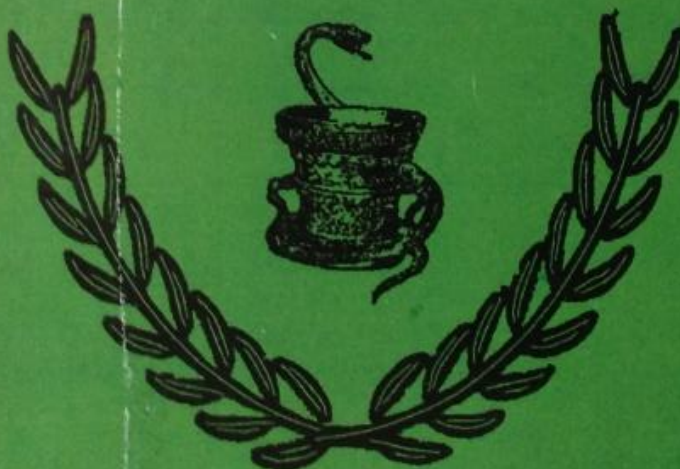




UNIVERSITE DE KINSHASA
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNALES DE PHARMACIE ANNALS OF PHARMACY

Journal of Pharmaceutical, Biomedical and Natural Sciences



Volume 4

N° 1

Avril/April 2012

PRESSES DE L'UNIVERSITE DE KINSHASA
PUK

**ETUDE COMPARATIVE DE L'EFFICACITE
THERAPEUTIQUE DE L'ARTESUNATE
SEULE OU EN ASSOCIATION AVEC
L'AMODIAQUINE ET DE LA TISANE DE
ARTEMISIA ANNUA CULTIVEE A L'OUEST
DU CAMEROUN**

**ROSINE D. CHOUGOUO-KENGNE¹; JONAS
KOUAMOUC¹; ROGER MOYOU-SOMO²;
A. PENGE ON' OKOKO³.**

¹ Université des Montagnes, Bangangté, Cameroun;

² IMPM/CRM et FMSB Cameroun ;

³ Université de Kinshasa RDC.

Dr Jonas Kouamouo, pharmacie de l'espoir Bangangté, B.P 208 Bangangté
Cameroun

Email : Jonaskouamouo@yahoo; tel 00 237 99 55 91 34

RESUME :

Cette étude effectuée de Juin à Octobre 2006 dans le département du NDE au Cameroun, avait pour objectif d'étudier l'efficacité des médicaments conventionnels à base d'artémisinine (artésunate et artésunate + amodiaquine) et celle des tisanes d'Artemisia annua sur P. falciparum dans le département du NDE à l'Ouest du Cameroun.

L'artésunate pris en 5 jours et l'association artésunate/ amodiaquine prise en 3 jours ont donné des succès thérapeutiques respectifs de 81,25% et 85,70%. L'addition de l'amodiaquine augmente significativement le taux de succès thérapeutique de l'artésunate.

Les tisanes d'Artemisia annua prises en 5 jours ou en 7 jours donnent respectivement 71,3% et 100% de réponses thérapeutiques positives. La durée du traitement améliore l'efficacité thérapeutique de la tisane d'Artemisia annua.

Tous les effets indésirables liés à chacun des traitements disparaissent à la fin de la cure.

Mots clés: *Artemisia annua*, artésunate, amodiaquine, efficacité thérapeutique, *P. falciparum*.

ABSTRACT:

This study conducted from June to October 2006 in the NDE division in Cameroon, aimed to compare the effectiveness of conventional drugs artesunate, artesunate + amodiaquine and herbal *Artemisia annua* infusion on *P. falciparum* in the NDE division in West Cameroon.

Artésunate used alone in 5 days and the combination artesunate + amodiaquine used in 3 days produce therapeutic success of respectively 81.25% and 85.70%. Adding amodiaquine significantly increases the treatment success rate of artesunate.

The infusions of *Artemisia annua* taken in 5 days or 7 days respectively provide 71.3% and 100% of therapeutic responses. The duration of treatment improves therapeutic rate of *Artemisia annua* infusion.

All adverse effects of each of these drugs were gone when treatment was completed.

Key word index: *Artemisia annua*, artesunate, amodiaquine, therapeutic effectiveness, *P. falciparum*.

INTRODUCTION

Le paludisme est la première cause de morbidité et de mortalité dans le monde, surtout en Afrique au Sud du Sahara. La résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques contribue à la dégradation de cette situation (1). Les résistances à la chloroquine ont été décrites dès les débuts 1982 au Cameroun (2) puis dans une moindre mesure les résistances à l'amodiaquine et même à la sulfadoxine-pyriméthamine (3).

