce nouveau protocole est présenté comme la méthode OMS standardisée actuelle de surveillance de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques dans le traitement des enfants atteints de paludisme à *falciparum* non compliqué en région de transmission intense (document OMS, WHO/MAL/96.1077, *Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme à P. falciparum non compliqué dans les régions à transmission élevée*). Il apparaît cependant que dans de larges zones des Régions de l'Asie du Sud-Est, Pacifique occidental et Méditerranée orientale, ainsi qu'en Amérique du Sud, en Amérique centrale et en Afrique tropicale,

la transmission palustre est soit de faible intensité soit fortement cyclique avec des variations de type épidémique. Dans ces zones, l’immunité est en général faible. Comme ces zones sont en outre touchées par la pharmacorésistance de *P. falciparum* et que, cliniquement, les conséquences de la résistance sont encore plus marquées que lorsque le paludisme est stable, le protocole doit être adapté pour les régions où l’endémie est faible ou modérée.

Un protocole a donc été présenté et examiné lors de la réunion interrégionale sur la lutte antipaludique et la pharmacorésistance qui s’est tenue à Manille (Philippines) en octobre 1996 (Interregional Meeting on Malaria Control with Emphasis on Drug Resistance), et lors de la réunion d’experts qui a eu lieu à Manaus (Brésil) en mars 1998 sur l’efficacité des antipaludiques (OPS/HCP/HCT/113/98, *Evaluación de la eficacia terapeutica de los medicamentos para el tratamiento del paludismo por Plasmodium falciparum sin complicaciones en las Americas*). Au cours de la consultation informelle sur la surveillance de la pharmacorésistance aux antipaludiques dans la région du Mékong, réunie à Phnom Penh en octobre 2000 (Informal Consultation on Monitoring Drug Resistance to Antimalarial Drugs in the Mekong Region), plusieurs modifications ont été proposées et incluses dans un projet de protocole (mars 2001) adapté aux régions où la fréquence de la transmission est faible à modérée, dans lequel est soulignée la nécessité d’une classification générique adaptée à la fois aux régions à transmission intense et aux régions à transmission faible à modérée.

1.2 Surveillance de la résistance de *P. vivax* à la chloroquine

La résistance de *P. vivax* à la chloroquine a été confirmée pour la première fois chez des Australiens rapatriés de Papouasie-Nouvelle-Guinée. Depuis, la chloroquinorésistance de *P. vivax* a été signalée dans plusieurs régions, en Inde, en Indonésie et au Myanmar, au Brésil et au Guatemala. Elle a également été observée chez des voyageurs revenant du Guyana (Amérique du Sud) et rapatriés au Canada. D’autres observations font état d’une sensibilité totale à la chloroquine en Azerbaïdjan, aux Philippines et en Thaïlande. Les décisions sanitaires concernant l’utilisation de la chloroquine contre le paludisme à *vivax* doivent s’appuyer sur une évaluation de l’épidémiologie de la chloroquinorésistance de *P. vivax* en appliquant un protocole standardisé.

La nécessité de disposer d’une méthode standardisée d’identification des souches de *P. vivax* chloroquinorésistantes a été reconnue lors de la réunion qui s’est tenue à Manaus (Brésil) en mars 1998, sous les auspices l’Organisation panaméricaine de la Santé (OPS) pour adapter aux particularités des Amériques le protocole OMS de 1996 concernant la surveillance de l’efficacité des antipaludiques dans le traitement du paludisme à *falciparum*. Les experts de la Région des Amériques qui ont participé à la réunion ont exprimé leur préoccupation devant l’échec du traitement des infections à *P. vivax*, déjà perçu comme un problème considérable de santé publique, en

l'absence de protocole standardisé d'évaluation. Le groupe d'experts de l'OPS a préparé un projet de protocole pour l'évaluation de la sensibilité de *P. vivax* à la chloroquine dans différentes régions géographiques. A la suite de cette réunion, d'autres consultations se sont tenues à São Luis (Brésil) en février 2000 et Salvador (Brésil) en mars 2001. Les objectifs étaient les suivants : discuter l'utilisation, la viabilité et les améliorations possibles du projet de protocole pour la surveillance de la réponse de *P. vivax* à la chloroquine et échanger les résultats des études entreprises dans les différentes régions avec le projet de protocole concernant *P. vivax*. Le projet élaboré à Manaus a par la suite été modifié pour aboutir à la version actuelle, laquelle a été examinée au cours de la présente consultation.

2. OBJECTIFS DE LA CONSULTATION

- Examiner et actualiser les protocoles OMS pour l’évaluation de l’efficacité thérapeutique des antipaludiques dans le traitement du paludisme à falciparum non compliqué en région de transmission élevée (WHO/MAL/96.1077) et en région de transmission faible à modérée.
- Examiner le projet de recommandations pour l’évaluation de l’efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement du paludisme à vivax.
- Examiner la place des tests *in vitro* et des méthodes actuelles de recherche des marqueurs moléculaires dans la surveillance de la résistance aux antipaludiques.
- Caractériser les problèmes techniques et opérationnels posés par le renforcement de la surveillance de la pharmacorésistance de *P. falciparum* et de *P. vivax* au niveau des pays.

3. MÉTHODES DE DÉTERMINATION DE L’EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE SUR *PLASMODIUM FALCIPARUM*

3.1 Introduction

La principale recommandation du groupe de travail est de revoir le protocole actuel *in vivo* pour :

1. Mettre au point un protocole unique, standardisé, applicable partout, qui donne les grandes lignes des méthodes de surveillance de l’efficacité des antipaludiques vis-à-vis de *P. falciparum* dans les pays d’endémie.
2. Recommander les modifications permettant d’adapter ces méthodes aux caractéristiques locales de l’épidémiologie du paludisme et en particulier à l’intensité de la transmission.
3. Remanier le système actuel de classification des réponses *in vivo* pour parvenir à un système unique utilisable dans toutes les régions d’endémie.
4. Clarifier les points ambigus du protocole actuel.
5. Fournir un complément d’information pour faciliter la compréhension de la méthodologie des tests.

Le groupe a porté ses efforts sur les modifications concernant les objectifs essentiels du protocole : surveillance de l’efficacité thérapeutique dans le temps pour servir des objectifs strictement programmatiques. Il a été reconnu que ces méthodes ne sont pas faites pour fournir la totalité des données scientifiques nécessaires à la compréhension de l’efficacité thérapeutique et de la pharmacorésistance dans un milieu donné et qu’il ne faut pas en attendre un tel résultat. Leur but est plutôt d’apporter des données de bases permettant aux ministères de la Santé de formuler des stratégies et des politiques de traitement en connaissance de cause.

3.2 Recommandations spécifiques

3.2.1 Critères d’inclusion et d’exclusion

Classes d’âge ciblées. Dans toutes les régions, les méthodes employées doivent mettre l’accent sur l’efficacité du traitement chez le jeune enfant (< 5 ans) atteint de paludisme clinique. En effet, même dans les populations bénéficiant d’une immunité acquise faible, le jeune enfant a souvent une réponse moins favorable aux antipaludiques que les autres enfants et l’adulte. Cependant, dans les régions où la transmission est faible, le recrutement préférentiel d’enfants de moins de 5 ans risque de poser des problèmes logistiques (augmentation considérable de la durée du recrutement). Dans ce cas, ou quand le jeune enfant est nettement moins exposé au risque d’infection que l’adulte (en cas d’exposition professionnelle comme dans

certaines pays d’Asie du Sud-Est), on pourra recruter dans toutes les classes d’âge. Quoiqu’il en soit, il est recommandé chaque fois que possible de recruter un nombre suffisant de patients pour pouvoir stratifier sur l’âge (< 5 ans et ≥ 5 ans).

Traitement par certains médicaments. Des critères d’exclusion particuliers sont associés à certains médicaments. Par exemple, pour l’atovaquone-proguanil (Malarone[®]), l’artéméther-luméfantine (Co-artem[®], Riamet[®]) et l’halofantrine, il existe un âge ou un poids minimum en dessous duquel le traitement n’est pas recommandé.

