

## **Comparaison de l'Efficacité de l'Artémisinine-Pipéraquline versus l'Artémether-Luméfantrine dans le Traitement du Paludisme non Complicé à *Plasmodium falciparum* chez les Enfants de 6 à 59 Mois au Togo**

***Yao Mawuenyégan Agbo***

***Akpédjé Samuel David Agbogan***

Faculté des sciences de la santé, Université de Lomé, Togo

***Ako Aristide Bérenger Ako***

Unité de Paludologie, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, Côte d'Ivoire

***Ayikoé Adade***

***Bakenanmè Lare***

***Kossi Yakpa***

***Tinah Atvha-Oubou***

Programme National de Lutte contre le Paludisme, Togo

***Nadiédjoa Kokou Doui***

Service de Pédiatrie, CHU Campus, Lomé

Faculté des sciences de la santé, Université de Lomé, Togo

[Doi:10.19044/esj.2023.v19n18p21](https://doi.org/10.19044/esj.2023.v19n18p21)

Submitted: 10 March 2023

Accepted: 21 June 2023

Published: 30 June 2023

Copyright 2023 Author(s)

Under Creative Commons BY-NC-ND

4.0 OPEN ACCESS

*Cite As:*

Agbo Y.M., David Agbogan A.S., Bérenger Ako A.A., Adade A., Lare B., Yakpa K., Atcha-Oubou T. & Doui N.K. (2023). *Comparaison de l'Efficacité de l'Artémisinine-Pipéraquline versus l'Artémether-Luméfantrine dans le Traitement du Paludisme non Complicé à Plasmodium falciparum chez les Enfants de 6 à 59 Mois au Togo*. European Scientific Journal, ESJ, 19 (18), 21. <https://doi.org/10.19044/esj.2023.v19n18p21>

### **Résumé**

Introduction. Dans le but de proposer des molécules alternatives dans la prise en charge du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 à 59 mois au Togo, le Programme National de Lutte contre le Paludisme a comparé les données des études d'efficacité clinique et thérapeutique de l'artémisinine – pipéraquline (AP), à celle de l'artémether – luméfantrine (AL). Méthodes. Le protocole standardisé de 28 jours avec correction PCR de l'OMS était utilisé pour les deux molécules. Pour les comparaisons, le test « Chi<sup>2</sup> » de Pearson et le test « t » de Student ont été

utilisés. Résultats. Avant la correction PCR, l'efficacité de l'AP (73,9%), était plus faible que celle de l'AL (85,5% à 95,4%). Après la correction PCR, l'efficacité de l'AP (98,5%) s'est révélée équivalente à celle de l'AL (97 à 100%), cependant le taux de ré-infestation sous AP (25%) était de deux à cinq fois supérieur à celui sous AL (4,6% à 11,84%). Conclusion. Le schéma de traitement des enfants avec l'AP selon les tranches d'âge, et non selon le poids corporel, et pour deux jours a entraîné une disparité dans les posologies journalières et une insuffisance des doses reçues. Par conséquent, la durée de l'effet prophylactique post-thérapeutique attendu a été réduite. L'AP pourrait représenter une alternative crédible dans le traitement du paludisme non compliqué au Togo à condition d'adopter une posologie basée sur le poids corporel et un régime de 3 jours comme recommandé par l'OMS.

---

**Mots- clefs:** Artémisinine-pipéraquine, artéméther-luméfantrine, efficacité thérapeutique, paludisme non compliqué, Togo

---

## **Comparison of the Efficacy of Artemisinin-Piperaquine versus Artemether-lumefantrine in the Treatment of Uncomplicated Plasmodium Falciparum Malaria in Children Aged 6 to 59 months in Togo**

*Yao Mawuenyégan Agbo*

*Akpédjé Samuel David Agbogan*

Faculté des sciences de la santé, Université de Lomé, Togo

*Ako Aristide Bérenger Ako*

Unité de Paludologie, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, Côte d'Ivoire