Face à cette situation, l'OMS recommande les traitements combinés à l'artémisinine, lequel provient de la plante *Artemisia annua* (4), (5), (6). Par ailleurs, devant le coût élevé de ces médicaments et un regain

de naturopathie par les populations, beaucoup de patients ont eu recours pour traiter le paludisme aux tisanes à base de *A. annua* (les feuilles desséchées de cette plante sont mis à disposition par le CIPCRE, une ONG basée à Bafoussam au Cameroun) (6).

Notre étude a pour but d'évaluer l'efficacité thérapeutique de l'Artésunate, en monothérapie ou association avec l'Amodiaquine en même temps que la tisane à base de *A. annua* sur *P. falciparum* dans le NDE (Ouest du Cameroun).

MATERIEL ET METHODES

Site d'étude

Le district de santé de Bangangté est situé à l'Ouest du Cameroun dans le territoire du département du NDE, entre le 4° 53' et 5° 16' de latitude Nord, le 10° 21' et 10° 49' de longitude Est. Notre étude s'est déroulée aux mois de Juin à Octobre 2006 dans 3 quartiers de 2 groupements : les quartiers Kopda et Madoum dans le groupement Bangoulap. Dans cette région, le paludisme est endémique et influencé par les saisons. L'espèce parasitaire prévalente est *P. falciparum*. Des études de chimiosensibilité in vitro réalisées à Bamena, un des villages de ce district de santé, en 1992, ont montré un fort taux de chimiorésistance à la chloroquine et une bonne sensibilité à l'amodiaquine (2). Bamena est situé à une quinzaine de notre site d'étude.

Méthodologie

Les patients ou leurs parents retenus pour l'étude ont été informés des objectifs de l'étude et ont volontairement adhéré.

Au total 73 patients atteints de paludisme à *P. falciparum* sans complication ont été retenus parmi les malades recrutés. Leur âge variait de 0 à 80 ans. La plupart de ces patients étaient des enfants. On leur a attribué au hasard des traitements par voie orale. L'utilisation antérieure d'un antipaludique n'a pas été retenue comme critère d'exclusion. En revanche, 13 patients montrant des symptômes cliniques correspondant à un paludisme grave ont été exclus et orientés vers les services de santé appropriés.

Des échantillons de sang ont été prélevés pour détecter les parasites. La coloration de Giemsa a été appliquée sur les gouttes épaisses, puis le nombre de parasites pour 200 leucocytes a été évalué et multiplié par 40 pour trouver la parasitémie par μl de sang.

Les médicaments utilisés avaient pour origine :

- Le laboratoire ZENUFA de KINSHASA en RDC pour ce qui est de l'artésunate.
- Le CIPCRE du Cameroun pour les feuilles desséchées de *A. annua*
- L'officine plus précisément les laboratoires MANEESH PHARMACEUTICALS pour le CENAME Cameroun en ce qui concerne l'amodiaquine.

Les essais standardisés selon l'OMS (7), (8) se sont déroulés en 14 jours après le début du traitement. Les médicaments sont prescrits en fonction du poids. Il y a eu 4 groupes de patients :

-Le premier groupe est soumis à l'artésunate en traitement de 5 jours

- Adulte : J1 200 mg/j
J2 à J5 : 100mg/j

- Enfant : J1 2mg/kg/j
J2 à J5 : 1 mg/kg/j

-Le second groupe reçoit un traitement en association contenant de l'artésunate et de l'amodiaquine (50 / 153 mg). La durée du traitement est de 3 jours. La dose est fonction du poids du malade et la prise journalière est unique

- Pour un poids inférieur à 10 Kg : J₁ à J₃ (25 / 76,5 mg)/j
- Entre 10-20 kg : (50 / 153 mg)/j
- Entre 20-40 kg : (100 / 306mg)/j
- A partir de 40kg : (200 / 612mg)/j

- Le troisième groupe est soumis à 5 jours de traitement par une tisane à base de feuilles desséchées de *A. annua*. Les feuilles séchées de *Artemisia annua* ont été préparées en infusion de 15 min à raison de 5g par litre d'eau bouillante selon la technique décrite par RATH et COL (9). La dose était de 1 litre par adulte / jour.

La dose enfant était en fonction du poids (166ml par 10Kg de poids) (10); (11).

- Le quatrième groupe reçoit la tisane, préparée comme précédemment en 7 jours.

La température, la parasitémie et l'évolution des signes cliniques sont recherchés à J₁, J₂, J₃, J₄, J₇ et J₁₄.