Exclusion des enfants de moins de 6 mois. Ce critère d’exclusion est maintenu ; des informations complémentaires sont néanmoins impérativement requises pour préciser les différences d’utilisation, d’innocuité et d’efficacité chez le très jeune enfant (< 6 mois).

Critère de jugement : fièvre ou élévation mesurée de la température

- a) La mesure de la fièvre n’est pas toujours précise et la corrélation entre l’élévation de la température axillaire, rectale et auriculaire n’est pas fiable. Cependant, la fièvre telle que définie dans le présent protocole a une définition de travail commode qui implique qu’une température lue sur le thermomètre ne peut être due aux variations diurnes normales. La définition de la fièvre est la suivante :
i) température axillaire ≥ 37,5°C ; ii) température rectale ou tympanique ≥ 38°C .
La méthode utilisée pour prendre la température doit être précisée dans le protocole.
- b) Dans les régions où la transmission est intense, le recrutement des patients doit être basé sur la mesure de la fièvre (température corporelle élevée attestant la présence de la fièvre d’après les définitions ci-dessus). Un antécédent de fièvre ne suffit pas à lui seul. Ce critère de recrutement n’exclut pas qu’en présence d’une parasitémie et en l’absence de fièvre manifeste, le patient ne soit pas atteint d’un paludisme nécessitant un traitement. Ce critère signifie seulement que pour les besoins de cette évaluation, il faut disposer d’une mesure objective de la fièvre pour recruter. Les patients qui ne répondent pas à cette définition restrictive du paludisme nécessitent quand même un traitement, mais en dehors du contexte de l’étude.
- c) En région de transmission intense, la détermination du résultat du traitement ne doit être basée que sur l’élévation manifeste et mesurée de la température ; un antécédent de fièvre ne sera pas à lui seul considéré comme un indicateur suffisant d’échec du traitement.
- d) Dans les régions où la transmission est faible, il est également recommandé d’utiliser la fièvre manifeste comme critère de recrutement. On reconnaît cependant que l’application de ce critère risque de poser des problèmes logistiques si l’on veut recruter un nombre suffisant de patients en un temps raisonnable. Par conséquent, uniquement dans les régions où la transmission est faible et où l’antécédent de fièvre est considéré comme fiable, l’élévation mesurée de

température et l’antécédent de fièvre pourront être admis comme des critères valables de recrutement.

- e) Dans les régions où la transmission est faible, contrairement à ce qui se pratique en régions de transmission intense, la réponse programmatique devant une parasitémie post-traitement n’est pas différente chez les patients ayant des antécédents de fièvre et chez ceux ayant ou n’ayant pas de symptôme clinique manifeste (c’est-à-dire que les parasitémies symptomatiques et asymptomatiques sont considérées comme équivalentes, et exigent un traitement de secours en tant que manifestation de l’échec thérapeutique).
- f) Un antécédent de fièvre est défini par la présence de la fièvre, dans les 24 heures qui précèdent le recrutement.
- g) Une température mesurée $\geq 39,5$ °C ne sera plus un critère d’exclusion, pour adapter les critères à la nouvelle définition du paludisme grave donnée dans Organisation mondiale de la Santé (2000). Severe falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **94**, supplément 1.

Parasitémie. Les seuils de parasitémie définis comme critères d’inclusion ont été modifiés et sont passés de 1000–30 000/ : 1 à 1000–100 000/ : 1 en région de faible transmission, et de 2000–100 000/ : 1 à 2000–200 000/ : 1 en région de transmission intense. Ces modifications s’appuient sur la description de l’hyperparasitémie figurant dans Organisation mondiale de la Santé (2000). Severe falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **94**, supplément 1.

3.2.2 Classification des réponses au traitement

Le système de classification des réponses au traitement a été modifié (voir annexe 3).

La définition de l’*échec thérapeutique précoce* applicable aux régions de transmission palustre intense et de transmission faible à modérée doit être modifiée pour introduire l’absolue nécessité de mesurer la parasitémie au jour 2. En régions de transmission intense, la goutte épaisse au jour 2 est maintenant obligatoire, et pas seulement en cas de fièvre. Ce critère a été introduit pour des raisons éthiques.

La définition de l’*échec thérapeutique précoce* applicable aux régions à transmission faible à modérée doit être introduite pour rendre compte de la nécessité absolue de mesurer l’augmentation de température au jour 3. La définition actuelle se réfère formellement à la température axillaire ; elle doit être modifiée pour que l’on puisse utiliser d’autres méthodes de mesure de la température, et préciser le seuil pour chacune des méthodes.

La définition de l’*échec clinique tardif* reste la suivante dans les régions de transmission intense : « Présence d’une parasitémie un jour quelconque entre le jour 4

et le jour 14 et d’une température axillaire mesurée $\geq 37,5$ °C, en l’absence préalable de tout critère d’échec thérapeutique précoce » ; dans les régions à transmission faible à modérée elle s’énonce de la façon suivante : « Présence d’une parasitémie un jour quelconque entre le jour 4 et le jour 28 et d’une température axillaire mesurée $\geq 37,5$ °C, en l’absence préalable de tout critères d’échec thérapeutique précoce ».

Il est nécessaire d’introduire une note en bas de page pour accompagner la définition de l’échec clinique tardif dans les régions à transmission faible à modérée. En effet, lorsque les évaluations sont conduites dans des régions qui ont décidé d’accepter d’introduire la notion d’antécédent de fièvre au cours des 24 heures précédentes comme critère de recrutement, la définition de l’échec clinique tardif doit aussi introduire cette notion (par exemple : « Présence d’une parasitémie et soit d’une élévation mesurée de la température soit un antécédent de fièvre dans les 24 heures précédentes, un jour quelconque entre le jour 4 et le jour 28, en l’absence préalable de tout critère d’échec thérapeutique précoce. »). Remarque. Au jour 3 de l’étude, la présence d’une parasitémie associée à une élévation mesurée de la température est un indicateur important d’échec thérapeutique. La fièvre étant fréquente au jour 2, si l’on introduit la notion d’antécédent de fièvre au jour 3, on augmente considérablement et artificiellement la fréquence apparente des échecs thérapeutiques précoces. Par conséquent, l’antécédent de fièvre ne doit pas s’appliquer au jour 3 ni avant.

La définition de l’échec parasitologique tardif applicable aux régions de transmission intense a été ajoutée : « Présence d’une parasitémie au jour 14 et d’une température axillaire mesurée inférieure à 37,5 °C, en l’absence préalable de tout critère d’échec thérapeutique précoce et d’échec clinique tardif. »

La définition de l’échec parasitologique tardif appliquée aux régions à transmission faible à modérée a été ajoutée : « Présence d’une parasitémie un jour quelconque entre le jour 7 et le jour 28 et d’une température axillaire mesurée inférieure à 37,5 °C, en l’absence préalable de tout critère d’échec thérapeutique précoce ou d’échec clinique tardif. »

Le protocole soulignera combien la solidité du jugement clinique est importante pour garantir la sécurité des patients et décider s’il convient de maintenir la participation d’un patient donné dans l’étude. Ceci s’applique en particulier aux patients parasitémiques mais afébriles au jour 7 dans les régions de transmission intense. Si l’évaluation exige un suivi ininterrompu de ces patients pendant sept jours supplémentaires, ceux dont l’état semble particulièrement préoccupant (les patients afébriles avec une parasitémie élevée par exemple) peuvent, et doivent être surveillés encore plus attentivement, et notamment être hospitalisés ou réévalués le jour suivant. Le patient estimé inapte à poursuivre l’étude pour des raisons de sécurité peut, quel que soit le moment de l’étude, interrompre sa participation et être rangé dans le groupe des échecs thérapeutiques.

Le protocole devra comporter une définition actualisée du paludisme grave comme indiqué dans Organisation mondiale de la Santé (2000). Severe falciparum malaria.

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, **94**, supplément 1.