*Ayikoé Adade*

*Bakenanmè Lare*

*Kossi Yakpa*

*Tinah Atvha-Oubou*

Programme National de Lutte contre le Paludisme, Togo

*Nadiédjoa Kokou Douti*

Service de Pédiatrie, CHU Campus, Lomé

Faculté des sciences de la santé, Université de Lomé, Togo

---

### **Abstract**

Introduction. With the aim of proposing alternative molecules in the management of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in children aged 6 to 59 months in Togo, the National Malaria Control Program compared data from clinical and therapeutic efficacy studies of artemisinin – piperaquine (AP), to those of artemether – lumefantrine (AL). Methods. The WHO standardized 28-day protocol with PCR correction was used for the two molecules. For comparisons, Pearson's "Chi2" test and Student's "t" test were used. Results. Before PCR correction, the efficacy of AP (73.9%) was lower than that of AL (85.5% to 95.4%). After PCR correction, the efficacy of AP (98.5%) was found to be equivalent to that of AL (97–100%) however, the rate of re-infestation with AP(25%) was two to five times greater than that of AL (4.6% à 11.84%). Conclusion. The treatment scheme of children with AP according to age groups, and not according to body weight, and for two days led to a disparity in daily dosages and an insufficiency of received doses. Therefore, the duration of the expected post-therapeutic prophylactic effect was reduced. AP could represent a credible alternative in the treatment of uncomplicated malaria in Togo provided that a dosage based on body weight and a 3-day regimen as recommended by the WHO is adopted.

---

**Keywords:** Artemisinin-piperaquine, artemether-lumefantrine, therapeutic efficacy, uncomplicated malaria, Togo

## Introduction

Le paludisme demeure un problème majeur de santé publique en Afrique subsaharienne malgré les nombreuses stratégies mises en place depuis les années 2000 (World Health Organization et al., 2003). Suivant les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les pays de cette région ont adopté les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine (CTA) pour le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*. Ces CTA, depuis leur mise en place comme traitement de première ligne, se sont révélés très efficaces dans de nombreux pays pour la réduction de la mortalité et de la morbidité liée au paludisme. Ce sont les meilleurs traitements disponibles du paludisme simple à *P. falciparum* (World Health Organization, 2022a). L'émergence et le développement de souches de *P. falciparum* résistantes aux CTA font peser une sérieuse menace sur les politiques de contrôle et d'élimination du paludisme dans les zones endémiques (World Health Organization, 2022a ; World Health Organization, 2015a ; World Health Organization, 2020).

Au Togo, le changement de politique thérapeutique adopté en 2004 a été appliqué par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) à partir de 2006. En 2016, le paludisme demeurait encore la première cause de consultation dans les formations sanitaires avec plus de 1,7 millions de cas notifiés selon le rapport annuel de 2016 du PNL. Il sévit sur un mode endémique avec une transmission continue toute l'année et des recrudescences saisonnières. Dès lors, des efforts importants ont été réalisés, notamment l'accès universel des populations aux tests de diagnostic rapide (TDR) et aux CTA. Ils ont permis de réduire le nombre de cas graves, ainsi que la mortalité hospitalière due au paludisme qui était passé de 16 décès pour 100.000 hospitalisations en 2011 à 12 décès pour 100.000 hospitalisations en 2016, selon le rapport annuel de 2016 du PNL. Les CTA retenus par le Ministère en charge de la Santé au Togo, pour le traitement du paludisme non compliqué jusqu'en 2015, étaient l'artéméther – luméfantrine (AL) et l'artésunate – amodiaquine (ASAQ). Depuis leur mise en place, ces CTA sont soumis à une surveillance périodique de leur efficacité, à travers des tests d'efficacité thérapeutique *in vivo* (Dorkenoo et al., 2012 ; Dorkenoo et al., 2016). En 2016, un projet pilote d'élimination du paludisme par des traitements de masse a été mise en place dans le district sanitaire de l'Est-Mono suite à un accord entre le Togo et la République Populaire de Chine. Ce projet a été exécuté par le PNL et la coopération de l'Université de Médecine Chinoise de Guanzhou. La CTA destinée à servir pour les traitements de masse était l'artémisinine – pipéraquline (AP). Elle a été soumise à un test d'efficacité thérapeutique avant

son utilisation en masse (Wang et al., 2020a). Aucune autre étude en Afrique subsaharienne n'a évalué l'efficacité de l'AP avant celle du Togo. C'est plutôt la dihydroartémisinine – pipéraquline (DHAP) qui s'en rapproche, qui a été évaluée dans le traitement du paludisme non compliqué (Yavo et al., 2011 ; Sylla et al., 2013) mais aussi comme alternative à la Sulfadoxine-Pyriméthamine + Amodiaquine dans la chimioprévention du paludisme saisonnier (Zongo, 2014 ; Traore, 2022), avec des résultats satisfaisants.

