

ANNEE 1992

N° 15



**EFFICACITE ET TOLERANCE DU FANSIMEF (R)
DANS LE TRAITEMENT DE L'ACCES PALUSTRE A DAKAR**

**A PROPOS DE 41 OBSERVATIONS COLLIGÉES
DANS LE SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES DU CHU FANN**

T H E S E

présentée et soutenue publiquement le 25 Mars 1992
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

par

Madame Christiane MOREIRA épouse TIENDREBEOGO

née le 14 Novembre 1961 à Dakar (République du Sénégal)

PRESIDENT DE THESE : Sadlo SYLLA, Professeur

M E M B R E S : Awa Marie COLL SECK, Professeur
Mamadou BADIANE, Maître de Conférence agrégé.
Omar NDIR, Maître de Conférence agrégé

DIRECTEUR DE THESE : Awa Marie COLL SECK, Professeur

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

PERSONNEL DE LA FACULTE

DOYEN	Mr René NDOYE
PREMIER ASSESSEUR	Mr Doudou BA
DEUXIEME ASSESSEUR	Mr Ibrahima Pierre NDIAYE
CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS	Mr Assane CISSE

Liste du Personnel Etablie au 5 février 1991

M. Nicolas	KUAKUJI	Pédiatrie
M. Alain	LE COMTE x	Biophysique
M. Salvy Léandre	MARTIN	Pédiatrie
M. Jehan Mary	MAUPIN x	Anatomie
M. Victorino	MENDES	Anatomie Pathologique
M. Mouhamadou M	NDIAYE	Neurologie
M. Madoune Robert	NDIAYE +	Ophthalmologie
Mme Mbayang	NDIAYE NIANG	Physiologie
M. Mohamed Fadel	NDIAYE	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
M. Mamadou	NDOYE +	Chirurgie Infantile
Mme Bineta	SALL KA	Anesthésiologie
M. Mamadou	SARR	Pédiatrie
M. Seydina Issa Laye	SEYE	Orthopédie.traumatologie
M. Mamadou Lamine	SOW	Médecine Légale
M. Housseyn Dembel	SOW	Pédiatrie
M. Omar	SYLLA	Psychiatrie
M. Cheickh Tidiane	TOURE +	Chirurgie Générale

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. Mamadou	BA	Pédiatrie
M. Jean Pierre	BENAI	Médecine Légale
M. Jean Bernard	MAUFERON	Neurologie
M. Jacques	MILLAN	Léprologie
M. Aly	NGOM §	Gynécologie-Obstétrique

MAITRES - ASSISTANTS

M. Moussa Fafa	CISSE	Bactériologie-Virologie
M. Abderahmene	DIA	Anatomie
M. Bernard Marcel	DIOP	Maladies Infectieuses
M. Oumer	GAYE	Parasitologie
M. Claude	MOREIRA +	Pédiatrie
M. Jean-Charles	MOREAU	Gynécologie-Obstétrique

+ Maître de conférences Agrégé Associé
+ Maître Assistant Associé

x Maître Conférences Associé
§ Personnel mis en disponibilité

M. Adama Bandicougou	NDIAYE	Immunologie (Hématologie)
M. Mohamedou Guélaye	SALL	Pédiatrie
M. Moustapha	SARR	Cardiologie
M. Gora	SECK	Physiologie
Mme Haby	SIGNATE SY	Pédiatrie

**ASSISTANT DE FACULTE - ASSISTANTS
DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES
HOPITAUX**

M. Boubacar Samba	DANKOKO	Médecine Préventive
M. Yémou	DIENG	Parasitologie
M. Dialo	DIOP	Bactériologie-Virologie
M. Moctar	DIOP	Hystologie-Embriologie
M. Oumar	FAYE	Parasitologie
Mme Gisèle WOTO	GAYE	Anatomie Pathologique
M. Ibrahima	MANE	Médecine préventive
M. Abdoulaye	NDIAYE	Anatomie
M. Niarna Diop	SALL	Biochimie Médicale
M. Ahmad Iyane	SOW	Bactério-Virologie
M. Doudou	THIAM	Hématologie
Mme Hassanatou	TOURE SOW	Biophysique
Mr Meïssa	TOURE	Biochimie Médicale

**CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES
SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX**

M. El Hadj Amadou	BA	Ophthalmologie
M. Mamadou	BA	Urologie
M. Moussa	BA	Psychiatrie
M. Serigne Abdou	BA	Cardiologie
M. Moussa	BADIANE	Electro-Radiologie
M. Seydou Boubakar	BADIANE	Neuro-Chirurgie

x Assistant Associé

+ Chef de Clinique-Assistant Associé

M. Boubacar	CAMARA	Pédiatrie
M. El Hadj Souleymane	CAMARA	Orthopédie-traumatologie
Mme Mariama Safiétou	KA CISSE	Médecine Interne
II		
Mme Elisabeth	FELLER DANSOKHO	Maladies Infectieuses
M. Massar	DIAGNE +	Neurologie
M. Djibril	DIALLO	Gynécologie-Obstétrique
M. Papa Ndiouga	DIENG	Anesthésiologie
M. Amadou Gallo	DIOP	Neurologie
M. Ibrahima Bara	DIOP	Cardiologie
M. Rudolph	DIOP *	Stomatologie
M. Alassane	DIOUF	Gynécologie-Obstétrique
M. Boucar	DIOUF	Médecine Interne I
M. Mamedou Lamine	DIOUF	Médecine Interne I
M. Raymond	DIOUF	O. R. L.
M. Salicu	DIOUF	Pédiatrie
M. Babacar	FALL	Chirurgie Générale
M. Ibrahima	FALL	Chirurgie Générale
M. Serigne Magueye	GUEYE +	Urologie
M. Mamadou Mourtalla	KA +	Médecine Interne I
M. Assane	KANE	Dermatologie
M. Adoul Aziz	KASSE +	Cancérologie
M. Georges	KI-ZERBO	Maladies Infectieuses
M. Aminata	DIACK MBAYE	Pédiatrie
M. Ismaïla	MBAYE	Médecine Légale
M. Amadou Koura	NDAO	Neurologie
Mme Mame Awa	FAYE NDAO	Maladies Infectieuses
M. Issa	NDIAYE	O. R. L.
M. Mouhamadou	NDIAYE	Chirurgie Générale
M. Papa Amadou	NDIAYE *	Ophtalmologie
M. El Hadj	NIANG	Radiologie
M. Abdoulaye	POUYE	Médecine Interne I
M. Youssoupha	SAKHO +	Neuro-Chirurgie
Melle Anne Aurore	SANKALE	Chirurgie Générale
M. Doudou	SARR	Psychiatrie
M. Amadou Makhtar	SECK	Psychiatrie