Réponse clinique et thérapeutique :

L'évaluation de la réponse thérapeutique s'est faite selon les prescriptions de l'OMS (7).

Echec thérapeutique précoce : Sujets se présentant à J₃ avec une fièvre persistante et une parasitémie de densité supérieure à 25% de la parasitémie à J₀.

Echec thérapeutique tardif : Sujets dont la fièvre a disparu à J₃ (densité parasitaire inférieure à 25% de J₀) mais ayant présenté une fièvre avec une parasitémie de J₄ à J₁₄.

Succès thérapeutique : Sujets sans fièvre et sans parasitémie inférieure à 25% de J_0 et dont la parasitémie a disparu ensuite (guérison tardive).

L'analyse statistique a été faite par les tests non paramétriques de Khi 2 et de KOLMOROV-SMIRNOV, pour cela nous avons utilisé le logiciel XLSTAT 2007 (12).

RESULTATS ET DISCUSSION

Les 73 enfants et adultes présentant un paludisme non compliqué sélectionné pour l'étude, avaient une parasitémie située entre 1000 et 15000 parasites par μ l de sang ainsi que de la fièvre (température supérieure ou égale à $37^{\circ} 5$) ou avaient des antécédents de fièvre au cours de 48 heures avec parasitémie.

Le suivi complet n'a pas pu être réalisé chez 4 patients (5,4 %).

Les données cliniques et parasitologiques au début de l'épreuve à l'admission montrent que les plaintes prévalentes des maladies étaient les céphalées, l'asthénie, les myalgies, les vertiges, la sensation de fièvre et la transpiration.

26 patients sont traités par l'artésunate en monothérapie, 21 par l'association artésunate + amodiaquine (AS+AQ), 7 ont suivi un traitement de 5 jours par la tisane de *A. annua*, 18 ont prolongé leur traitement à la tisane de *A. annua* à 7 jours (**Tableau I**).

NBRE
PATIE
AGE M
(an
POI
MOYE
K
T° MO
(C
PARAS
MOY
(p
Ast
Cép
My
F
T
di
V
Hyp
A
Tra

Tableau 1: Plaintes exprimées au moment du recrutement des patients dans l'étude

	AS	AS+AQ	TIS 5J	TIS 7J	TOTAL
NBRE DE PATIENTS	27	21	7	18	73
AGE MOYEN (ans)	14,18 +15,13	24,52+17,71	28,85 + 23,16	19,13+13,81	21,67+17,47
POIDS MOYEN EN KG	33,93 +19,35	49 ,05+17,82	50,14+17,44	48,81+19,39	46,43+18,5
T° MOYENNE (C°)	37,93+ 0,69 (36,5 - 40)	37,98+ 0,82 (37,2 - 40,5)	37,71+ 0,36 (37,3 - 38,3)	37,72+ 0,71 (37,3 - 38,4)	37,83+ 0,64 (37,02 - 39,3)
PARASITEMIE MOYENNE (par µl)	2930,77+ 2221,79	2569,41+ 2501,66	1051,42+ 676,34	3475+ 4175,35	2506+ 0,2393,78
PLAINTES DES MALADES					
Asthénie	46,90 %	76,19 %	48 %	48 %	54,77 %
Céphalées	50 %	66,67 %	60 %	60 %	59,17 %
Myalgies	31 %	47,62 %	48 %	48 %	43,73 %
Fièvre	31 %	47,62 %	44 %	44 %	41,73 %
Trouble digestifs	18,80 %	33,33 %	48 %	48 %	37,03 %
Vertige	28,10 %	28,57 %	56 %	56 %	42,17 %
Hyperthermie	12,50 %	23,81 %	8 %	8 %	13,08 %
Anorexie	37,50 %	42,86 %	20 %	20 %	30,09 %
Transpiration	28,10 %	33,33 %	36 %	36 %	33,36 %

Réponse clinique et thérapeutique

Groupe 1: Artésunate (AS) : 26 patients ont été soumis à ce protocole, 21 (80,76%) ont bien réagi et ont été classés dans les succès thérapeutique. Les échecs thérapeutiques ont concerné 5 patients (19,24%) parmi lesquels 2 précoces (7,7%) et 3 tardifs (11,5%) (Tableau II).