Dans le but de proposer des molécules alternatives pour la prise en charge du paludisme non compliqué à *P. falciparum* chez les enfants de 6 à 59 mois au Togo, le PNLP a décidé de faire une analyse comparée de l'efficacité clinique et thérapeutique de l'artémisinine-pipéraquline et de l'artéméther-luméfántrine.

## **Matériels et méthodes**

### ***Design de l'étude***

Nous avons comparé les résultats l'étude d'efficacité clinique et thérapeutique de l'artémisinine-pipéraquline réalisée en 2016 et ceux de l'artéméther-luméfántrine réalisée en 2012-2013 dans le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* chez des enfants de 6 à 59 mois au Togo. L'AP a été évalué à Elavagnon, et l'AL a été évalué à Lomé, Sokodé et Niamtougou selon le protocole standardisé de 28 jours avec correction PCR recommandé par l'OMS pour la surveillance de l'efficacité des antipaludiques (World Health Organization, 2009).

### ***Patients et traitements***

Les critères d'inclusions étaient identiques dans les deux études (World Health Organization, 2009). Les enfants inclus présentaient une infestation symptomatique, monospécifique et non compliquée à *P. falciparum*, avec une densité parasitaire comprise entre 2000 et 250.000 parasites/microlitre de sang. Ils ne souffraient d'aucune autre pathologie grave ou chronique telle que l'anémie grave ou la malnutrition sévère. Leurs parents avaient donné leur consentement pour le traitement et leur engagement à amener l'enfant à tous les rendez-vous du suivi. Chaque évaluation avait obtenu une autorisation du comité de bioéthique pour la recherche en santé du ministère de la santé du Togo. En 2012-2013, les enfants inclus avaient reçu, en fonction de leur poids corporel de l'artéméther-luméfántrine (Coartem<sup>®</sup>, Novartis Pharma, Switzerland) en comprimés dosés à 20mg/120mg, deux fois par jour pendant trois jours, à la posologie de 4mg/Kg/jour sur les sites de Lomé, Sokodé et Niamtougou (Dorkenoo et al., 2016). En 2016, sur le site de Elavagnon, les enfants avaient reçu en fonction de leur âge, de l'artémisinine-pipéraquline (Artequick<sup>®</sup>, Artepharm Co Ltd, PR China) en comprimés dosés à 62,5mg/375mg. Ainsi les enfants âgés de 6 à 24 mois avaient reçu demi-

comprimé par jour pendant 2 jours et les enfants âgés de 25 à 59 mois avaient reçu trois quarts de comprimé par jour pendant 2 jours (Wang et al., 2020a).

Dans ce travail, nous avons d'abord comparé les cohortes d'enfants entre elles à J0. Ensuite les résultats de l'AP ont été comparés à ceux de l'AL à travers l'efficacité clinique, la clairance parasitaire, et l'efficacité thérapeutique. L'efficacité clinique était jugée sur la proportion d'enfants apyrétiques 24 heures après le début du traitement. La clairance parasitaire était jugée sur la proportion d'enfants ayant une densité parasitaire nulle 72 heures après le début du traitement (J3). L'efficacité thérapeutique était jugée sur la proportion d'enfants ayant une réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) à J28 avant et après la correction moléculaire (PCR). Enfin, nous avons déterminé les doses d'artémisinine et de pipéraquline reçues par les enfants et les avons comparés aux doses de dihydroartémisine et de pipéraquline recommandées par l'OMS, à savoir au minimum 2,5mg/kg par jour de dihydroartémisine et 20mg/kg par jour de pipéraquline pendant 3 jours pour des enfants de moins de 25kgs (World Health Organization, 2022b ; World Health Organization, 2015b).

#### *Analyse statistique*

L'analyse en per-protocole avait été utilisée dans chacune des études afin de déterminer les issues du traitement avant et après la correction PCR. Le test Chi carré ( $\chi^2$ ) de Pearson pour les variables quantitatives et le test « t » de Student pour les variables qualitatives ont été utilisés pour les comparaisons. Le seuil de significativité est à 95% ( $p < 0,05$ ).