Une explication plus détaillée de la différence entre les expressions « échec thérapeutique », « retrait de l'étude » et « perdu de vue » est nécessaire. Par exemple, si le patient quitte le site d'étude et se rend dans un endroit où il ne peut plus être suivi, il devient un « perdu de vue » et non un patient qui est exclu de l'étude. Dans tous les cas, les raisons pour lesquelles le patient est exclu de l'étude ou est perdu de vue doivent être notées précisément et signalées. Voir également la section concernant l'analyse et le traitement des exclus de l'étude et des perdus de vue.

3.2.3 Problèmes analytiques et statistiques (y compris taille de l'échantillon)

Le protocole doit mentionner qu'il est essentiellement conçu pour obtenir des informations sur la surveillance de l'efficacité thérapeutique d'un certain nombre d'antipaludiques utilisés dans le traitement du paludisme à falciparum non compliqué, nécessaires aux programmes. Des additifs au protocole qui ne modifient pas sa structure fondamentale peuvent être apportés, comme par exemple la mesure de la concentration sanguine en médicaments, l'extension du suivi ou l'étude des marqueurs moléculaires. D'autres essais thérapeutiques, comme par exemple l'évaluation de nouveaux antipaludiques ou l'évaluation comparée de deux traitements, font appel à un type d'études différent qui n'est pas abordé par le présent protocole.

Les recommandations concernant les méthodes de calcul de la taille de l'échantillon s'écartent considérablement des recommandations du dernier protocole établi par l'OMS. La méthode LQAS d'échantillonnage par lots utilisée pour l'assurance de qualité a été utilisée pour diminuer la quantité de travail sur le terrain, mais les patients recrutés dans les études auraient dû être sélectionnés aléatoirement. Cela a rarement été le cas dans les essais réalisés depuis 1996. En outre, si la méthode LQAS sert à déterminer la taille de l'échantillon, on oublie bien trop souvent au moment de l'analyse de l'échantillon quelle est la méthode qui a été utilisée et l'étude est analysée comme si la taille de l'échantillon avait été calculée de la manière classique et l'interprétation est souvent incorrecte. On reconnaît que la méthode LQAS est valable si elle est utilisée correctement et qu'elle a l'avantage de permettre un arrêt de l'étude après le 16^e patient. Cependant, le groupe recommande l'utilisation des méthodes statistiques classiques pour déterminer la taille de l'échantillon en fonction de la proportion attendue d'échecs thérapeutiques, intervalle de confiance à 95% et une précision de 5% ou 10%. Le tableau indiquant la taille minimale de l'échantillon pour une étude de prévalence dans le cadre du protocole peut être simplifié pour ne comporter que les lignes correspondant aux précisions 0,05 et 0,1. Si le taux d'échec attendu est inférieur à 15% et pour que l'échantillon reste représentatif, il faut inclure au moins 50 patients.

La méthode de choix pour l’analyse des données provenant de telles évaluations est la méthode dite des courbes de survie. C’est une méthode qui permet l’inclusion des données concernant des patients retirés de l’étude ou perdus de vue sans avoir recours à des hypothèses sur une issue qui n’est pas connue. Elle présente donc les avantages essentiels de l’analyse en « *intent to treat* » (*intention to treat* : analyse réalisée en intention de traiter) moins les inconvénients de la méthode. Cependant, si cette méthode est recommandée comme méthode de choix, elle nécessite des explications et une formation. Si l’analyse par la méthode des courbes de survie peut se faire à la main, l’aide de l’ordinateur facilitera la tâche et réduira le risque d’erreurs de calcul.

Il faut reconnaître que l’adoption de la méthode des courbes de survie est un changement méthodologique considérable (la méthode utilisée auparavant étant presque toujours une méthode dite « *per protocol* »), occasionnant des difficultés de comparaison entre les données nouvelles et les données historiques. Quand les analyses préliminaires doivent être réalisées par du personnel qui n’est pas habitué ou pas formé à la méthode des courbes de survie, ou qui n’a pas d’ordinateur, il peut être nécessaire ou souhaitable de recourir à l’analyse « *per protocol* ». Par conséquent, il est recommandé d’utiliser parallèlement une méthode classique « *per protocol* » (dans ce type de méthode « *per protocol* » on élimine du dénominateur tous les patients qui ne sont pas évaluables [exclus et perdus de vue]). Il est fortement recommandé de rendre compte des analyses selon les deux méthodes d’analyse.

Des instructions détaillées sur la manière d’analyser les données à la main au moyen des deux méthodes devront figurer dans le protocole définitif. Des applications informatiques seront cependant mises au point pour faciliter tous les aspects de la gestion et de l’analyse des données.

3.2.4 Durée recommandée de l’évaluation

Régions à transmission intense. La durée minimale recommandée du suivi est de 14 jours. Les études de durée supérieure dans les régions de transmission intense doivent s’accompagner d’une évaluation moléculaire (par PCR : amplification génique) pour pouvoir distinguer entre recrudescence et réinfection. Plusieurs participants ont souligné la nécessité d’adapter la durée du suivi aux médicaments utilisés. D’après plusieurs expériences et essais, il apparaît que le taux réel d’échecs est sous-estimé quand le suivi est de 14 jours. La durée de suivi la mieux adaptée est respectivement de 28, 28, 42, 63 et 42 jours pour la chloroquine, l’amodiaquine, la sulfadoxine-pyriméthamine, la méfloquine et l’artéméter-luméfantrine.

Régions à transmission faible à modérée. La durée de suivi recommandée quand l’évaluation est menée dans des régions à transmission faible à modérée est de 28 jours. Dans certains cas, la durée de l’évaluation pourra être plus brève (14 jours minimum) et apporter cependant des résultats utiles. L’étude moléculaire pour

distinguer recrudescence de réinfection est recommandée, mais pas absolument indispensable quand l’étude a une durée supérieure à 14 jours.

3.2.5 Schémas thérapeutiques non couverts par le présent protocole

Le présent protocole n’est pas conçu pour étudier les schémas thérapeutiques dont la durée dépasse 3 jours, comme les traitements par la quinine pendant 7 jours, par les associations de quinine et de tétracycline ou de doxycycline administrées pendant 7 jours ou par les dérivés de l’artémisinine administrés pendant 5 à 7 jours.

3.2.6 Contrôle de qualité

Le contrôle de qualité doit s’appliquer à tous les aspects de l’évaluation. Les recommandations pour le contrôle de qualité concernant quatre aspects particulièrement importants de l’évaluation (microscopie, température, gestion des données, médicaments) sont indiquées ci-dessous.

Formation. Le contrôle qualité commence avec une bonne formation et une bonne supervision du personnel ainsi que l’attention portée aux méthodes et aux données. Avant la mise en route de l’évaluation, le temps et les ressources nécessaires doivent être consacrés à la formation. Une bonne partie du personnel peut être formée correctement avec un investissement en temps minimal et une supervision constante et appropriée. Dans la mesure où la validité de l’étude et où la sécurité des patients en dépendent, il faut s’assurer de la compétence des personnels qui jouent un rôle clé dans l’étude, et notamment les microscopistes et les responsables médicaux.

Evaluation hématologique. Elle est facultative. Si elle est mise en oeuvre dans un programme spécifique, l’évaluation de l’état hématologique sera soumise au contrôle de qualité selon des procédés adaptés à la méthode utilisée.