Tableau II : Réponse clinique et parasitologique du paludisme à P. falciparum non compliqué aux différents protocoles de traitement antipaludéens dans 3 quartiers du district de santé de Bangangté (Ouest Cameroun)

Artésunate		2
• ETP (6,25%)		
• ETT (12,5%)		4
• Succès thérapeutique		20 (81,25%)
• Total (100%)		26
<hr/>		
Artésunate + amodiaquine (AS+AQ)		
• ETP (0%)		0
• ETT (14,30%)		3
• Succès thérapeutique (85,70%)		18
• Total (100%)		21
<hr/>		
Tisane A. ANNUA 5 jours		
• ETP (0%)		0
• ETT (28,6%)		2
• Succès thérapeutique (71,4%)		5
• Total (100%)		7
<hr/>		
Tisane A. ANNUA 7 jours		
• ETP (0%)		0
• ETT (0%)		0
• Succès thérapeutique (100%)		18
• Total (100%)		18

La parasitémie des 2 patients précoces est réapparue à J₃ après avoir disparu à J₁ et J₂. A partir de J₂, la température est restée élevée (Figure 1).

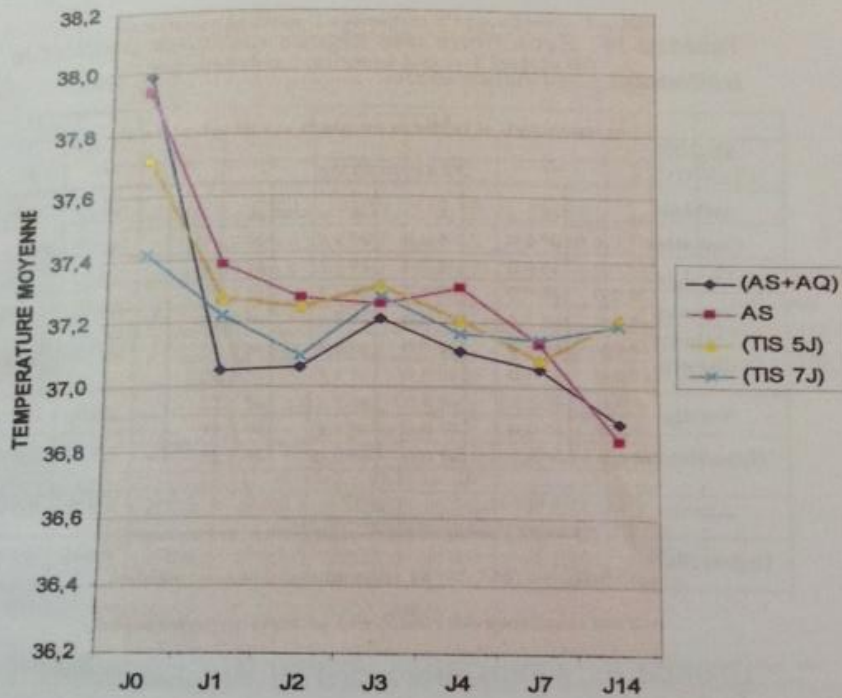


Figure 1. Evolution des températures corporelles

Parmi les 3 échecs thérapeutiques classés tardifs, la parasitémie de 2 malades était positive avec une température élevée à J₄. La fièvre a ensuite disparu à J₇ et J₁₄. Pour 1 malade, la parasitémie est restée positive avec hyperthermie à J₄, J₇ et J₁₄.

Les signes cliniques évoqués avant le traitement évoluent rapidement. A J₃ seuls 3,1 % des patients se plaignent encore de fièvre. La sensation d'hyperthermie disparaît à J₄. La myalgie après avoir disparu réapparaît chez 3 malades à J₂ et J₇. (Tableau III)

Tableau III : Evolutions des signes cliniques pendant le traitement par l'Artésunate.

SIGNES CLINIQUES	ARTESUNATE						
	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₄	J ₇	J ₁₄
Asthénie	46,9 %	9,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Céphalées	50,0 %	3,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Myalgie	31,3 %	3,1 %	3,1 %	0,0 %	0,0 %	6,3 %	3,1 %
Frissons	31,3 %	3,1 %	0,0 %	3,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Troubles digestifs	18,8 %	18,8 %	3,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Vertige	28,1 %	3,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Hyperthermie	12,5 %	12,5 %	15,6 %	12,5 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Anoxie	37,5 %	3,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Hypersudation	28,1 %	0,0 %	0,0 %	3,1 %	0,0 %	0,0 %	3,1 %

Groupe II : Association Artésunate - Amodiaquine (AS+AQ)

Sur 21 malades soumis à ce protocole, 18 (85,7%) ont bien réagi au traitement avec une guérison clinique survenu avant J₃. Les échecs thérapeutiques ont concerné 3 patients (tableau II). Ces 3 cas d'échecs thérapeutiques, après une rémission clinique et parasitologique à J₃ ou avant sont redevenus positifs, l'un à J₄, l'autre à J₇. Les parasitémiées réapparues étaient cependant nettement inférieures à celles de départ.