### **Résultats**

Sur l'ensemble des enfants symptomatiques testés par la microscopie, la proportion d'enfants fébriles porteurs de parasites (indice plasmodique) était à Elavagnon de 62,5%, à Lomé de 53,1%, à Sokodé de 48,0% et à Niamtougou de 47,9%. Le gain moyen en hémoglobine à J28 était de 1,4g/dL avec l'AP et de 1,5 à 2g/dL dans les bras de l'AL. A J3, la clairance parasitaire a été obtenue dans toutes les cohortes sauf à Niamtougou où 4% des enfants avaient encore des parasites. Le portage des gamétocytes persiste à J28 chez les enfants ayant reçu AP avec  $1 \pm 2$  gamétocytes/ $\mu$ L, tandis qu'il disparaît chez ceux ayant reçu AL.

La comparaison des caractéristiques générales (effectifs, âge, sexe) à J0 des enfants inclus, de l'efficacité clinique et de la clairance parasitaire sont consignés dans le tableau 1. Les résultats de la comparaison de l'efficacité thérapeutique à J-28 avant et après la correction PCR sont consignés dans le tableau 2.

Lors de l'administration de l'AP, les enfants âgés de 6 à 24 mois avaient reçu un demi-comprimé par jour, ce qui correspond, pour un poids corporel de 6 à 11 kg, à une posologie journalière variant de 5,2 mg à 2,84 mg

par kg d'artémisinine et 31,25 mg à 17,0 mg par kg de pipéraquline. Pareillement, les enfants âgés de 25 à 59 mois avaient reçu trois quarts de comprimé, ce qui correspond, pour un poids corporel de 12 à 20 kg, à une posologie journalière variant de 3,9 mg à 2,34 mg par kg d'artémisinine et 23,43 mg à 14,06 mg par kg de pipéraquline. La comparaison des doses de AP reçues et de DHAP recommandées par l'OMS sont consignées dans le tableau 3.

**Tableau 1.** Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des différentes cohortes

Paramètres	AP Elavagnon	AL Lomé	AL Sokodé	AL Niamtougou
<b>Caractéristiques générales des enfants testés</b>				
Nbre d'enfants testés IP	62,5%	53,14% ( <i>p</i> = 0,88)	48,0% ( <i>p</i> = 0, 92)	47,96% ( <i>p</i> = 0, 92)
Nbre de sujets inclus à J0	90	90	88	83
Sex-ratio (M/F) ( <i>p-value</i> )	1,19 (49/41)	1,19(49/41) ( <i>p</i> = 1)	1,37(51/37) ( <i>p</i> = 0,94)	1,07(43/40) ( <i>p</i> = 0,98)
Age moyen ± ET (mois) [IC95%] ( <i>p-value</i> )	31,3 ± 16,3 [28,95-36,9]	36,6 ± 16,8 [33,01-40,15] ( <i>p</i> = 0,17)	35,5 ± 16,5 [32,86 – 39,30] ( <i>p</i> = 0,22)	36,9 ± 15,3 [32,63 – 39,13] ( <i>p</i> = 0,25)
<b>Caractéristiques cliniques et biologiques des enfants inclus pour le traitement</b>				
T° moy J0 ± ET (°C)	38,5 ± 0,9	39,1 ± 0,9	38,8 ± 0,9	38,5 ± 1,0
%apyrétiqes J1 ( <i>p-value</i> )	65,2% [57,0 – 76,1]	56% ( <i>p</i> = 0,86)	72% ( <i>p</i> = 0,51)	65% ( <i>p</i> = 0,65)
TH moyen J0 ± ET (g/dL)	8,30 ± 1,67	10,2 ± 1,7	9,5 ± 1,8	10,5 ± 1,7
Gain moyen Hb J28 (g/dL)	+ 1,4	+ 2	+ 1,5	+ 2,7
DPmoyenne J0 [Extrêmes]	37045 [2341-178941]	29986 [2076-215786]	31824 [2060-230211]	29685 [2172-224250]
%DP J3 = 0	100%	100%	100%	96%