Contrôle de qualité de la microscopie

- a) Le contrôle qualité de la microscopie suppose que : i) le colorant de Giemsa utilisé est de bonne qualité ; ii) la méthode de coloration est conforme aux méthodes reconnues ; iii) le matériel est de bonne qualité et en bon état ; iv) les résultats de l’examen microscopique sont fiables. Le protocole actuel décrit convenablement la technique de coloration, mais devra être complété pour améliorer la description des autres aspects, en particulier des méthodes qui permettent de garantir la qualité des résultats microscopiques.
- b) Il est recommandé pour évaluer les résultats de l’examen microscopique d’appliquer la méthode suivante qui met en relief la reproductibilité du résultat plutôt que la reproductibilité de la numération exacte des parasites. En effet, on observe des variations considérables de la numération parasitaire, même entre deux microscopistes extrêmement expérimentés, surtout quand la densité parasitaire est

élevée. Dans cette évaluation, les résultats discordants qui entraînent une modification de classification de l’issue ont plus d’importance que les résultats discordants des examens parasitologiques sanguins individuels qui eux sont sans conséquence sur la classification finale. L’idéal est que deux microscopistes qualifiés effectuent séparément la lecture de toutes les préparations. En cas d’impossibilité, procéder à une vérification sur un échantillon sélectionné au hasard de 10 % des patients recrutés, ou d’au moins 10 patients sélectionnés au hasard (on prendra l’échantillon le plus grand). Le deuxième microscopiste, qui ignore le numéro du patient, le jour du suivi, les résultats initiaux et l’issue pour le patient doit réexaminer toutes les préparations microscopiques de ces patients. Le deuxième microscopiste doit donner les résultats comme si la lecture était faite pour la première fois (c’est-à-dire examen sanguin négatif ou positif, et dans ce cas numération parasitaire au moyen des méthodes classiques). Après réexamen de toutes les préparations, les nouvelles données seront rassemblées patient par patient, et les résultats utilisés pour déterminer l’issue au moyen du système de classification recommandé. Cette nouvelle issue sera ensuite comparée à l’issue initiale et les écarts seront notés. Si l’issue est discordante pour plus de 10 % du sous-échantillon (c’est-à-dire 1 patient pour un sous-échantillon de 10 patients), la totalité des résultats de l’étude devront être réexaminés.

Contrôle de qualité de la mesure des températures. Etant donné que la classification des issues dépend des températures mesurées (en particulier en régions à transmission élevée), la qualité des thermomètres et celle des techniques de prise de température seront réexaminées et garanties. Une formation et une supervision appropriées permettent d’assurer la qualité de la technique. En outre, le présent protocole recommande déjà que les températures mesurées inférieures à 36,0°C soient prises à nouveau. Avant l’évaluation, les thermomètres seront testés au moyen d’un bain-marie de température connue (la température du bain-marie doit être mesurée avec un thermomètre fiable, un thermomètre de laboratoire de préférence, avant de tester les thermomètres de l’étude). Un nouveau test des thermomètres aura lieu s’il est logistiquement possible pendant et à la fin de l’étude.

Contrôle de qualité de la gestion des données. Dans ce cas précis, « gestion des données » se rapporte à tous les aspects de la collecte, de l’entrée, du traitement et de l’analyse des données. Tous les cahiers d’observation devront être régulièrement réexaminés par le superviseur de l’étude tout au long de celle-ci, de préférence tous les jours, pour vérifier leur exactitude et l’absence de données manquantes. Si l’on utilise un ordinateur les données seront entrées en double ou vérifiées en comparant un échantillon de 10 % des enregistrements informatisés à l’exemplaire papier des cahiers d’observation pour confirmer l’absence de discordance.

Qualité des médicaments. Les médicaments importants en santé publique ne sont pas tous fabriqués conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). Il arrive même que des sociétés pharmaceutiques qui se conforment aux BPF fabriquent des médicaments de mauvaise qualité. Une analyse complète de la qualité des

médicaments selon la pharmacopée des Etats-Unis d’Amérique ou la pharmacopée britannique est difficile à organiser et coûte beaucoup trop cher pour de nombreux programmes. Pour certains médicaments importants en santé publique il n’existe pas de normes fixées par les pharmacopées. Dans la mesure du possible, il est souhaitable que les programmes se procurent les médicaments de l’essai auprès de l’OMS ou auprès d’autres fournisseurs de médicaments de qualité internationalement reconnue. Quand les médicaments ne peuvent pas être obtenus par ces filières, des échantillons des médicaments à tester seront soumis aux centres collaborateurs de l’OMS ou aux laboratoires régionaux de référence pour la qualité des médicaments qui les analyseront.

3.2.7 Système de surveillance par sites sentinelles

Les programmes de lutte doivent mettre en place un réseau de sites sentinelles afin de surveiller l’efficacité thérapeutique des antipaludiques. Si, scientifiquement, il est impossible de dire à priori combien de sites sont nécessaires, l’expérience indique qu’un nombre de sites compris entre 4 et 8 permet d’obtenir un équilibre entre la représentativité et la commodité. Les programmes augmenteront ou diminueront ce nombre en fonction des dimensions géographiques, de la distribution et de la densité de la population, de l’épidémiologie et de l’écologie du paludisme et de divers facteurs considérés comme importants pour le programme. La décision devra clairement tenir compte de la nécessité d’avoir un nombre de sites « gérable » pour pouvoir assurer une surveillance et une supervision appropriées.

Selon l’expérience plutôt que selon des arguments scientifiques, on recommande en outre de pratiquer les évaluations avec une périodicité qui ne sera pas supérieure à 24 mois. Pour assurer la comparabilité, celles-ci devront être réalisées à la même période de l’année. La plupart des programmes qui surveillent l’efficacité thérapeutique par un système sentinelle estiment plus facile d’alterner les sites (enquête dans 4 sites par an, chacun étant examiné tous les deux ans par exemple).

La surveillance de l’efficacité thérapeutique se fera par un système de sites sentinelles sélectionnés de manière appropriée pour obtenir des données longitudinales cohérentes et pour pouvoir analyser les tendances. Dans la phase initiale, on mettra en place un petit groupe national d’experts (programme national de lutte contre le paludisme, ministère de la Santé, universités, instituts de recherche, laboratoire national de référence) chargé de coordonner l’ensemble des activités, c’est-à-dire formation, supervision, collecte et analyse des données, et formuler des recommandations à l’intention des décideurs en matière de politique pharmaceutique. Ce groupe aura pour tâche d’assurer la qualité des diagnostics parasitologiques dans les sites sentinelles et de fournir un soutien logistique ininterrompu.

Pour pouvoir créer un site sentinelle, il faut au moins avoir du personnel formé et motivé, cliniciens et microscopistes, et un laboratoire où seront examinés les

prélèvements sanguins. Ces sites peuvent être localisés à la périphérie (au sein des communautés) ou dans un établissement de santé de district. En milieu urbain, les hôpitaux devront probablement accueillir des patients ayant un tableau clinique plus complexe, c’est-à-dire ayant eu plus souvent des échecs thérapeutiques et plus difficiles à suivre. La surveillance sera si possible assurée à la périphérie.

La sélection des sites sentinelles tiendra compte des caractéristiques suivantes :

- densité de la population ;
- accès facile au superviseur et faisabilité de la supervision ;
- caractéristiques épidémiologiques du paludisme, notamment intensité et saisonnalité de la transmission ;
- mobilité de la population et migrations (en particulier dans les zones frontalières) ;
- distribution des échecs des traitements antipaludiques signalés par le système d’information sanitaire.

Les sites sentinelles seront sélectionnés de manière à représenter chacune des strates épidémiologiques importantes du pays.

La surveillance peut être réalisée soit par du personnel local du site sentinelle soit par une équipe mobile plus spécialisée. Le choix dépendra de la situation du pays et essentiellement des ressources nationales et de la possibilité de trouver du personnel formé dans les sites sentinelles sélectionnés.

En raison de l’importance du secteur privé dans l’approvisionnement et la distribution des médicaments dans de nombreux pays ainsi que de la variabilité de la pharmacorésistance, des études sur l’utilisation et la qualité des médicaments seront réalisées chaque fois que possible dans les régions sélectionnées pour la surveillance sentinelle.

Les résultats ne seront probablement pas identiques d’un site à l’autre : certains sites identifieront peut-être une détérioration considérable de l’efficacité du traitement alors que d’autres continueront à enregistrer une réponse acceptable au même médicament. Le programme devra envisager des réponses à diverses questions : est-il possible de formuler des recommandations particulières de traitement pour une région sans modifier la politique et les recommandations nationales ? Dans combien de sites faut-il observer des échecs thérapeutiques inacceptables pour modifier la politique et les recommandations de traitement nationales ? Une fois que l’on a observé dans un site un taux d’échec thérapeutique important avec le médicament de première intention et que les politiques et les recommandations de traitement nationales ne sont pas modifiées, est-il nécessaire de poursuivre l’évaluation de ce médicament dans ce site ? Quelle est le taux d’échec thérapeutique qui sera fixé comme seuil ?