+ Chef de Clinique Assistant Associé

* En stage

M. Birama	SECK	Psychiatrie
M. El Hassane	SIDIBE	Médecine InterneII
M. Dacuda	SOW	Psychiatrie
M. Papa Salif	SOW +	Maladies Infectieuses

ATTACHES - ASSISTANTS DES SCIENCES FONDAMENTALES

M. Abdoulaye Séga	DIALLO	Histologie-Embryologie
Mme Khadissatou	SECK FALL	Hématologie
M. Oumar	FAYE	Histologie-Embryologie
M. El Hadj Alioune	LO	Anatomie
M. Mamadou	MBODJ	Biophysique
M. Oumar	NDOYE	Biophysique
M. Abdoulaye	SAMB	Physiologie
M. Ndéné Gaston	SARR	Biochimie Médicale
Mme Catherine	JUGIE THERON	Biophysique (Radio- Immunologie)

ATTACHES - CHEFS DE CLINIQUE

M. Joao Armindo	DA VEIDA	Médecine Interne I
Mme Marne Coumba	GAYE FALL	Médecine Légale
M. Didier	LEBOULLEUX	Maladies Infectieuses
M. Alé	THIAM	Neurologie

+ Chef de Clinique-Assistant Associé

* En stage

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Ibrahima	BA		Pédodontie préventive
Mme Ndioro	Ndiaye	*	Odontologie Préventive et Sociale

CHARGE D'ENSEIGNEMENT

M. Gilbert	LARROQUE		Odonto-Stomatologie
------------	----------	--	---------------------

ASSISTANTS - DE FACULTE

Mme Christiane	AGBOTON		Prothèse Dentaire
Mlle Paulette Mathilde	AGBOTON MIGAN		Matières fondamentales
Mme Maimouna	BADIANE	x	Dentisterie Opératoire
M. Patrick	BEYLIE		Biologie et Matières Fondamentales
M. Falou	DIAGNE	+	Orthopédie Dento-Faciale
M. Scubecar	DIALLO	+	Odonthologie Préventive et Sociale
M. Papa Demba	DIALLO		Parodontologie
Mme Affissatou	NDOYE DIOP		Dentisterie Opératoire
M. Libasse	DIOP		Prothèse Dentaire
Mlle Fatou	GAYE		Dentisterie Opératoire
M. Mamadou Moustapha	GUEYE		Odontologie Préventive et Sociale
M. Abdoul Wahabe	KANE		Dentisterie Opératoire
M. Malick	MBAYE	+	Dentisterie Opératoire

+ Assistant Associé

* Personnel en détachement

x En stage

M. Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire
Mme Charlotte	FATY NDIAYE	Pathologie et Thérapeutique
Spéciales		
Mme Maye Ndave	NDOYE NGOM	Parodontologie
M. Mohamed Talla	SECK	+ Prothèse Dentaire
M. Malick	SEMBENE	Parodontologie
M. Saïd Nourou	TOURE	Prothèse Dentaire
M. Abdoul Aziz	YAM	Pathologie et Thérapeutique Dentaires
M. Younes	YOUNES	Prothèse Dentaire

ATTACHES DE FACULTE

Mme Aïssatou	BA TAMBA	Pédodontie Préventive
Mme Soukeye	DIA TINE	Odonto-Stomatologie

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Doudou	BA		Chimie Analytique
M. Marc	DAIRE	*	Physique Pharmaceutique
M. Issa	LO	*	Pharmacie Galénique
M. Scoulymane	MBOUP		Bactériologie-Virologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Mamadou	BADIANE		Chimie Thérapeutique
M. Emmanuel	BASSENE		Pharmacognosie
M. Mounirou	CISS		Toxicologie
M. Balla Mossa	DAFFE		Pharmacognosie
M. Babacar	FAYE	+	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Omar	NDIR	+	Parasitologie

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Mme Geneviève	BARRON		Biochimie Pharmaceutique
M. Michel	POTDEVIN		Physique Pharmaceutique
M. Bernard	WILLER		Chimie Analytique

MAITRES - ASSISTANTS

M. Papa Amadou	DIOP		Biochimie Pharmaceutique
----------------	------	--	-----------------------------

x Maître de Conférences

+ Maître de Conférences Agrégé Associé

* Professeur Associé

Mme Anne	RICHARD TEMPLE	Pharmacie Galénique
Mme Urbane	TANGUY SAVREUX	Pharmacie Chimique et * Chimie Organique.

ASSISTANTS

Mlle Issa Bella	BAH	Parasitologie
M. Cheikh S. B.	BOYE	Bactériologie-Virologie
M. Aynina	CISSE +	Physique Pharmaceutique
Mme Aïssatou	GAYE DIALLO	Bactériologie-Virologie
Mme Aminata	SALL DIALLO	Physiologie Pharmaceutique
M. Mamadou S.	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
M. Alioune	DIEYE	Biochimie Pharmaceutique
M. Amadou	DIOUF	Toxicologie
M. Ahmédou B. K.	FALL	Pharmacie Galénique
Mme Monique	HASSELMANN	Toxicologie
Mlle Medina	KANE	Biochimie Pharmaceutique
M. Modou	LO	Botanique
M. Tharcisse	NKULINKIYE MFURA	Chimie Analytique
Mme Maguette D.	SYLLA NIANG	Biochimie Pharmaceutique
Mme Rita	BEREHOUNDOUGOU NONGONIERMA	Pharmacognosie Pharmacologie et Pharmacodynamisme
Mme Aminata	GUEYE SANOKHO	
M. Elimane A.	SY +	Chimie Générale et Minérale
M. Oumar	THIOUNE *	Pharmacie Galénique
M. Mohamed A.	TIDJANI	Pharmacologie et Pharmacodynamie
Mme Arlette	VICTORIUS	Zoologie

* En stage

+ Assistant Associé

ATTACHES

M. Idrissa	BARRY	Pharmacognosie
M. Amadou Moctar	DIEYE	Pharmacologie et Pharmacodynamisme
M. Mamedou	FAYE	Chimie Organique
M. Djibril	FALL	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
M. Augustin	NDIAYE	Physique Pharmaceutique
Mme Maïmouna	NIANG NDIAYE	Physiologie Pharmaceutique
M. Boubscar	NIANE	Chimie Analytique
Mme Aïssatou	GUEYE SANKHARE	Toxicologie
M. Mamadou	TOURE	Biochimie Pharmaceutique

JE DEDIE CE TRAVAIL

A mes grands parents disparus

A mon grand père paternel,

A mon père et à ma mère,

En cet instant crucial, je suis heureuse de vous témoigner toute ma reconnaissance et toute mon affection filiale pour tant d'abnégation.