La parasitémie et la température moyenne des patients de ce groupe évoluent rapidement. Elle passe de 38°C en moyenne à J₀ à 37,1°C à J₁ (Figure 2). Ces températures n'évoluent plus jusqu'à J₁₄.

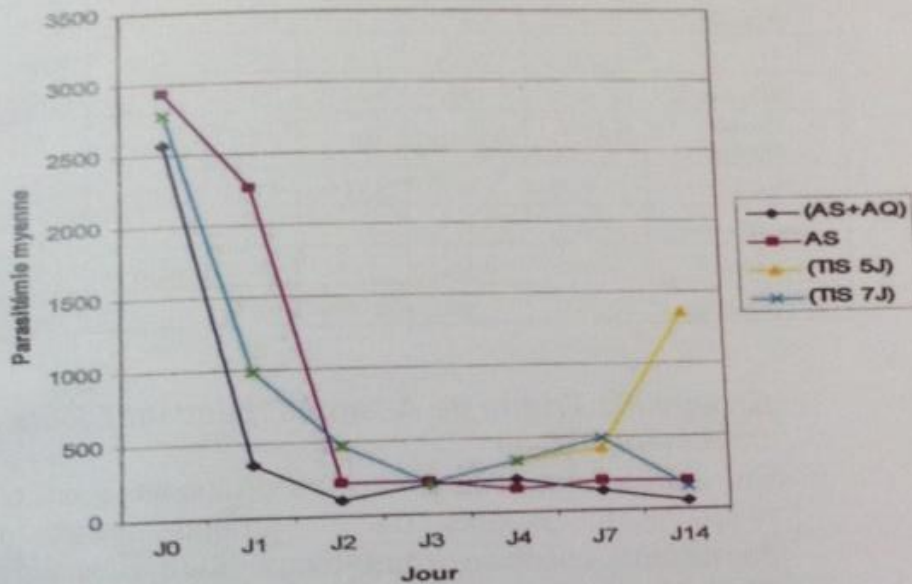


Figure 2 : Evolution de la parasitémie moyenne après différents protocoles de traitement du paludisme dans 3 villages du district de santé de Bangangté (Ouest Cameroun)

Les signes cliniques décrits à l'entrée s'améliorent rapidement. A J₃ aucun malade ne se plaint plus, ni de l'asthénie, ni des céphalées, ni de fièvre ou de vertiges. L'anorexie est le signe qui disparaît le plus lentement. Un malade de ce groupe s'en plaint encore à J₇ (Tableau IV).

DISCUSSION

Les premiers cas de résistance à la chloroquine ont été décrits dans les années 1985-1986 tant chez les voyageurs en provenance des côtes Camerounaises que dans les populations autochtones (2); (13); (14); (15); (16). Cette découverte a rendu difficile la prise en charge thérapeutique de cette parasitose.

L'harmonisation des techniques d'études de l'efficacité *in vivo* de *P. falciparum* par l'OMS avec le développement des tests de 28 jours et un test simplifié de 14 jours a permis des études multicentriques de la chloroquinorésistance au Cameroun (17). Le seuil d'alerte pour la chloroquine est franchi en 2002 avec des taux d'échecs thérapeutiques de 16 à 46 % dans la partie Sud du Cameroun (18). En 2004, ce médicament a été retiré en faveur de l'amodiaquine et de l'association pyriméthamine / sulfadoxine (19). En effet, il a été démontré que ces deux médicaments, avec des taux d'échecs thérapeutiques respectifs de 7,3% et de 9,9%, étaient efficaces pour le traitement du paludisme. Ils ont été adoptés en monothérapie comme médicament de première ligne jusqu'en 2004.

Dans la nouvelle stratégie des ACT comme médicaments contre le paludisme, il a été estimé que la résistance des deux médicaments pourrait être retardée en les associant avec les dérivés de l'artémisinine (20); (21); (22); (23); (24). Au vu de leur efficacité *in vivo*, la combinaison artésunate/ amodiaquine a été adoptée pour entrer en vigueur sur toute l'étendue du territoire Camerounais en janvier 2007 (4); (25).

Cette stratégie a été retenue avant que des études systématiques d'efficacité tant de l'artémisinine que de l'association préconisée soient faites ; bien que les médicaments à base d'artémisinine aient fait leur entrée sur le marché Camerounais au début des années 2000 ; tant dans le secteur formel que dans le secteur informel.