3.2.8 Intensité de la transmission (voir questions non résolues)

Les méthodes recommandées pour estimer l’intensité de la transmission quand celle-ci n’est pas déjà connue ou mise en question seront indiquées. Ces méthodes donnent une orientation générale permettant de caractériser les sites sentinelles dans toutes les situations. Elles ne sont pas faites pour établir une stratification officielle des risques et ne doivent pas être considérées comme définitives. En l’absence d’un système de surveillance fiable susceptible de fournir des données sur l’incidence réelle du paludisme dans les sites sentinelles, on pourra utiliser les méthodes suivantes :

- Enquêtes rapides en communauté basées sur l’indice splénique, la prévalence du parasite chez les moins de 1 an, la répartition de la prévalence du parasite ou la prévalence des cas cliniques avérés dans toutes les classes d’âge.
- Examen des données produites par le système d’information sanitaire ou les hôpitaux pour caractériser le profil des patients des consultations externes, morbidité grave attribuée au paludisme ou taux de mortalité attribué au paludisme.
- Données entomologiques existantes.

3.2.9 Questions non résolues

On a noté que de nouvelles consultations seront nécessaires pour pouvoir formuler des recommandations sur les questions suivantes :

Règles d’arrêt précoce. Serait-il possible d’élaborer un système d’analyse intermédiaire qui permettrait d’interrompre l’évaluation avant que tous les sujets de l’échantillon soient parvenus à la fin de la période de suivi si le taux d’échec se situe au-dessus d’un certain seuil ? Avec la méthode LQAS, l’étude peut être interrompue si le nombre observé d’échecs thérapeutiques est supérieur à 5 parmi les 16 premiers patients randomisés ($6/16 = 37,5\%$).

Validité globale de l’étude. Quel est le nombre de perdus de vue à partir duquel l’étude ne peut plus être considérée comme valable ? Ce seuil doit-il être différent en fonction de la durée du suivi (dans la mesure où les perdus de vue sont d’autant plus nombreux que l’étude est longue) ? Dans le protocole précédent, le nombre de perdus de vue était arbitrairement fixé à moins de 10% pour un suivi de 14 jours.

Intensité de la transmission. Des informations complémentaires doivent être recueillies pour faciliter l’évaluation de l’intensité de la transmission palustre. Le groupe envisage de proposer diverses options, éventuellement hiérarchisées. Quoi qu’il en soit, il convient de fournir des détails suffisants sur les méthodes à utiliser et de définir des seuils appropriés.

4. MÉTHODES DE DÉTERMINATION DE L’EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE SUR *PLASMODIUM VIVAX*

4.1 Introduction

Un protocole OMS pour l’évaluation de l’efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement du paludisme à vivax existe déjà sous forme de projet. L’objectif du groupe de travail était d’examiner attentivement ce projet et de proposer des recommandations pour la surveillance de la sensibilité de *P. vivax* à la chloroquine à la chloroquine associée à d’autres médicaments (la primaquine en particulier). Il a été tenu compte des modifications introduites au cours de la présente consultation dans le protocole pour l’évaluation de l’efficacité des antipaludiques contre le paludisme à *P. falciparum*.

4.2 Recommandations spécifiques

4.2.1 Critères d’inclusion et d’exclusion

On trouvera ci-dessous les critères d’inclusion et d’exclusion adoptés, comparés à ceux du projet de protocole :

Critères d’inclusion :

- Patients de plus de 6 mois.
- Présence d’une mono-infection à *P. vivax*, avec une densité parasitaire supérieure à 250/µl (la limite inférieure était de 1000/µl dans le protocole précédent).
- Antécédent de fièvre au cours des 48 heures précédant le recrutement.
- Possibilité et volonté de participer après information données aux parents ou aux tuteurs de l’enfant et accès à l’établissement de santé.
- Consentement éclairé.
- Une température axillaire $\geq 39,5$ °C n’est plus considérée comme un critère d’exclusion.

Critères d’exclusion :

- Tableau clinique nécessitant l’hospitalisation.
- Malnutrition grave.
- Grossesse.
- Présence d’une infection concomitante entraînant une fièvre importante susceptible d’interférer dans le suivi.
- Maladies infectieuses chroniques autres que le paludisme (tuberculose, par exemple).
- Déficit en G6PD si évaluation de la primaquine.
- Allergie connue et/ou intolérance à un ou plusieurs médicaments testés.

4.2.2 Classification des réponses au traitement

La distinction entre échec thérapeutique précoce et tardif a été abandonnée. Le groupe a opté pour une définition unique de l’échec thérapeutique, sans distinction entre l’échec précoce et l’échec tardif. Devant une infection à *P. falciparum* après élimination de *P. vivax*, le patient sera traité en conséquence et sera exclu de l’étude. Ces situations ne seront pas considérées comme des échecs du traitement de l’infection à *P. vivax*.

La définition de l’échec thérapeutique comporte les éléments suivants :

- détérioration de l’état clinique imputable à une affection à *P. vivax* nécessitant une hospitalisation et en présence d’une parasitémie ;
- présence d’une parasitémie et température axillaire $\geq 37,5$ °C à un moment quelconque entre le jour 3 et le jour 28 ;
- présence d’une parasitémie un jour quelconque entre le jour 7 et le jour 28, quel que soit l’état clinique.

4.2.3 Suivi

Jours	0	1	2	3	7	14	21	28	Autre
Examen clinique et température	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Traitement par la chloroquine	X	X	X						
Parasitémie	X		X	X	X	X	X	X	X
Hémoglobine	X							X	
Concentrations sanguines de la chloroquine et de ses métabolites	X								Réapparition
Marqueurs moléculaires	X								Réapparition

Le dosage de la chloroquine et de la déséthylchloroquine ainsi que la recherche des marqueurs moléculaires sont facultatifs dans la mesure où seul un petit nombre de laboratoires en est capable. Le dosage sanguin de la chloroquine peut aider à distinguer entre recrudescence et réinfection. L’existence d’une parasitémie en présence de taux sanguins de chloroquine et de déséthylchloroquine de 100 ng/ml ou plus est considérée comme un échec thérapeutique. Les raisons qui dictent le choix de ce seuil sont cependant contestées et ont besoin d’être validées.

4.2.4 Problèmes analytiques et statistiques (y compris taille de l’échantillon) (voir *P. falciparum*)

4.2.5 Contrôle de qualité (voir *P. falciparum*)

4.2.6 Système de surveillance par sites sentinelles (voir *P. falciparum*)

4.2.7 Utilisation des données

L’essai sera présenté selon un plan standardisé. Les résultats des tests seront communiqués aux décideurs sous forme verbale et écrite. Les données seront utilisées par l’autorité nationale et serviront aux comparaisons ultérieures au niveau régional et international. L’échange d’informations entre pays de la même région géographique sera encouragé.

4.2.8 Traitements de secours possibles

Il n’existe pas de traitement de remplacement reconnu après échec du traitement de l’infection à *P. vivax*. Le groupe de travail propose un re-traitement par la chloroquine, la réapparition de la parasitémie pouvant être due à des problèmes d’absorption, de rechute, d’infection nouvelle ou de taux résiduel faible en chloroquine. Cette option a cependant été contestée au cours de la séance plénière. Malgré ses défauts, de nombreux pays appliquent cette stratégie. Les participants sont d’accord pour estimer que le re-traitement par la chloroquine associée à la primaquine dès le jour 0 est une meilleure solution. L’existence d’un éventuel déficit en G6PD devra alors être vérifiée et prise en compte. La quinine peut être administrée en fonction de la situation locale. L’amodiaquine est un traitement de secours possible, bien que l’on ne dispose que de peu d’informations sur son efficacité contre *P. vivax*.