A Georges

Pour tous les moments merveilleux et les moments difficiles que ta gentillesse a su effacer - tout mon amour pour toi.

A mes enfants chéris

Frédéric, Stella, Gwladys et Eugénia:

Pour toute la tendresse dont vous m'avez entourée pendant les moments difficiles.

Que ce travail soit pour vous un exemple afin que demain vous fassiez mieux que maman.

A mes frères et soeurs

Thérèse, Claude, Monique, Roger et Bruno

Pour l'affection portée à la petite soeur chérie

A ma belle mère et à mon beau père: ce travail est aussi le vôtre -
Merci pour vos encouragements et vos prières.

A mes beaux frères et mes belles soeurs

A la famille SYLLA pour son soutien indéfectible. Toute ma reconnaissance.

A mon filleul Cédric

A mes oncles et tantes, cousins et cousines

A tonton Paul Monteiro et tonton Marcel Moreira

A Gina et Brigitte Bernard

A Bibata et Georges MAMBONE à Abidjan

A Thérèse et Drissa Compaoré et enfants

A Néné, Georges et Babou Ki-Zerbo pour votre grande disponibilité,
soyez assurés de notre profonde et sincère amitié. Merci pour tout.

A Ndeye et François Collin et enfants, sincère amitié

A Lilly et Simplicie, beaucoup de bonheur

A Yves Toguyeni, Jean François et Dominique, Augustin Kietga et Ida

Aux familles: BERET, COULIBALY, DESPRES, EKOUE, GOULA, KERE,
KI-ZERBO, KONATE, NDIAYE, POTTIERS, SAMATEY, TALL, THIEBA,
TOUNDOU.

A tous mes amis et promotionnaires

Au personnel des Maladies Infectieuses

Au personnel des Pneumophytisiologie

Au personnel du Laboratoire de Bactériologie

Au personnel du Service Médical des Etudiants

A la SWAA pour sa noble cause

Au mouvement Soroptimist International avec une pensée particulière
pour les soeurs du club Soroptimist de DAKAR.

NOS REMERCIEMENTS

Au Dr Louis HALLER de la Fondation Roche pour la recherche en Afrique, pour sa contribution scientifique à ce travail.

Au Dr Bernard Marcel DIOP pour ses conseils qui ne nous ont jamais fait défaut.

A Néné KANE, ma compagne de lutte et avec qui nous partageons nos joies et nos peines.

A Monsieur KONDE des laboratoires Roche à Dakar.

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE
Mr le Professeur Agrégé Mamadou Badiane

Vous avez accepté très aimablement de faire partie de notre jury malgré vos nombreuses occupations.
Veuillez croire à l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE
Mr le Professeur Agrégé Omar Ndir

C'est avec une grande gentillesse que vous avez accepté de juger notre thèse. Nous avons beaucoup admiré la clarté qui se dégage de votre enseignement et les précieux conseils d'ainé nous ont guidé tout au long de notre cycle.
Soyez assurés de nos sentiments respectueux

SOMMAIRE

I / - INTRODUCTION.....	page 1
II / - REVUE DE LITTERATURE.....	4
II - 1 RAPPEL CLINIQUE.....	5
II - 2 LES ANTIPALUDIQUES.....	9
II - 2-1 Classification.....	9
II - 2-2 Les schizonticides.....	9
II -2-2-1 Un antipaludique naturel : la QUININE	
II -2-2-2 Les amino- 4 - quinoléines	
II -2-2-3 Les antifoliques	
II -2-2-4 Les entifoliniques	
II -2-2-5 Les antibiotiques	
II -2-2-6 Les nouveaux médicaments	
II -2-2-7 Les associations médicamenteuses	
II -2-3 Les gamétocytocides.....	21
II - 3 LE FANSIMEF.....	23
II -3-1 Formule générale	
II -3-2 Présentation	
II -3-3 Mode d'action	
II -3-4 Pharmacocinétique	
II -3-5 Intérêts thérapeutiques	

II -4 LA CHIMIORESISTANCE.....	28
II -4-1 Définition	
II -4-2 Mise en évidence de la chimiorésistance	
II -4-3 Facteurs d'apparition de la chimiorésistance	
II -4-4 Situation de la chimiorésistance dans le monde	
III TRAVAIL PERSONNEL.....	36
III -1 Malades et méthodes	
III -2 Etude analytique	
III -2-1 Population d'étude	
III -2-2 Résultats	
III -2-2-1 Au plan clinique	
III -2-2-2 Au plan biologique	
III -2-2-3 Jugement global du traitement	
IV COMMENTAIRES.....	69
V CONCLUSION.....	75

INTRODUCTION

I / - INTRODUCTION

Le paludisme ou malaria est une érythrocytopathie parasitaire connue depuis la plus haute antiquité. HIPPOCRATE déjà différenciait les fièvres intermittentes palustres des autres états fébriles: il les divisait en fièvre tierce ou en fièvre quarte.(3)

Ce n'est qu'en 1880 que LAVERAN met en évidence dans le sang et les organes des paludéens: "des filaments grêles et très transparents qui se mouvaient avec une grande agilité et dont la nature animée n'était pas contestable". Il nomme son parasite *Oscillaria malariae* puis *Haemamoeba malarise*. (27)

Aujourd'hui encore, malgré les progrès épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques, le paludisme reste une des maladies les plus meurtrières de notre siècle. Plus de 2 milliards d'individus vivent en zone impaludée (43) et plus particulièrement dans les pays tropicaux; parmi ceux-ci plus d'un million meurent chaque année de paludisme. Les enfants de moins de cinq ans payent le plus lourd tribut.

Pourtant l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dès 1957 avait déclaré la guerre au paludisme avec pour stratégie la lutte antivectorielle et anti-lervaire et pour but l'éradication du mal .

Malheureusement l'objectif ne put être atteint en raison, entre autres, de l'apparition de résistances du vecteur aux organophosphorés d'une part et d'autre part de son coût. Par ailleurs, l'abus inconsidéré et irrationnel des

antipaludiques associé à d'autres facteurs a vu naître dans certains pays et s'étendre des résistances de *Plasmodium falciparum* aux Amino - 4 - quinoléines et aux Amino - 8 - quinoléines. Dès lors, une proposition de contrôle de la maladie a été mise en oeuvre.

Après l'Asie la résistance a touché le continent africain en s'implantant d'abord sur sa côte Est pour atteindre de proche en proche la côte-Ouest dont le Sénégal.