En même temps, les tisanes de *A. annua* étaient mises à la disposition des malades par le CIPCRE Bafoussam (26).

Nos résultats montrent que les tisanes de *A. annua* aussi bien que l'artésunate en monothérapie ou associé à l'amodiaquine sont efficaces dans le traitement de *P. falciparum*. En augmentant la durée de traitement à 7 jours, la tisane de *A. annua* est plus efficace qu'un traitement de 5 jours ($\chi^2 = 33,4$; $p < 0,05$). Ces résultats sont en accord avec ceux de Râth et Col au Congo (9); (11). Les meilleurs résultats sont obtenus avec des tisanes faites à base des feuilles desséchées de *A. annua* pendant 7 jours.

Une étude menée en RDC par Râth et Col a montré des taux de négativation des parasites à J₅ chez des patients traités par une tisane préparée à partir de 5 g de feuilles sèches de *A. annua* de l'ordre de 91 à 95 %.

Des études de biodisponibilité de l'artémisinine ont montré que cette molécule sous forme de tisanes est mieux absorbée que les comprimés. Cependant 1L de cette tisane contient 94,5 mg de principe actif à partir de 9 g de feuilles soit 19% de la dose recommandée (9).

Ainsi, bien que cette formulation galénique ait un bon effet clinique, au regard de la posologie des comprimés, elle est insuffisante (9).

80% de nos patients ont une réponse thérapeutique adéquate à l'artésunate. Le taux d'échec de 20% est en dessous du seuil d'alerte de l'OMS (7).

Le taux de succès thérapeutique passe de 81,25 à 85,7% de l'artésunate en monothérapie à l'association AS/AQ ($\chi^2 = 4,3$; $p < 0,05$) traduisant un effet synergique. Par ailleurs, cette association diminue significativement la fièvre et la parasitémie dès J₁.

Nos résultats corroborent avec ceux de KIMBE obtenus dans la ville de Buéa dans le sud ouest du Cameroun bien qu'ils aient un meilleur résultat avec un traitement à l'Artésunate seul, 91,9 %.

L'AQ et l'AS ont un effet synergique de plus en plus démontré tel que le montrent les travaux au Kenya, Sénégal, Gabon, avec des taux de réponse thérapeutique clinique adéquate (RTCA) de 91; 93 et 98%. Ce taux est de 94,3 % au Mozambique (23), (26), (27).

Les 2 traitements à l'artésunate sont bien tolérés. Les effets secondaires observés à forte dose sont généralement les vertiges, la fatigue, l'anorexie, la nausée, les vomissements, les palpitations, les myalgies, l'insomnie, la gastralgie, les céphalées, les démangeaisons, la diarrhée. Une étude en Thaïlande a rapportée que les effets secondaires prévalentes sont l'anorexie (34%), la nausée (16%), les vertiges (15%), les vomissements (11%) (28).

Nous avons observé en général une bonne tolérabilité bien que pour les patients soumis à l'association AS+AQ, nous avons noté des plaintes de fatigue, d'anorexie, de douleurs abdominales. Mais ces douleurs n'étaient pas de nature à leur faire abandonner le traitement.

CONCLUSION

Les quatre protocoles expérimentés ont donné des résultats satisfaisants.

La réponse clinique adéquate est supérieure à 80% pour les 3 protocoles. Il n'y a pas d'alerte selon les critères de l'OMS

L'association artésunate / amodiaquine a un effet bénéfique sur la réponse clinique. La fièvre et la parasitémie baissent plus rapidement qu'en traitement en monothérapie

Les tisanes de *A. annua* sont d'autant efficaces et meilleures qu'elles sont prises longtemps, au moins pendant 7 jours comparée aux autres protocoles de l'étude.

Au total, on peut dire que l'artésunate et les tisanes à base de *Artemisia annua* sont des bons traitements contre le paludisme. Pour améliorer leur efficacité, les tisanes doivent être prises pendant au moins 7 jours. Le but des ACT est d'augmenter le taux de guérison et de retarder l'apparition de la chimiorésistance. Notre étude a montré une augmentation significative du taux de guérison par traitement AS+AQ.

Nos travaux ultérieurs concernant le paludisme viseront à mettre en place un dispositif de surveillance de la chimiosensibilité et la qualité des médicaments à base d'artémisinine.

REMERCIEMENTS

Les laboratoires ZENUFA qui nous a gracieusement offert les médicaments que nous avons utilisés pour cette étude, notamment de Artézuna-Z®, le Malarither® aussi pour l'étalon artésunate et dihydroartémisinine.