5. TESTS *IN VITRO* ET MARQUEURS MOLÉCULAIRES

Les résultats des tests d’efficacité thérapeutique restent à la base des stratégies d’utilisation des antipaludiques. Cependant, des outils comme les tests *in vitro* ou la recherche des marqueurs moléculaires aident à préciser ou à compléter le tableau d’ensemble. Les objectifs du groupe de travail étaient de réviser les méthodes en tenant compte de l’expérience et des découvertes récentes sur l’action du médicament et la pharmacorésistance, ainsi que d’apporter des informations sur l’utilisation éventuelle de techniques complémentaires telles que les méthodes *in vitro* et moléculaires.

5.1 Tests *in vitro*

5.1.1 Introduction

Compte tenu de leur difficulté technique et de leur coût, les tests *in vitro* ne doivent être réalisés que dans des centres qui disposent des compétences et des ressources nécessaires. Les possibilités d’utilisation sont les suivantes :

1. évaluation des résistances croisées entre divers médicaments ;
2. évaluation de la sensibilité initiale vis-à-vis de médicaments destinés à être adoptés ;
3. surveillance dans l’espace et dans le temps de la sensibilité du parasite aux médicaments.

Résistances croisées. Les résistances croisées sont variables suivant les régions et se produisent essentiellement entre médicaments appartenant à la même classe chimique (quinine, méfloquine) mais également entre médicaments appartenant à des classes chimiques différentes (méfloquine, artémisinine). Ces données peuvent être importantes dans plusieurs situations : changement du médicament de première intention, choix du traitement de deuxième intention et du traitement de secours au cours des tests d’efficacité thérapeutique ou choix des associations de deux ou plusieurs médicaments différents.

Evaluation de la sensibilité initiale vis-à-vis de médicaments destinés à être adoptés. Pour bien faire, il faudrait disposer des résultats de tests *in vitro* avant d’introduire un nouveau médicament en traitement (en monothérapie ou en association thérapeutique). Ces tests doivent être réalisés sur un échantillon de taille suffisante (entre 50 et 100 sujets par site sentinelle) et couvrir l’ensemble des sites sentinelles d’un pays. Quand les résultats des tests *in vitro* sont indéterminés, il faut pour les interpréter correctement recourir à l’analyse génétique des isollements de façon à identifier les marqueurs moléculaires de résistance.

Surveillance dans le temps et dans l’espace de la sensibilité des parasites. Les tests *in vitro* permettent d’attirer précocement l’attention sur l’imminence d’une résistance,

avant qu’elle ne devienne cliniquement apparente, ainsi que d’aider à cibler les études d’efficacité thérapeutique. Les essais *in vitro* sont également utiles pour surveiller les variations de la sensibilité à un médicament qui a été retiré. Quand on utilise une association thérapeutique et qu’il n’est pas possible de faire des tests d’efficacité thérapeutique sur chacun de ses composants, les tests *in vitro* permettent de contrôler la sensibilité vis-à-vis de chacun des médicaments de l’association.

5.1.2 Recommandations

Les tests *in vitro* peuvent être utilisés aux fins de la surveillance de la pharmacorésistance au niveau d’un pays ou d’une région mais ne doivent pas être utilisés dans le cadre du diagnostic individuel. Il conviendra d’établir des liens entre les programmes de lutte antipaludique et les programmes de recherche pour favoriser le déploiement de ce système. Il est recommandé que les tests *in vitro* soient réalisés par les laboratoires centraux de référence des pays d’endémie. Une standardisation de la méthodologie s’impose et notamment pour les méthodes de culture et la notification des résultats. Les seuils de définition de la résistance doivent être validés par des essais cliniques chez des patients non immunisés, pour chaque type de test *in vitro*. Un système de contrôle qualité doit être mis en place et inclure des clones de référence.

5.2 Marqueurs moléculaires de pharmacorésistance

Grâce aux marqueurs moléculaires on peut prévoir l’efficacité thérapeutique à grande échelle et des modèles adaptés à leur mise en œuvre ont déjà été proposés. Le recueil, la conservation et le transport des prélèvements en vue des analyses moléculaires sont beaucoup plus faciles que pour les tests *in vitro*, ce qui est un avantage considérable. Toutefois, des marqueurs moléculaires de résistance n’ont été identifiés que pour un petit nombre de médicaments et n’ont été validés jusqu’ici que pour *P. falciparum* (sulfadoxine, pyriméthamine, cycloguanil et chloroquine). C’est la raison pour laquelle le groupe de travail recommande la collecte d’échantillons de sang anonymes sur papier filtre auprès des patients participant aux tests d’efficacité thérapeutique. L’analyse de ces échantillons pourrait aider à valider de nouveaux marqueurs moléculaires pour d’autres médicaments. Les questions éthiques liées au recueil de prélèvements de sang destinés à une utilisation ultérieure ont été envisagées par le groupe de travail. Celui-ci estime que ces difficultés pourraient être levées en banalisant les prélèvements de sang, c’est-à-dire en les rendant anonymes, puis en réalisant des essais qui resteraient anonymes. Quoi qu’il en soit, la collecte des prélèvements de sang en vue d’analyses moléculaires ultérieures devra être mentionnée et expliquée convenablement au cours de la procédure de recueil du consentement éclairé.

L’analyse moléculaire des échantillons de sang sera réalisée dans des centres disposant des compétences et des ressources nécessaires. Plusieurs études ont déjà été réalisées et leurs résultats sont publiés. De tels centres existent déjà dans des pays d’endémie

et ont besoin d’être davantage aidés en termes de formation et de moyens. L’échange des données et la standardisation des méthodes seront encouragés entre les groupes et un réseau mondial éventuellement mis sur pied.

Comme les tests *in vitro*, l’étude moléculaire des marqueurs de résistance peut offrir un système d’alerte précoce ou servir à cibler les études d’efficacité thérapeutique. La surveillance de la prévalence des marqueurs moléculaires quand un médicament a été retiré ou qu’une association thérapeutique est utilisée peut également en bénéficier.

Les modèles de mise en oeuvre de la surveillance moléculaire ont besoin d’être validés dans différents contextes épidémiologiques. Jusqu’ici, ce système n’a été évalué qu’au Mali. Une collaboration étroite entre les programmes de lutte antipaludique et les groupes de recherche chargés de l’analyse moléculaire est indispensable. L’objectif final serait de connaître les modalités d’utilisation des marqueurs moléculaires pour documenter au mieux les décisions stratégiques en reliant la présence de marqueurs spécifiques à certaines issues cliniques.

5.3 Recherche opérationnelle

Le groupe de travail a identifié plusieurs sujets de recherche considérés comme prioritaires.

5.3.1 Génotypage de *P. falciparum*

MSP1, MSP2 et GLURP sont des marqueurs de génotypage actuellement bien connus qui permettent de distinguer entre réinfection et recrudescence en cas d’échec thérapeutique. Il convient de standardiser la définition des termes recrudescence et réinfection en s’appuyant sur l’analyse moléculaire. Compte tenu de la complexité possible de la population parasitaire chez un même individu, on se demande s’il serait utile d’analyser les prélèvements de sang recueillis au jour 0 et au jour 1 et l’on propose d’étudier la question. Une modification du calendrier du suivi serait alors nécessaire. D’autres sujets de recherche sont considérés comme importants : impact des infections mixtes par plusieurs espèces sur l’issue clinique et parasitologique du test, et relation entre la présence de marqueurs moléculaires de résistance et l’anémie.

5.3.2 Autres sujets de recherche importants

- Impact de la résistance sur l’anémie, la mortalité infantile, le taux de gamétocytes et la transmission palustre.
- Identification d’indicateurs parasitologiques et cliniques précoces adaptés à la prévision de l’échec thérapeutique et relation entre d’une part, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de certains médicaments, et d’autre part l’issue thérapeutique.

- Tests rapides pour déceler les contrefaçons de médicaments au niveau périphérique (il existe déjà des tests pour la chloroquine, la sulfadoxine-pyriméthamine et l’artésunate).
- Méthodes rapides et moins coûteuses de détection des déficits en G6PD.
- Méthodes plus simples et moins coûteuses de détermination du taux d’hémoglobine.
- Tests rapides plus spécifiques pour déceler des quantités significatives de médicament dans le sang et l’urine.
- Tests *in vitro* et marqueurs génétiques de résistance à la chloroquine et à la pyriméthamine pour *P. vivax*.
- Efficacité thérapeutique chez la femme enceinte et les sujets VIH-positifs.
- Evaluation des médicaments disponibles en cas d’échec du traitement des infections à *P. vivax* par la chloroquine.