Au Sénégal cette résistance avait été constatée d'abord in vitro (5). Mais ces dernières années des cas de résistance à la chloroquine in vivo ont été recensés.(10, 11, 22, 62)

Dans un souci de lutter contre cette résistance qui apparaît, des schémas thérapeutiques dont la polychimiothérapie curative ont été étudiés et parmi ceux-ci la triple association SULFADOXINE PYRIMETHAMINE MEFLOQUINE (MSP).

Notre travail rapporte les résultats d'un essai clinique mené de Novembre 1990 à Novembre 1991 au CHU de FANN.

Notre étude sera conduite selon le plan suivant:

- Revue de littérature
- Travail personnel
- Conclusions

II / - REVUE DE LITTERATURE

II - 1 / RAPPEL CLINIQUE

II - 2 / LES ANTIPALUDIQUES

II - 3 / LE FANSIMEF®

II - 4 / LA CHIMIORESISTANCE

II - I RAPPEL CLINIQUE

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leur expression et leur gravité et dépendent du parasite et de son hôte,(15).

On distingue:

II 1-1 L'ACCES SIMPLE

IL comprend:

a) l'accès de primo invasion

Il apparaît chez le sujet neuf et se caractérise par:

- son incubation de 7 à 21 jours cliniquement muette
- son invasion marquée par:
 - o une forte fièvre croissante
- sa période d'état où la fièvre devient continue atteignant 39°-40°
et accompagnée de:
 - myalgies
 - céphalées
 - douleurs abdominales
 - nausées, vomissements
 - diarrhées parfois
- l'évolution sous traitement est favorable en quelque jours.
- sans traitement l'évolution peut se faire vers l'accès intermittent ou vers l'accès grave.

b) l'accès palustre intermittent.

Il ~~est~~ correspond à un accès de reviviscence schizogonique. Chaque accès se caractérise par la succession de trois phases.

- de frissons qui sont violents; le malade se plaignant d'une sensation de froid intense cette phase dure environ 1 heure.

- de chaleur : les frissons cessent, la peau est sèche et brûlante, la température atteignant 40-41°. Ce stade dure 3 à 4 heures

- de sueurs: les sueurs sont abondantes, la température s'effondre brusquement. Ce stade dure 2 à 4 heures. Il est parfois suivi d'une sensation d'euphorie.

Leur répétition régulière est variable dans leur rythme selon l'espèce plasmodiale:

- la fièvre tierce survenant tous les deux jours est caractéristique de *Plasmodium vivax*, *P. ovale* et parfois *P. falciparum*.

- la fièvre quarte est caractéristique de *Plasmodium malariae*

L'évolution est rapidement favorable sous traitement.

II 1-2 ACCES GRAVES OU COMPLIQUES

Classiquement définis par l'existence de signes neurologiques aigus au cours du paludisme, les experts de l'OMS élargissent cette définition à d'autres manifestations de défaillance viscérale (cf tableau N°1) (46).

**DEFINITION D'UN PALUDISME A PLASMODIUM FALCIPARUM GRAVE
OU COMPLIQUE**

(accès pernicleux pro parte)

**A. PRESENCE DE FORMES ASEXUES DE P FALCIPARUM A L'EXAMEN
SANGUIN ET D'UNE OU PLUSIEURS DES 10 MANIFESTATIONS
MAJEURES SUIVANTES:**

1. NEURO-PALUDISME: Coma stade II ou plus
2. CRISES CONVULSIVES GENERALISEES REPETEES
(plus de 2 par 24 h; plus de 15 mn de
phase post-clinique)
3. ANEMIE GRAVE (NORMOCYTAIRE, Ht < 15-20 %, Hb < 5-6 g/dl)
4. INSUFFISANCE RENALE
(diurèse < 400 ml ou < 12 ml/kg/24 h; créatinine > 265 µmol/l).
5. OEDEME PULMONAIRE
(ou syndrome de détresse respiratoire aiguë)
6. HYPOGLYCEMIE (< 2,2 mmol/l ou 0,4 g/l)
7. COLLAPSUS CIRCULATOIRE
8. HEMORRAGIE DIFFUSE (ou CIVD)
9. HEMOGLOBINURIE MASSIVE
10. ACIDOSE SANGUINE (pH. Art < 7,25; ou Bicar. < 15 mmol/l)

**B. AUTRES MANIFESTATIONS CONTINGENTES, NE SUFFISANT PAS A ELLES
SEULES A DEFINIR L'ACCES GRAVE:**

1. Obnubilation ou prostration moins marquée que le coma stade II
2. Parasitémie élevée (> 5% chez un non-immun)
3. Ictère (clinique, ou bilirubine > 50 µmol/l ou > 30 mg/l)
4. Hyperthermie (≥41°C) ou hypothermie (≥36°C)

D'après : O.M.S., Division of control of tropical diseases, "Severe and complicated malaria.", Trans. Roy. Soc. Med. Hyg., 1990, 84, Suppl. 2, 1-65.

Le traitement sera institué d'urgence par voie veineuse.

II 1-3 PALUDISME VISCERAL EVOLUTIF (PVE)

Il survient le plus souvent chez l'enfant vivant en zone d'endémie après des infestations palustres massives et répétées en absence de prophylaxie ou de traitement efficace.

La symptomatologie du PVE est sub-aigüe ou chronique associant:

- une anémie dont l'intensité est précisée par l'hémogramme
- une altération de l'état général
- une température variable
- une splénomégalie constante, volumineuse et sensible
- un retard staturo-pondérale chez l'enfant.

L'évolution non traitée est variable selon l'espèce plasmodiale et le degré de l'immunité acquise du sujet.

Sous traitement antipaludique la guérison est lente mais spectaculaire.

II 1- 4 FIEVRE BILEUSE HEMOGLOBINURIQUE

Plus un syndrome lié au paludisme à *Plasmodium falciparum* que d'une forme clinique, la fièvre bilieuse hémoglobinurique survient surtout chez les expatriés ayant séjourné plusieurs mois en zone tropicale avec des antécédents d'accès à *Plasmodium falciparum* et prenant irrégulièrement une prophylaxie et/ou des traitements à la quinine.

Le rôle déclenchant d'une prise de quinine ou d'une infection intercurrente virale ou bactérienne est incriminé.

Le tableau clinique n'a pratiquement plus été observé pendant la période où les amino - 4 - quinoléines ont remplacé la quinine en prophylaxie et traitement des accès simple. On craint de voir réapparaître ce syndrome si la

chloroquino-résistance de *P. falciparum* oblige à utiliser la quinine ou des molécules proches comme la méfloquine, en cures répétées.