TH : Taux d'Hémoglobine

DP : Densité Parasitaire

**Tableau 2.** Comparaison de l'efficacité thérapeutique de Artémisinine-Pipéraqouine et de Artémether-Luméfandriline

Paramètres	AP Elavanyon	AL Lomé	AL Sokodé	AL Niamtougou
<b>Nbre inclus J0</b>	90	90	88	83
<b>Issues du suivi thérapeutique avant la PCR</b>				
<b>Exclus</b>	02	03	06	07
<b>Evaluables J28</b>	88	87	82	76
<b>ETP</b>	0 (0%)	0(0) [0 – 4,2]	0(0) [0 – 4,3]	0(0) [0 – 4,4]
<b>ECT</b>	04 (4,5%), [0-9,1]	1 (1,1%) [0 – 6,2]	3 (3,7%) [0 – 3,7%]	1 (1,3%) [0 – 7,1]
<b>EPT</b>	19 (21,6%), [11,9-30,4]	3 (3,4%) [0,7 – 9,7]	7 (8,7%) [3,5 – 16,8]	10 (13,2%) [6,5 – 22,9]
<b>RCPA [IC 95%]</b>	65 (73,9%), [66,1-84,5]	83 (95,4%) [88,6 – 98,7]	72 (87,8%) [78,7 – 94,0]	65 (85,5%) [75,6 – 92,5]
<b>Issues du suivi thérapeutique après la PCR</b>				
<b>Total Echecs</b>	23 (26,13%)	4 (4,6%)	10 (12,2%)	11 (14,5%)
<b>Recrudescence</b>	01	0	02	02
<b>Nouvelles infestations indéterminés</b>	22 (25%)	4 (4,6%)	7 (8,53%)	9 (11,84%)
<b>Evaluables après PCR</b>	66	83	74	67
<b>RCPA après PCR</b>	65 (98,48%)	83 (100%) [95,7 – 100]	72 (97,3%) [90,7 – 99,7]	65 (97,0%) [89,6 – 99,6]
<b>ETP : Echec Thérapeutique Précoce      ECT : Echec Clinique Tardif      EPT : Echec Parasitologique Tardif      RCPA : Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate.</b>				

**Tableau 3.** Comparaison des doses de Artémisinine-Pipéraqouine et de Dihydroartémisinine-Pipéraqouine

Age (mois)	Artémisinine – Pipéraqouine (AP)				Dihydroartémisinine – Pipéraqouine (DHAP)		
	Poids (Kgs)	Dose quotidienne	Dose totale	Posologie (/kg/j)	Dose quotidienne	Dose totale	Posologie (/kg/j)
<b>6 à 24</b>	6	31,25mg/187,5mg	62,5mg/375mg	5,2mg/ 31,5mg	15mg/120mg	45mg/360mg	2,5mg/20mg
	11	31,25mg/187,5mg	62,5mg/375mg	2,84mg/ 17,0mg	27,5mg/220mg	82,5mg/660mg	
<b>25 à 59</b>	12	46,875mg/281,25mg	93,75mg/562,5mg	3,9mg/23,43mg	30mg/240mg	90mg/720mg	2,5mg/20mg
	20	46,875mg/281,25mg	93,75mg/562,5mg	2,34mg/14,06mg	50mg/400mg	150mg/1200mg	

## Discussion

L'efficacité des CTA mis en place au Togo, comme traitement de première ligne du paludisme non compliqué, a été régulièrement évaluée par le PNLP depuis 2005, et les résultats ont été satisfaisants (Dorkenoo et al., 2012 ; Dorkenoo et al., 2016). Cependant, en dehors de ces deux molécules, d'autres combinaisons sont disponibles en pharmacie et sont utilisées par les populations particulièrement celles des milieux urbains. En 2016, aucune autre combinaison n'avait été évaluée au Togo jusqu'à l'artémisinine-pipéraqune (AP).

### *Comparaison des groupes d'enfants*

La comparaison des indices plasmodiques a montré qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans l'intensité de l'infestation entre Elavagnon et les sites de Lomé ( $p=0,88$ ), Sokodé ( $p=0,92$ ) et Niamtougou ( $p=0,92$ ). Le nombre d'enfants inclus à J0 pour l'AP, et les différents bras de l'AL est équivalent. L'âge moyen des enfants inclus semble plus élevé dans les bras de l'AL que dans le bras de l'AP, cependant il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'AP à Elavagnon, et l'AL à Lomé ( $p=0,17$ ), à Sokodé ( $p=0,22$ ) et à Niamtougou ( $p=0,25$ ). La répartition selon le sexe montre qu'à Lomé, le bras AP est identique au bras AL ( $p=1$ ), et qu'il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative avec AL à Sokodé ( $p=0,94$ ) et à Niamtougou ( $p=0,98$ ). Ainsi, à l'inclusion, les différents bras de AP et AL ne sont pas statistiquement différents en termes d'effectif, d'âge, de répartition selon le sexe et d'intensité de l'infestation des enfants, car au seuil de 95% toutes les p-value sont supérieures à 0,05. Par conséquent, les résultats obtenus sur ces différents groupes sont directement comparables.