Annexe 1. Liste des participants

Conseillers techniques

Professor A. A. Adeel

Department of Pathology, College of Medicine, King Saudi University
P.O. Box 2925, Riyadh, 11461, Royaume d’Arabie saoudite
Tél. (966) 1 463 3982; Fax : (966) 1 466 1287; Mél : aadeel@ksu.edu.sa ou
adeel@yahoo.com

Dr P. Bloland

Centers for Disease Control and Prevention, 4770 Buford Highway NE,
MS – F22, Atlanta, GA 30341-3724, Etats-Unis d’Amérique
Tél. (1) 770 488 7787; Fax : (1) 770 488 7761; Mél : pbb1@cdc.gov

Dr N. Chisaka

Tropical Diseases Research Centre, Department of Clinical Sciences
P.O. Box 71769, Ndola, Zambie
Tél. (260) 2 620402; Fax: (260) 2 621732; Mél : chisakan@hotmail.com

Professor U. D’Alessandro

Institut de Médecine tropicale, Nationalestraat 155, 2000 Anvers, Belgique
Tél. (32) 3 247 6354; Fax : (32) 3 247 63 09; Mél : udalessandro@itg.be

Dr D. Fryauff

Naval Medical Research Center, 503 Robert Grant Ave.
Silver Spring, MD 20910-7500, Etats-Unis d’Amérique
Tél. (1) 301 319 7583; Fax : (1) 301 319 7545; Mél : fryauffd@nmrc.navy.mil

Professor O. Gaye

Service de Parasitologie, Faculté de Médecine, Université Cheikh Anta, Diop
Dakar-Fann, Sénégal
Tél. (221) 825 19 98; Fax : (221) 825 3668; Mél : ogaye@ucad.refer.sn

Dr J.-P. Guthmann

Epicentre, 8 rue St-Sabin, 75011 Paris, France
Tel. (33) 1 40 21 28 48; Fax : (33) 1 40 21 28 03; Mél : jguthmann@epicentre.msf.org

Dr N. M. Huong

National Institute for Malaria Parasitology and Entomology, BC 10 200 Tu-Liem,
Hanoi, Viet Nam
Tél. (84) 4 854 2359; Fax : (84) 4 846 0196; Mél : nmhuong@fpt.vn

Professor J. Le Bras

Centre National de Référence de la Chimiosensibilité du Paludisme, Groupe Hospitalier
Bichat Claude Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France
Tél. (33) 1 40 25 78 99; Fax : (33) 1 46 27 02 08;
Mél : jacques.lebras@bch.ap-hop-paris.fr

Dr D. Legros

Epicentre, 8 rue St-Sabin, 75011 Paris, France
Tél. (33) 1 40 21 28 48; Fax : (33) 1 40 21 28 03; Mél : dlegros@epicentre.msf.org

Dr T. K. Mutabingwa

Gates Malaria Programme, c/o Muheza District Hospital, Private Bag, Muheza,
République-Unie de Tanzanie
Tél. (255) 27 2641420 (direct) ou (255) 27 2644121 poste 2068 (général);
Fax : (255) 27 2644121; Mél : tkmuta@ud.co.tz or tk.mutabingwa@lshtm.ac.uk

Dr F. Nosten

Shoklo Malaria Research Unit, P.O. Box 46, Mae Sot 63110, Tak, Thaïlande
Tél. (66) 55 531531; Fax : (66) 55 535440; Mél : shoklo@cscoms.com

Dr C. Plowe

Center for Vaccine Development, University of Maryland School of Medicine,
685 West Baltimore Street, HSF 480, Baltimore, Maryland 21201, Etats-Unis d’Amérique
Tél. (1) 410 706 3082; Fax : (1) 410 706 6205; Mél : cplowe@medicine.umaryland.edu

Dr C. Rwagacondo

Programme National de Lutte contre le Paludisme, BP 2514, Avenue de la Justice
Kigali, Rwanda
Tél. (250) 5 70205; Fax : (250) 7 6784; Mél : crwagacondo@hotmail.com ou
pnlprwa@rwanda1.com

Professor A. Samé-Ekobo

Laboratoire de Parasitologie, Faculté de Médecine CHU, BP 3266, Yaoundé, Cameroon
Tél. (237) 2312470; Fax : (237) 231 24 70; Mél : palucam@camnet.cm

Dr J. Simpson

Department of General Practice & Primary Care, University of Aberdeen
Foresterhill Health Centre, Westburn Rd, Aberdeen AB25 2AY, Royaume-Uni
Tél. (44) 1224 559406; Fax : (44) 1224 840683; Mél : j.a.simpson@abdn.ac.uk

Dr G. Snounou

Unité de Parasitologie Biomédicale, Institut Pasteur, 25 & 28 rue du Dr Roux
75724 Paris cedex 15, France
Tél. (33) 1 40 61 37 36; Fax : (33) 1 45 68 86 40; Mél : snounou@pasteur.fr

Dr S. Suon

Drug Resistance Research, National Malaria Center, 372 Monivong Blvd.,
Phnom Penh City, Cambodge
Tél. (855) 023 219 271; Fax : (855) 023 219 271

Dr E. Tjitra

NIHD, Pusat Penelitian dan Pengembangan Pemberantasan, Penyakit, Badan, Litbangkes,
Depkes RI., Jl. Percetakan Negara no. 29, Jakarta Pusat 10560, Indonésie
Tél. (62) 21 4261088, ext. 157 or 169; Fax : (62) 21 4243933;
Mél : emilt@litbang.depkes.go.id or etjitra@yahoo.com

Dr N. Valecha

Malaria Research Centre, Indian Council of Medical Research, 22 Sham Nath Marg
Delhi 110054, Inde
Tél. (91) 11 6966542; Fax : (91) 11 3946150; Mél : walicha@vsnl.com

Professor D. C. Warhurst

London School Hygiene and Tropical Medicine, London WC1E 7HT, Royaume-Uni
Tél. (44) 20 7927 2341; Fax : (44) 20 7637 0248; Mél : David.Warhurst@lshtm.ac.uk

Dr B. Watkins

1 Forge Cottages, Mudford, Somerset BA21 5TJ, Royaume-Uni
Tél. (44) 1935 850114; Mél : bwatkins@btinternet.com

Professor W. Wernsdorfer

Department of Specific Prophylaxis and Tropical Medicine, Institute of Pathophysiology,
University of Vienna, Kinderspitalgasse 15, 1095 Vienne, Autriche
Tél. (43) 1 879 7015; Fax : (43) 1 879 7015; Mél : walter.h.wernsdorfer@univie.ac.at

Secretariat OMS

Conseillers régionaux**Dr K. Carter**

Conseiller régional pour le paludisme, Organisation panaméricaine de la Santé, Organisation mondiale de la Santé, 523 23rd Street, N.W, Washington D.C. 20037, Etats-Unis d'Amérique
Tél. (1) 202 974 3843; Fax : (1) 202 974 3663; Mél : carterke@paho.org

Dr A. Schapira

Conseiller régional pour le paludisme, WHO/WPRO, PO Box 2932, 1000 Manille, Philippines
Tél. (63) 2 528 9723; Fax : (63) 2 521 1036; Mél : schapiraa@wpro.who.int

Dr T. Sukwa

WHO/AFRO Regional Office, Medical School, C Ward, Parirenyatwa Hospital,
Mazoe Street, P.O. Box BE 773, Belvedere, Harare, Zimbabwe
Tél. (263) 47 46 359; Fax : (263) 47 46 867; Mél : sukwat@whoafr.org

Dr K. Thimasarn

RBM-Mekong, UN Building, Secretariat, B-Block, Second Floor,
Rajdamnern Nok Avenue, Bangkok 10200, Thaïlande
Tél. (662) 288 2579; Fax : (662) 288 3048; Mél : thimasarn@un.org