La mise en évidence de l'hématozoaire dans le sang est seule capable d'apporter une certitude diagnostique.

II- 2 LES ANTIPALUDIQUES

II 2-1 CLASSIFICATION (13)

Selon le point d'impact du produit sur l'un des stades évolutifs chez l'homme, on distingue:

- les schizonticides actifs sur les formes asexués intra-érythrocytaires.
- les gamétocytocides actifs sur les gamétocytes sanguines, les formes sexuées et/ou les formes intra-hépatiques.

En outre on peut les distinguer selon l'origine naturelle ou de synthèse du produit.

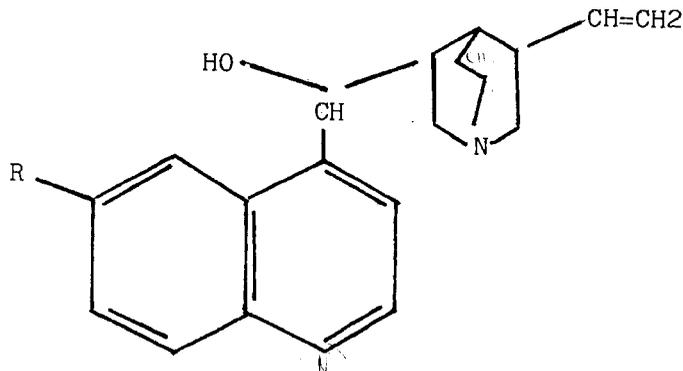
II 2-2 LES SCHIZONTICIDES

II 2-2-1 UN ANTIPALUDIQUE NATUREL : LA QUININE

Découverte en 1820 par PELLETIER et CAVENTOU, la Quinine est un alcaloïde du quinquina. (9. 19)

Médicament de référence, cette place lui est renforcée par le développement des résistances de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques de synthèse. (7)

Sa formule générale se présente ainsi: (19)



Ses dérivés sont :

Quinine R: OCH₃

Quinidine R: OCH₃

Cinchonine R: H

Cinchonidine R: H

II 2-2-1.1 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

- Mode d'action

Elle agit au niveau du DNA des formes endoglobulaires jeunes de toutes les espèces de *Plasmodium*. (7)

Elle est inactive sur les sporozoïtes et les formes tissulaires. Elle est faiblement active sur les gamétocytes de *Plasmodium vivax* et de *Plasmodium malariae*.

De plus elle est faiblement antipyrétique.

Elle n'est ni abortive ni tératogène.

- Pharmacocinétique

Après administration orale l'absorption est presque totale à 90%. Le pic sérique est atteint en 2 à 3 heures. Sa demi-vie est courte de 10 à 20 heures. Elle est métabolisée au niveau du foie et ses métabolites sont inactifs et éliminés par voie urinaire et fécale (5%) (28). La concentration de la quinine dans les hématies est le 1/5 du taux plasmatique. Le passage transplacentaire est faible de même que dans le lait.

II 2-2-1.2 INTERETS THERAPEUTIQUES

- Indication (20)

- * Formes injectables:
 - accès pernicieux
 - résistance aux amino - 4 - quinoléines
 - impossibilité d'utilisation de la voie buccale
- * Formes orales: traitement du paludisme non compliqué.
- * Formes suppositoires: leur efficacité est controversée.
- * proposé dans la prophylaxie en cas de résistance aux amino - 4 - quinoléines.

- Contre-indications

Troubles de la conduction intraventriculaire.

- Posologie

Une dose quotidienne de 1,5 g en deux prises fait disparaître les formes asexuées en 2 à 4 jours.

II 2-2-2 LES AMINO - 4 - QUINOLEINES

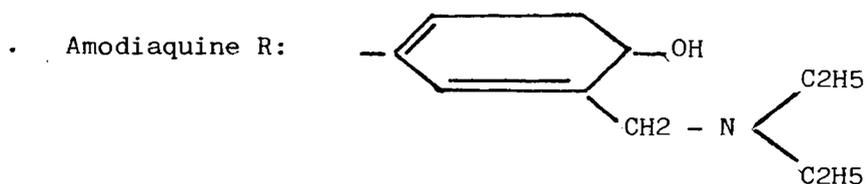
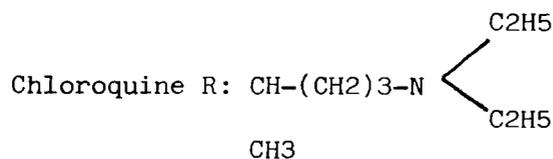
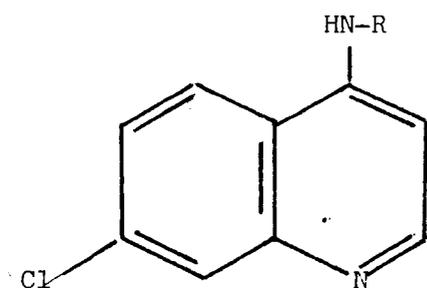
Synthétisés en 1934 en Allemagne par l'équipe d'ANDERSAG (40). En 1940, deux dérivés chlorés en 7 sont mis sur le marché:

- la chloroquine, la plus répandue.
- l'amodiaquine.

Les amino - 4 - quinoléines peu utilisés, ne seront que cités:

- la cycloquine
- la piperquine
- l'amopyroquine

Formule générale: (19)



II 2-2-2.1 LA CHLOROQUINE

- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Mode d'action

Elle est active sur les trophozoïtes sanguins de toutes les espèces plasmodiales. Légèrement actives sur les gamétocytes de *Plasmodium malariae* et *Plasmodium vivax*; inactive sur les sporozoïtes et les schizontes tissulaires.

Elle agit en inhibant l'ADN polymérase des hématozoaires et protéases acides parasitaires.

Elle n'est ni abortive ni tératogène.

Pharmacocinétique

Après administration orale, l'absorption est rapide et quasi complète (90%). Elle apparaît dans le sang 30 minutes après administration et son pic sérique est obtenu à la 3ème-4ème heure.

Son élimination est lente par les urines (90%) et par les selles (10%). Sa demi-vie est dose dépendante: 3 jours pour une prise de 150 mg, 5 jours pour 600 mg.

- INTERETS THERAPEUTIQUES

Indications:

Accès palustres simples non chloroquino-résistants

Prophylaxie des sujets à risque

Posologie et voies d'administration (14)

La dose curative généralement préconisée est de 10 mg/kg/jour pendant 3 à 5 jours par voie orale et de 2,5 à 3,5 mg/kg toutes les 6 heures par voie intramusculaire ou sous cutanée.

En prophylaxie on administre soit 1,5 mg/kg/jour, soit 5 mg/kg/semaine.