Le CIPCRE qui nous a offert gracieusement les feuilles séchées de *A. annua* les quelles nous ont servi sur le terrain.

Le Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles de la Faculté des Sciences de Dschang (LANAPROC), qui a bien voulu analyser nos extraits de plante par CPG.

REREFENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Plan France. Un Serial Killer tue un enfant toutes les 30 secondes. Dossier de presse. Journée Franco-africaine de lutte contre le paludisme. 25 avril 2005.
2. Sansoneti MJ, Le bras J, verder F, G. Dupont B, Lopresb C. Chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* in Cameroun. *Lancet* 1985. 1,1154-1155.
3. Basco L.K. : Molecular Epidemoly of Malaria in Cameroun. XVI. Longitudinal surveillance of in vitro pyrèthamine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2003. 69(2). 174-178.
4. World Health Organisation. Combinaisons Thérapeutiques et Elaboration d'une politique de médicaments antipaludiques. *WHO/HTM/RBM.* (2005) 48
5. Ying Li. Yu Lin Wu. How Chinese Scientists Discovered quinghosu (artemisin) and Developed its Derivatives? What are the future perspectives? *Med. Trop* 1998. 58 (3). 9-12.
6. http://www.tam-tam_wagne.htm. *L'Artemisia annua*, une plante médicinale chinoise contre le

paludisme: une alternative qui vaut son prix par rapport aux médicaments coûteux. *Tam-Tam Wagne*.

7. World Health Organization. Assessment of therapeutic efficacy of antimalaria drugs for uncomplicated *falciparum* malaria in areas with intense transmission. *World Health Organization*, Geneva, WHO_MAL/96. 1077.
8. World Health Organization. Assessment of monitoring of antimalaria drug efficacy for the treatment of uncomplicated *falciparum malaria*. *World Health Organization*, Geneva, WHO/HT/RBM/2003.50.
9. Rath K, Taxis K, Walz G, Gleiter CH, Li SM, Heide L. pharmacokinetic study of artemisinin after oral intake of a traditional preparation of *Artemisia annua* L. (annual wormwood). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2004 Feb. 70 (2); 128-32.
10. Hsu Elisabeth. The history of *qing of hao* in the Chinese *material medica*. *Trans. Royal. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2006. 100. 505-508.
11. Mueller Markus S., Runyambo, Wagner Irmela, Borrmann d, Klaus Dietz e, Lutz Heide c. Randomized controlled trial of traditional preparation of *artamisia annua* L. (Annual Wormwood) in the treatment of malaria. *Transmission of the Royal Society of Tropical Medecine and Hygiene* 2004. 98, 318-321.
12. Test de khi et de Kolmogorov-Smirnov, le logiciel XLSTAT 2007. <http://www.XLSTAT.com>
13. Kouamouo J, Enyong P, Brasseur P et col. : Nouveau foyer de paludisme chloroquino resistant en zone forestière au Cameroun. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1987. 80, 452-458.

14. Brasseur P, Drighle P, Kouamouo and al. Emergence of *P.falcirum* chloroquine resistance in the Sahel part of West Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1987. 81, 162-163.
15. Raccurt CP, Le bras M, Le Bras J, Combe A, Ripertic. A propos d'un cas fatal de neuropaludisme chloroquino resistant chez un voyageur au cameroun. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1986. 79,39-40.
16. Charmot G, Simon F, Le bras J. deux cas de paludisme à *P.falciparum* multiresistant contactés à Douala avec présentation clinique atypique. *Bull. Soc. Exot.* 1987. 80, 447-451.
17. Basco Leonardo K, Foumane Ngane Vicent, Ndounga Mathieu, Same Ekobo Albert, Youmba Jean Clinton, Okala Abodo Raphael therèse and Souga Georges. Molecular epidemiology of malaria in Cameroon. XXI. Baseline therapeutic efficacy of chloroquine, amodiaquine and sulfadoxine pyrimethamine monothérapies in children before national drug policy change. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2004. 75(3), 388.
18. Hengy G, Abisêgue B, Ghogamu NA, Gozin P, Gele H, Kouko-Bembo D, Lebras J, Jambo R. Surveillance de la chimiosensibilité de *plasmodium falciparum* à yaoundé et ses environs (cameroun). Etude in vitro, in vivo. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1989.82, 214-23.
19. Brasseur P., Agnamey P., Ekobo A. S., Samba G. Faveweel, Kouamouo J. Sensibility of *plasmodium falciparum* to amodiaquine and chloroquine in central Africa: a compositive study in vivo and in vitro. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995. 89(5). 528-530.
20. WHO. Antimalaria drug combinaison therapy: report of a WHO technical consultation. [Document WHO/CDS/RBM/2001.35] Garoua.