Siège de l’OMS

Mr D. Alnwick

Responsable de projet, projet Faire reculer le paludisme (RBM)
Mél : alnwickd@who.int

Dr A. Bosman

Projet Faire reculer le paludisme (RBM)
Mél : bosmana@who.int

Dr C. Delacollette

Projet Faire reculer le paludisme (RBM)
Mél : delacollettec@who.int

Dr K. Mendis

Projet Faire reculer le paludisme (RBM)
Mél : mendisk@who.int

Dr F.-X. Meslin

Risques émergents pour la santé publique, pharmacorésistance comprise ;
département Maladies transmissibles : surveillance et action (EPH/CSR)
Mél : meslinf@who.int

Dr B. Nahlen

Projet Faire reculer le paludisme (RBM)
Mél : nahlenb@who.int

Dr A. Oduola

Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant
les maladies tropicales ; Recherche fondamentale et stratégique (TDR/STR)
Mél : oduolaa@who.ch

Dr P. Olliaro

Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant
les maladies tropicales ; Mise au point d’interventions et recherche sur la mise en oeuvre
(TDR/IDE) Mél : olliarop@who.int

Dr P. Ringwald

Equipe risques émergents pour la santé publique, pharmacorésistance comprise ;
département Maladies transmissibles : surveillance et action (EPH/CSR)
Mél : ringwaldp@who.int

Dr G. Rodier

Directeur, département Maladies transmissibles : surveillance et action (CSR)
Mél : rodierg@who.int

Dr W. R. Taylor

Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant
les maladies tropicales ; Mise au point d'interventions et recherche sur la mise en œuvre
(TDR/IDE) Mél : taylorw@who.int

Annexe 2. Ordre du jour

Lundi 3 décembre 2001

08:30 Enregistrement ; les badges et les dossiers sont disponibles à l’extérieur de la salle M205

Président: T. Mutabingwa

Rapporteurs: P. Bloland et U. D’Alessandro

09:00 Discours de bienvenue et ouverture de la réunion D. Alnwick/G. Rodier

09:10 Examen des protocoles OMS actuels pour la surveillance de l’efficacité thérapeutique des antipaludiques P. Ringwald

09:20 Pratique de la surveillance de l’efficacité thérapeutique dans les pays africains au moyen du protocole OMS T. Sukwa

09:40 Problèmes opérationnels avec le protocole OMS actuel (choix des sites sentinelles, constitution des équipes, formation, contrôle qualité des médicaments, contrôle qualité des données, analyse des données) T. Mutabingwa

10:00 Problèmes techniques avec le protocole OMS actuel (critères d’inclusion/d’exclusion, critères de classification, test urinaire, dosage de l’hémoglobine, adaptations en fonction des zones de transmission) P. Bloland

10:30 Pause-café

11: 00 Discussion concernant les protocoles OMS d’évaluation de l’efficacité

11:50 Rôle des tests *in vitro* dans la surveillance de la pharmacorésistance J. Le Bras
Discussion

12:30 Déjeuner

14:00 Marqueurs moléculaires et surveillance de la pharmacorésistance
Corrélation entre la présence de marqueurs moléculaires et les données cliniques : *dhfr* et *dhps* C. Plowe
Autres médicaments (aminoquinoléines, aminoalcool, artémisinine) D. Warhurst
Utilisation du génotypage par PCR dans les tests d’évaluation de l’efficacité thérapeutique G. Snounou

Discussion

15.30 Pause-café

16.00 Comparaison du protocole OMS avec les autres protocoles utilisés en recherche clinique P. Olliaro

16:20 Données épidémiologiques pour le choix des sites sentinelles en fonction de la situation épidémiologique U. D’Alessandro

16.50 Méthodes statistiques utilisées dans les tests d’efficacité thérapeutique (échantillonnage, plan d’analyse) J. Simpson

Discussion sur les trois derniers exposés

Mardi 4 décembre 2001

Président :

W. Wernsdorfer

Rapporteurs :

P. Bloland et U. D’Alessandro

09:00 Pratique de la surveillance de l’efficacité de la chloroquine dans le traitement du paludisme à *P. vivax*

- Azerbaïdjan
- Pérou
- Indonésie

P. Ringwald

P. Ringwald/T. Ruebush

E. Tjitra

09:30 Problèmes opérationnels et techniques de la surveillance de l’efficacité de la chloroquine dans le traitement du paludisme à vivax

D. Fryauff

Discussion du protocole concernant *P. vivax*

10.30 Pause-café

11:00 Groupes de discussion

Présentation des objectifs

P. Ringwald

Constitution de trois groupes de participants (protocole pour *P. falciparum*, protocole pour *P. vivax*, autres outils – tests *in vitro* et marqueurs moléculaires)

12:30 Déjeuner

14:00 Groupes de discussion

15:30 Pause-café

16:00-18:00 Groupes de discussion

Mercredi 5 décembre 2001

Président :

W. Watkins

Rapporteurs :

P. Bloland et U. D’Alessandro

09:00 Présentation des conclusions par les rapporteurs de chaque groupe

Discussion

10:30 Pause-café

11.00 Présentation des conclusions par les rapporteurs de chaque groupe

Discussion

12:30 Déjeuner

14:30 Présentation résumée des conclusions et recommandations

Rapporteurs

15:30 Clôture de la réunion et remarques finales

Président

Annexe 3. Classification des réponses au traitement

RÉGION DE TRANSMISSION INTENSE

RÉGION DE TRANSMISSION FAIBLE A MODÉRÉE

Echec thérapeutique précoce (ETP)

ETP

- Apparition de signes de danger ou de paludisme grave au jour 1, 2 ou 3, en présence d’une parasitémie
- Parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelle que soit la température axillaire
- Parasitémie au jour 3 et température axillaire $\geq 37,5$ °C
- Parasitémie au jour 3 dépassant d’au moins 25 % celle du jour 0

ETP

- Apparition de signes de danger ou de paludisme grave au jour 1, 2 ou 3, en présence d’une parasitémie
- Parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelle que soit la température axillaire
- Parasitémie au jour 3 et température axillaire $\geq 37,5$ °C
- Parasitémie au jour 3 dépassant d’au moins 25% celle du jour 0.

Echec thérapeutique tardif (ETT)

Echec clinique tardif

- Apparition de signes de danger ou de paludisme grave après le jour 3, en présence d’une parasitémie, en l’absence préalable de tout critère d’échec thérapeutique précoce
- Présence d’une parasitémie et température axillaire $\geq 37,5$ °C un jour quelconque entre le jour 4 et le jour 14, en l’absence préalable de tout critère d’échec thérapeutique précoce

Echec clinique tardif

- Apparition de signes de danger ou de paludisme grave après le jour 3, en présence d’une parasitémie, en l’absence préalable de tout critère d’échec thérapeutique précoce
- Présence d’une parasitémie et température axillaire $\geq 37,5$ °C (ou antécédent de fièvre) un jour quelconque entre le jour 4 et le jour 28, en l’absence préalable de tout critère d’échec thérapeutique précoce

Echec parasitologique tardif

- Présence d’une parasitémie au jour 14 et température axillaire $< 37,5$ °C, en l’absence préalable de tout critère d’échec thérapeutique précoce ou d’échec clinique tardif

Echec parasitologique tardif

- Présence d’une parasitémie un jour quelconque entre le jour 7 et le jour 28 et température axillaire $< 37,5$ °C, en l’absence préalable de tout critère d’échec thérapeutique précoce ou d’échec clinique tardif

Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA)

RCPA

- Absence de parasitémie au jour 14, quelle que soit la température axillaire, en l’absence préalable de tout critère d’échec thérapeutique précoce, d’échec clinique tardif ou d’échec parasitologique tardif.

RCPA

- Absence de parasitémie au jour 28, quelle que soit la température axillaire, en l’absence préalable de tout critère d’échec thérapeutique précoce, d’échec clinique tardif ou d’échec parasitologique tardif.