Toxicité

Aux doses thérapeutiques paludologiques, peuvent apparaître:

- vomissements
- troubles oculaires
- prurit

Aux doses prolongées peuvent apparaître

- rétinopathies avec baisse de l'acuité visuelle
- kératopathies bénignes et réversibles
- accidents neurologiques (vertiges et manifestations psychiques)
- pigmentations ardoisées de la peau ou des ongles, lentement réversibles après arrêt du traitement.

L'intoxication accidentelle peut être mortelle par collapsus cardiogénique ou coma et palliée par administration de doses proportionnelles de diszépam.

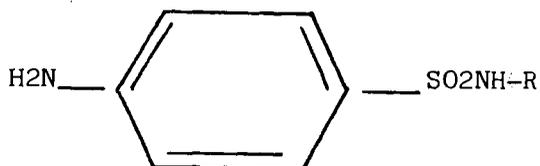
II 2-2-2.2 L'AMODIAQUINE

De moins en moins utilisée depuis l'apparition d'effets toxiques à type d'agranulocytose et d'hépatite parfois graves, elle est surtout utilisée à titre curatif (7). Elle a une capacité de concentration supérieure à la chloroquine. Sa demi-vie est de 4 jours et son élimination lente sur 15 jours.

II 2-2-3 LES ANTIFOLIQUES

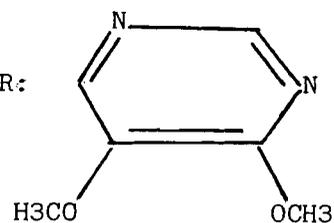
Ce groupe comprend: - les sulfamides
- les sulfones

Ils agissent en bloquant la synthèse de l'acide dihydrofolique chez l'hématozoaire. (Action sur la DH synthétase)

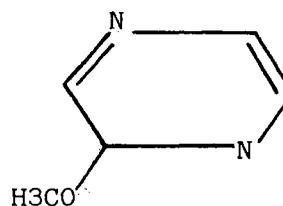
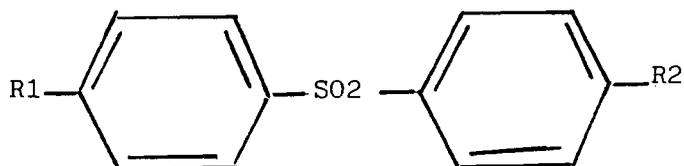
II 2-2-3.1 LES SULFAMIDES**Formule générale (8)**

Ses dérivés sont:

La sulfadoxine R:



Le sulfalène R:

**II 2-2-3.2 LES SULFONES****Formule générale (8)**

Ses dérivés sont:

La dapsone R1 = R2 = -NH2

L'acedapsone R1 = R2 = -NH COCH3

Ces médicaments ont une absorption satisfaisante. Leur activité sur les schizontes érythrocytaires de *Plasmodium falciparum* bien que lente est bonne mais nulle sur *P. vivax* et *P. ovale*. Ils sont bien tolérés.

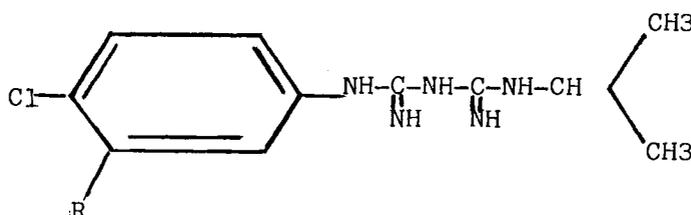
II 2-2-4 LES ANTIFOLINIQUES

Ils agissent en inhibant la dihydrofolate réductase des hématozoaires et bloquent la synthèse purique et pyrimidique. (27)

Leur action est lente.

On distingue deux antifoliques importants:

II 2-2-4.1 LES DIGUANIDES



Ses dérivés sont:

Le proguanil R = H

Le chlorproguanil R = Cl

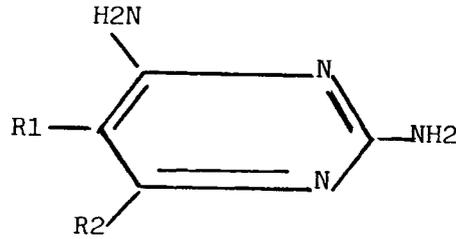
Le proguanil est né en Angleterre.

Il est rapidement absorbé à 70-90%. Schizonticide sanguin agissant sur les formes âgées du parasite. Son activité antimalarique est lente. Il inhibe la dihydrofolate réductase (DHR)

Il est dépourvu de toxicité, il est proposé essentiellement en chimioprophylaxie.

II 2-2-4-2 LES DIAMINOPYRIMIDINES

Formule générale (19)



Pyriméthamine

R1 =

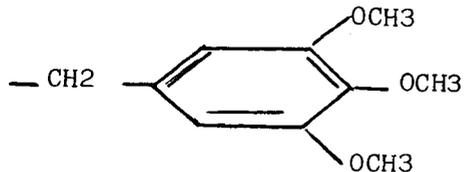


R2 =

C₂H₂

Trimétroprime

R1 =



R2 = H

La pyriméthamine est résorbée lentement mais quasi complètement. C'est un schizonticide à action lente, sporonticide, il agit sur la dihydrofolate réductase. Son élimination est lente par voies urinaire et fécale.

Toxique chez l'enfant, elle entraîne des troubles neurologiques.

Elle n'est utilisée qu'en prophylaxie ou en association avec d'autres entimalériques.

II 2-2-5 LES ANTIBIOTIQUES

Parmi les antibiotiques actifs, on distingue:

II 2-2-5.1 LES TETRACYCLINES:

Elles agissent sur les formes exoérythrocytaires primaires de

P. falciparum et exercent une puissante action schizonticide contre les formes sanguines. Elles agissent aussi sur les formes résistantes aux amino - 4- quinoléines.

II 2-2-5.2 LA LINCOMYCINE

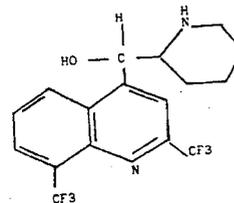
Antibiotique de type aminoglycosidique. Ce sont ses dérivés qui ont une action antimalariale intéressante.

II 2-2-6 LES NOUVEAUX MEDICAMENTS

Ce sont les Aryl - Amino - Alcools dont le chef de groupe est :

- LA MEFLOQUINE

Synthétisée aux Etats Unis au WALTER REED INSTITUTE, elle se présente sous forme d'une poudre blanche amère inodore voisine de la Quinine dans sa structure chimique.(57)



Propriétés Pharmacologiques

Elle agit au niveau de la membrane des schizontes érythrocytaires des quatre espèces plasmodiales. Son métabolisme est hépatique et son élimination biliaire à 90 % et rénale à 10 %. La lenteur d'élimination de la méfloquine constitue un écueil lors des traitements d'urgence.