### *Comparaison de l'efficacité clinique et de la clairance parasitaire*

A J1, il n'y a pas de différence pour la proportion d'enfants apyrétiques entre l'AP à Elavagnon et l'AL à Lomé ( $p=0,86$ ), à Sokodé ( $p=0,51$ ) et à Niamtougou ( $p=0,65$ ). Si en Afrique subsaharienne, aucune étude n'a été réalisée impliquant l'AP, par contre elle est apparue dans plusieurs essais cliniques en Asie du Sud-Est. Ainsi Song et al. ont trouvé que la clairance thermique était atteinte en plus de 24 heures, soit respectivement 31,6 heures pour l'AP, 34,6 heures pour la DHAP et 36,9 heures pour l'AL dans une étude à la frontière Cambodge-Thaïlande, sans toutefois de différence significative entre les trois (2011). Par contre, Trung et al. ont trouvé, dans leur étude comparant la DHAP et l'AP au Vietnam, une clairance thermique de 22,7 heures pour la DHAP et 24,7 heures pour l'AP (2009). Par ailleurs, l'efficacité parasitologique à J3 de l'AP est équivalente à celle de l'AL, puisque la quasi-totalité des enfants (96 à 100%) avaient atteint la clairance parasitaire.

### *Comparaison de l'efficacité thérapeutique à J-28*

Les cohortes d'enfants comparés n'étant pas différents statistiquement, la RCPA est directement interprétable et comparable. Avant la correction PCR, la RCPA de l'AP (73,9%) semblait plus faible que celle de l'AL (85,5 à 95,4%). Néanmoins, elle était équivalente entre l'AP et l'AL à Sokodé et Niamtougou car les intervalles de confiance se chevauchent, mais pas à Lomé. Après la correction PCR, la RCPA de l'AP (98,5%) est incluse dans tous les intervalles de confiance de la RCPA de AL. Par conséquent, après la correction PCR, le taux d'efficacité de l'AP est équivalent à celui de l'AL (tableau 2).

Cependant, la correction PCR a révélé un taux de ré-infestation 2 à 5 fois plus élevé avec AP (25%) qu'avec AL à Niamtougou (11,84%), Sokodé (8,53%) et Lomé (4,6%). La clairance parasitaire à J3 étant à 100% ou presque dans toutes les cohortes, l'efficacité de l'artémisinine ne pourrait être remise en cause. Par contre, la capacité de l'AP à assurer une prophylaxie post-thérapeutique efficace pourrait être discutée.

### *Comparaison des posologies et doses administrées*

L'administration de l'AP en fonction des tranches d'âges et non du poids corporel a entraîné des disparités dans les doses d'artémisinine et de pipéraquline reçues. Les doses recommandées par l'OMS pour les enfants de moins de 25 kg, traités par la DHAP sont au minimum de 2,5 mg/kg de poids corporel par jour d'artémisinine et 20 mg/kg de poids corporel par jour de pipéraquline pendant 3 jours (World Health Organization, 2022b ; World Health Organization, 2015b).

Nous avons observé avec le schéma d'administration de l'AP, que les doses journalières reçues dans une tranche d'âge diminuaient à mesure que l'âge, et par conséquent, le poids corporel de l'enfant, augmentaient. Ainsi les enfants les plus jeunes de la tranche d'âge choisie avaient reçu la dose journalière d'artémisinine et de pipéraquline recommandée pour leur poids corporel, mais les enfants les plus âgés de la même tranche d'âge avaient reçu une dose journalière insuffisante pour leur poids corporel (tableau 3). De plus, la dose totale d'artémisinine et de pipéraquline administrée au cours des deux jours de traitement, a été insuffisante par rapport aux recommandations de l'OMS pour les différentes tranches d'âge. Elle ne pourrait donc pas assurer une prophylaxie post-thérapeutique efficace. En Thaïlande, Krudsood et al. ont montré que : « les taux de guérison à 28 jours étaient inférieurs à 80% pour les traitements de 2 jours avec l'artémisinine-pipéraquline à 2,4 mg/kg et 14,4 mg/kg, respectivement, ou à 3,2 mg/kg et 16,0 mg /kg, respectivement ; mais étaient supérieurs à 98 % pour les régimes de 3 jours » (2007).