21.

22.

23.

24

2

2

14. Brasseur P, Drighle P, Kouamouo and al. Emergence of *P.falciparum* chloroquine resistance in the Sahel part of West Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1987. 81, 162-163.
15. Raccurt CP, Le bras M, Le Bras J, Combe A, Ripertic. A propos d'un cas fatal de neuropaludisme chloroquino resistant chez un voyageur au cameroun. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1986. 79,39-40.
16. Charmot G, Simon F, Le bras J. deux cas de paludisme à *P.falciparum* multiresistant contactés à Douala avec présentation clinique atypique., *Bull. Soc. Exot.* 1987. 80, 447-451.
17. Basco Leonardo K, Foumane Ngane Vicent, Ndounga Mathieu, Same Ekobo Albert, Youmba Jean Clinton, Okala Abodo Raphael therèse and Souga Georges. Molecular epidemiology of malaria in Cameroon.XXI. Baseline therapeutic efficacy of chloroquine, amodiaquine and sulfadoxine pyrimethamine monothérapies in children before national drug policy change. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2004. 75(3), 388.
18. Hengy G. Abisêgue B, Ghogamu NA, Gozin P, Gele H, Kouko-Bembo D, Lebras J, Jambo R. Surveillance de la chimiosensibilité de *plasmodium falciparum* à yaoundé et ses environs (cameroun). Etude in vitro, in vivo. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1989.82, 214-23.
19. Brasseur P., Agnamey P., Ekobo A. S., Samba G. Faveweel, Kouamouo J. Sensibility of *plasmodium falciparum* to amodiaquine and chloroquine in central Africa: a compositive study in vivo and in vitro. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995. 89(5). 528-530.
20. WHO. Antimalaria drug combinaison therapy: report of a WHO technical consultation. [Document WHO/CDS/RBM/2001.35] Garoua.

21. M

p

(

c

22. M

E

23.

24.

25

26

21. Médecin Sans frontière (MSF). Contre le paludisme il est temps de passer aux ACT (Artemisinin-based Combination Therapy). *Dossier de presse* 15 avril 2004.
22. Meremikwu M, Alaribe A, Ejemot R, Oyo-lta A, Ekenjoku J, Nwachukwa C, Ordu D, Ezedinachi E. Artemether-lumefantrine versus artesunate plus amodiaquine for treating uncomplicated childhood malaria in Nigeria : a randomized controlled trial. *Malar. J.* 2006. 16, 5, 43.
23. Matabingwa TK, Anthony D, Heller R, Ahmed J, Drakeley C, Greenwood BM, Whitty: Amodiaquine alone, amodiaquine+sulfadoxine pyrimethamine, amodiaquine+artésunate, and artemether-lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomized effectiveness trial. *Lancet* 2005. 365(9469):1474-1480.
24. Sowunmi A, Fehintola FA, Adedeji AA, Gbotosho GO, Tambo E, Fateye BA, Happi TC, Oduola AM. Open randomized study of artésunate-amodiaquine vs. chloroquine-pyrimethamine-sulfadoxine for treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Nigeria children. *Trop. Med. Int. Health.* 2005. 10 (11):1161-70.
25. Iain Simpson. L'OMS engage les pays à adopter de nouveau antipaludiques non résistant.htm. *Organisation Mondiale de la santé* 2006.
26. Abocassomo Fn Enossi S, Apont JJ, Gomez-Olive FX, Quiton L, Mabunda S, Barreto A, Magnussen P, Ronn A.M, Thomson R, Alonso P.1: efficacy of CQ, AQ sulfadoxine-pyriméthamine and combination therapy with artésunate in Mozambique children with non complicated malaria. *Tropical medicine & International Health*, February 2004, Vol 9,2, 200 - 2008

27. Ndayiragije A, Niyungeko D, Karenzo J, Niyungeko E, Barutwanayo M, Ciza A, Bosman A, Moyou-Somo R, Nahimana A, Nyarushatsi Jp, Barihuta T, Mizero L, Ndaruhutse J, Delacollette C, Ringwald P, Kamana J. Efficacy of therapeutic combinations with artemisinin derivatives in the treatment of non complicated malaria in Burundi. *Trop. Med. Int. Health.* 2004. 9(6): 673-9.
28. Diemer, Greffee: *Artémisia annua*, the plant, production and medical applications, Per Dienner (FAO Consultant), WHO and Ecoport, 2005,1-46.