Intérêts Thérapeutiques

Sa tolérance est satisfaisante. On a pu cependant observer aux doses curatives:

vertiges

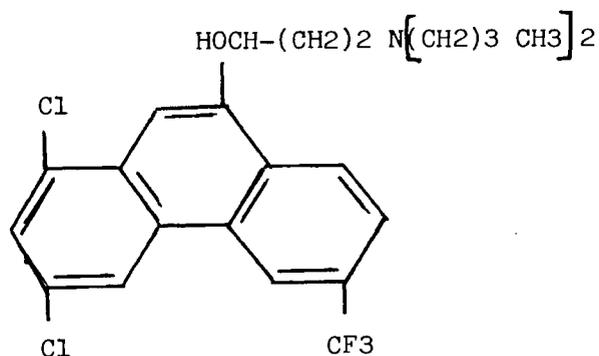
troubles visuels

nausées et/ou vomissement

bradycardies sinuses

aux doses prophylactiques ces troubles sont minores.

- L'HALOFANTRINE :

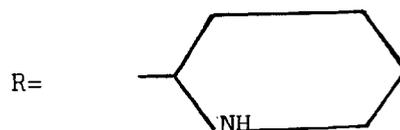
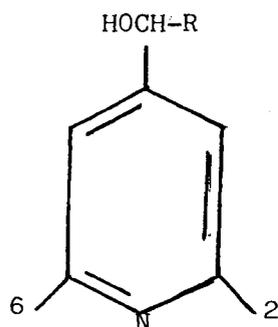


Elle agit sur les schizontes sanguins de *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*. Après administration son absorption est rapide ainsi que son métabolisme qui est hépatique. Les effets secondaires sont rares et peu graves. Elle est contre indiquée chez la femme enceinte.

Sa posologie est de :

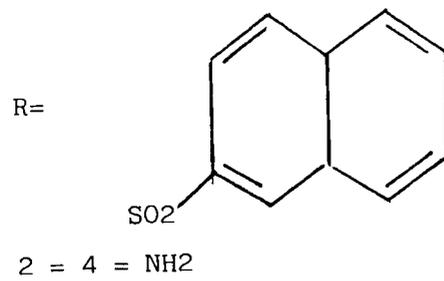
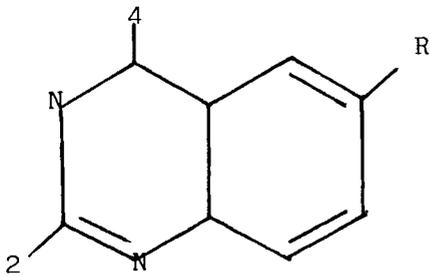
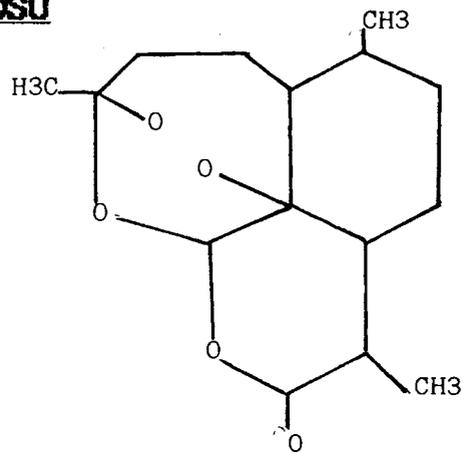
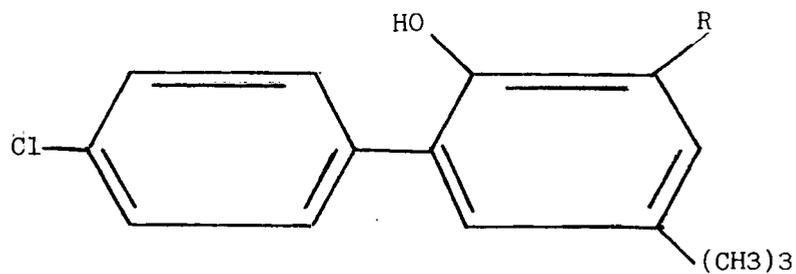
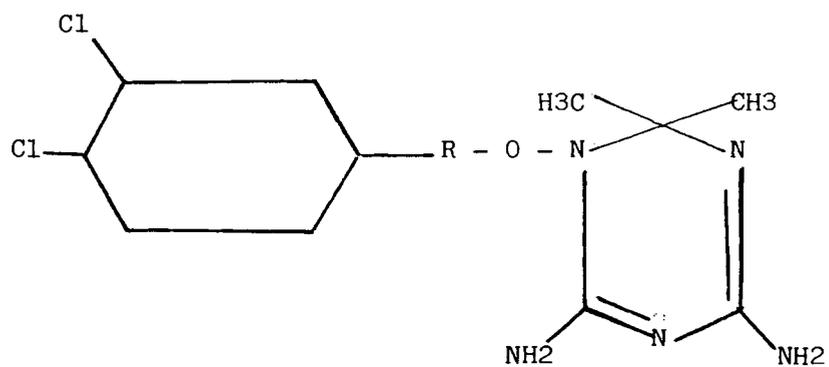
- * 1,50 g en 3 prises de 500 mg à 6 heures d'intervalle chez l'adulte
- * 8 mg/kg en 3 prises à 6 heures d'intervalle chez l'enfant.

- PYRIDINE 4 CARBINOL OU WR 180409



2= CF₃



- ARYTHIOQUINAZOLINES**- LACTONE SESQUITERPINE OU QUING HAOSU****- PHENYLPHENOL WR 194 965****- DIHYDROTRIAZINE WR 38 839**

II 2-2-7 LES ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

L'association des antipaludiques est efficace contre les formes de Plasmodium résistantes. Elles ont deux avantages essentiels:

- la réduction de la dose de chaque élément la composant
- la diminution de l'apparition de résistances

Parmi ces associations nous citeront les suivantes: (42)