En effet, on observe que l'efficacité après correction PCR de l'AP a été trouvée satisfaisante partout où elle a été évaluée. Ainsi, en Asie du Sud-Est, dans une évaluation de trois antipaludiques en zone de paludisme à P.

*falciparum* multirésistant, le taux d'efficacité après correction PCR pour l'AP était de 95,1%, pour l'AL de 82,4% et pour la DHAP de 98,2% (Song et al., 2011). De même, une évaluation de l'AP et l'ASAQ a trouvé une efficacité de 98% après correction PCR pour les deux molécules au Vietnam (Thanh et al., 2012). Cette efficacité a même atteint 100% après correction PCR pour l'AP et la DHAP dans l'étude de Trung et al. (2009). Dans une revue systématique, Wang et al. ont noté une efficacité équivalente après correction PCR entre l'AP et d'autres CTA comme l'artésunate-méfloquine, la DHAP, l'ASAQ, et l'AL (2020b). Il apparaît donc que la correction PCR révèle l'excellente efficacité primaire de l'AP, due à l'artémisinine ; toutefois elle dissimule l'insuffisance des doses administrées et la réduction de la durée de l'effet prophylactique post-thérapeutique, dont témoigne le taux élevé de ré-infestation. Par ailleurs, l'insuffisance des doses d'artémisinine et de pipéraquline administrées pourrait expliquer l'incapacité de l'AP à faire disparaître les gamétocytes et ainsi à assurer une protection communautaire efficace contre la propagation de l'infestation à d'autres personnes.

## **Conclusion**

L'efficacité des CTA en général, et particulièrement celle de l'AL et de l'ASAQ est démontrée en Afrique subsaharienne et au Togo en particulier. L'artémisinine-pipéraquline n'a été jusqu'ici évaluée qu'en Asie du sud-est. L'évaluation réalisée au Togo, a été la première en Afrique subsaharienne. Sur la base de l'efficacité après correction PCR, l'AP est équivalente à l'AL dans le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* chez l'enfant de 6 à 59 mois au Togo. Cependant, malgré ce taux d'efficacité corrigé satisfaisant, l'administration des doses en fonction de l'âge, était source d'une grande variabilité dans les doses reçues pour les mêmes tranches d'âges. De même, la durée de deux jours indiquée pour le traitement, était responsable d'une insuffisance des doses totales normalement attendues pour le poids de l'enfant. Par conséquent, l'artémisinine-pipéraquline ne pourrait être une molécule alternative pour le traitement du paludisme non compliqué de l'enfant au Togo, qu'à condition d'adopter une posologie en fonction du poids corporel et un régime de traitement de trois jours.

**Conflits d'intérêts:** Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

## **Contributions des auteurs**

Tous les auteurs ont contribué de manière égale à la conception à l'acquisition et l'interprétation des données ainsi qu'à la révision et à l'approbation de la version finale du manuscrit.

## References:

1. Dorkenoo, M.A., Barrette, A., Agbo, Y.M., Bogreau, H., Kutoati, S., Sodahlon, Y. K. & Morgah, K. (2012). Surveillance of the efficacy of artemether-lumefantrine and artesunate-amodiaquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* among children under five in Togo, 2005-2009. *Malaria Journal*, 11, 338. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-338>.
2. Dorkenoo, A. M., Yehadji, D., Agbo, Y. M., Layibo, Y., Agbeko, F., Adjeloh, P., Yakpa, K., Sossou, E., Awokou, F. & Ringwald, P. (2016). Therapeutic efficacy trial of artemisinin-based combination therapy for the treatment of uncomplicated malaria and investigation of mutations in k13 propeller domain in Togo, 2012–2013. *Malaria journal*, 15(1), 1-9.
3. Krudsood, S., Tangpukdee, N., Thanchatwet, V., Wilairatana, P., Srivilairit, S., Pothipak, N., Song, J., Li, G., Brittenham, G.M. & Looareesuwan, S. (2007). Dose ranging studies of new artemisinin-piperaquine fixed combinations compared to standard regimens of artemisinin combination therapies for acute uncomplicated falciparum malaria. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 38(6), 971.
4. Song, J., Socheat, D., Tan, B., Seila, S., Xu, Y., Ou, F., Sokunthea, S., Sophorn, L., Zhou, C., Deng, C., Wang, Q. & Li, G. (2011). Randomized trials of artemisinin-piperaquine, dihydroartemisinin-piperaquine phosphate and artemether-lumefantrine for the treatment of multi-drug resistant falciparum malaria in Cambodia-Thailand border area. *Malaria journal*, 10, 1-8.
5. Sylla, K., Abiola, A., Tine, R. C. K., Faye, B., Sow, D., Ndiaye, J. L., Ndiaye, M., Lo, A.C., Folly, K., Ndiaye, L.A. & Gaye, O. (2013). Monitoring the efficacy and safety of three artemisinin based-combinations therapies in Senegal: results from two years surveillance. *BMC infectious diseases*, 13, 1-10.
6. Thanh, N. X., Trung, T. N., Phong, N. C., Quang, H. H., Dai, B., Shanks, G. D., Chavchich, M. & Edstein, M. D. (2012). The efficacy and tolerability of artemisinin-piperaquine (Artequick®) versus artesunate-amodiaquine (Coarsucam™) for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in south-central Vietnam. *Malaria journal*, 11(1), 1-9.
7. Traoré, S. (2022). *Efficacité de la Dihydroartémisinine-Pipéraquline comparée à la Sulfadoxine Pyriméthamine plus Amodiaquine dans la Chimio prévention du paludisme saisonnier chez les enfants d'âge scolaire à Bandiagara, Mali* (Doctoral dissertation, USTTB).

8. Trung, T. N., Tan, B., Van Phuc, D., & Song, J. P. (2009). A randomized, controlled trial of artemisinin-piperaquine vs dihydroartemisinin-piperaquine phosphate in treatment of falciparum malaria. *Chinese journal of integrative medicine*, 15, 189-192.
9. Wang, Q., Zhang, Z., Yu, W., Lu, C., Li, G., Pan, Z., Zhang, H., Wu, W., Atcha-Oubou, T., Yuan, Y., Guo, J., Liang, Y., Huang, X., Guo, W., Li, C., Julie, N., Xu, Q., Sanwogou, L., Song, J. & Deng, C. (2020a). Surveillance of the efficacy of artemisinin–piperaquine in the treatment of uncomplicated plasmodium falciparum malaria among children under 5 years of age in Est-Mono district, Togo, in 2017. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 784.
10. Wang, Q., Zou, Y., Pan, Z., Zhang, H., Deng, C., Yuan, Y., Guo, J., Tang, Y., Julie, N., Wu, W., Li, G., Li, M., Tan, R., Huang, X., Guo, W., Li, C., Xu, Q. & Song, J. (2020b). Efficacy and safety of artemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated malaria: a systematic review. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 562363.
11. World Health Organization, Global Partnership to Roll Back Malaria, World Bank, United Nations Development Programme, African Summit on Roll Back Malaria (2000 : Abuja, Nigeria). et al. (2003). La Déclaration d' Abuja et le plan d' action : extrait du Sommet africain pour faire reculer le paludisme, Abuja, 25 avril 2000 (WHO/CDS/RBM/2000.17). Organisation mondiale de la Santé. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67817>
12. World Health Organization. (2009). Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy.
13. World Health Organization. (2015b). Guidelines for the treatment of malaria, 3rd ed. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/162441>
14. World Health Organization. (2015a). *Global technical strategy for malaria 2016-2030*. World Health Organization.
15. World Health Organization. (2020). *Report on antimalarial drug efficacy, resistance and response: 10 years of surveillance (2010-2019)*. World Health Organization.
16. World Health Organization. (2022a). Combattre la résistance émergente aux médicaments antipaludiques en Afrique. <https://www.who.int/fr/news/item/18-11-2022-tackling-emerging-antimalarial-drug-resistance-in-africa>. Consulté le 14 décembre 2022.
17. World Health Organization. (2022b). WHO guidelines for malaria, 3 June 2022. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/354781>. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Consulté le 15 novembre 2022.

18. Yavo, W., Faye, B., Kuete, T., Djohan, V., Oga, S. A., Kassi, R. R., Diatta, M., Ama, M.V., Tine, R., Ndiaye, J-L., Evi, J-B., Same-Ekobo, A., Gaye, O., & Koné, M. (2011). Multicentric assessment of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine compared to artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in sub-Saharan Africa. *Malaria journal*, 10, 1-8.
19. Zongo, I. (2014). *Efficacy, safety, tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine and sulfadoxine-pyrimethamine plus amodiaquine for seasonal malaria chemoprevention (SMC) in children in Burkina Faso* (Doctoral dissertation, London School of Hygiene & Tropical Medicine).