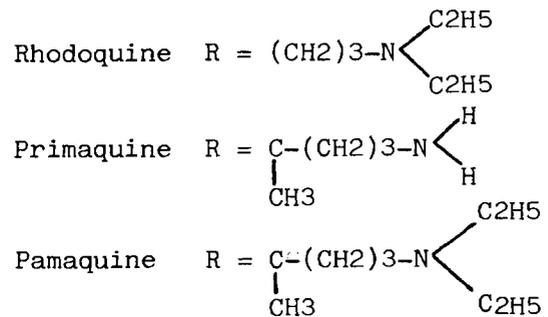
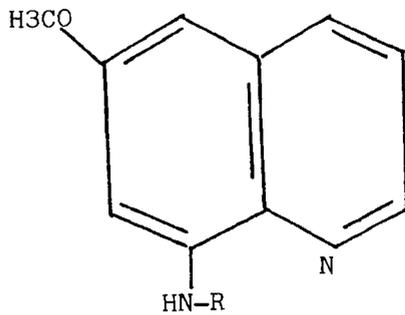
- quinine + résorcinol QUINIMAX®
- quinine + pamaquine
- quinine + acétarsol ARSINOMALARQUINE®
- sulfadoxine + pyriméthamine FANSIDAR®
- sulfone + pyriméthamine MALOPRIM®
- sulfaméthoxazole + triméthoprime BACTRIM ®
- amodiaquine + primaquine CAMOPRIM®
- pyriméthamine + sulfalène METAKELFIN®
- sulfadoxine + pyriméthamine + méfloquine FANSIMEF®

II 2-3 LES GAMETOCYTOCIDES

Ils sont synthétisés à partir des propriétés antimalariques du bleu de méthylène.

La primaquine représente ce groupe:

formule générale: (19)



L'absorption est rapide. La primaquine est lentement métabolisée au niveau du foie, éliminée par voie urinaire sous forme inactive.

Elle inhibe la synthèse du DNA des gamétocytes. Sa toxicité est grande limitant ainsi son emploi. On a observé:

- des neutropénies
- des agranulocytoses
- des troubles gastro-intestinaux fréquents
- des méthémoglobinémies

Dès lors son indication est réduite à la destruction des formes exoérythrocytaires de *P. vivax* et de *P. ovale*.

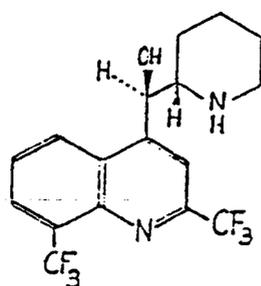
II - 3 LE FANSIMEF

Le FANSIMEF® ou Sulfadoxine Pyriméthamine Méfloquine est une triple association proposée dans les années 1980 par les laboratoires HOFFMAN - LA ROCHE. (34)

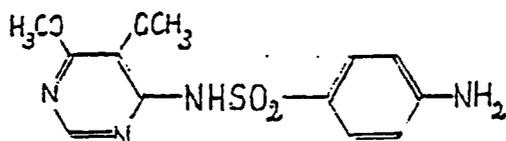
II 3-1 FORMULE GENERALE

Elle regroupe celles des trois produits qui la compose:

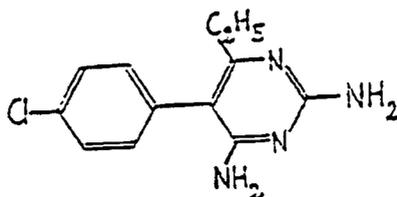
- la méfloquine



- la sulfadoxine



- la pyriméthamine



II 3-2 PRESENTATION

Le FANSIMEF® se présente sous la forme de comprimés sécables.
Chaque comprimé de cette association renferme:

- 250 mg de chlorhydrate de méfloquine
- 500 mg de sulfadoxine
- 25 mg de pyriméthamine.

Le but de cette triple association est d'obtenir un produit retardant l'apparition de la résistance à la méfloquine.

II 3-3 MODE D'ACTION

Son action consiste à détruire les formes sanguines asexuées des parasites d'une part et d'autre part il agit sur les agents du paludisme résistants aux antipaludiques usuels.

II 3-4 PHARMACOCINETIQUE

Après ingestion d'un comprimé de FANSIMEF®, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 16 heures pour la MEFLOQUINE (0,38 µg/ml), celles de la SULFADOXINE (58,4 µg/ml) et de la PYRIMETHAMINE (0,18 µg/ml) en 2 à 4 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques est de:

- 96,6 % pour la méfloquine
- 87,6 % pour la sulfadoxine
- 92,5 % pour la pyriméthamine

Le temps de demi-élimination des trois composants du produit est long.
En valeur moyenne on a:

- 400 heures pour la méfloquine
- 200 heures pour la sulfadoxine
- 100 heures pour la pyriméthamine

La sulfadoxine et la pyriméthamine sont principalement éliminées par les reins alors que la méfloquine est éliminée par la bile et les fèces.

II 3-5 INTERETS THERAPEUTIQUES

II 3-5-1 TOLERANCE

Les effets secondaires observés sont ceux de la méfloquine d'une part :

- vertiges
- nausées
- vomissements
- diarrhées
- douleurs abdominales
- anorexie
- céphalées
- bradycardie
- éruptions cutanées
- prurit
- asthénie
- élévation transitoire des transaminases
- altération passagère du psychisme

et d'autre part ceux de l'association sulfadoxine-pyriméthamine

troubles gastro-intestinaux
 exanthème, prurit
 manifestations cutanées allergiques graves telles que le
 syndrome de LYELL, très rarement des dyscrasies sanguines
 et atteinte hépato-cellulaire.

En sus des effets secondaires précités il a été remarqué:

- des troubles de la conduction auriculo ventriculaire
- des convulsions
- des modifications hématologiques à type d'anémie

II 3-5-2 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Il n'est pas recommandé d'associer le FANSIMEF à la QUININE du fait du renforcement de l'action de cette dernière par la méfloquine. Dans les cas graves, où l'administration de la quinine est nécessaire un temps de latence est respecté entre la dernière dose de quinine et celle du FANSIMEF.

II-3-5-3 INDICATIONS

Le FANSIMEF est spécialement indiqué dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* résistant à d'autres antipaludiques (il n'est donné qu'en traitement curatif).

Il sera associé à un traitement complémentaire aux amino - 8 - quinoléines dans les cas de paludisme à *Plasmodium vivax*.

II 3-5.4 CONTRE-INDICATIONS

Le FANSIMEF® ne sera administré sauf nécessité absolue qu'après le premier trimestre de la grossesse.

Il ne sera pas administré au nourrisson pendant les premières semaines.

Il est contre indiqué en cas d'allergie aux sulfamides.

II 3-5.5 POSOLOGIES

a) Chez l'adulte

- Il est proposé 3 comprimés en 2 doses pour les sujets immuns.
- Population semi-immune: la dose est fonction du poids corporel.
 - * poids inférieur à 60 kg: 2 comprimés en prise unique.
 - * poids supérieur à 60 kg: 3 comprimés en prise unique.

b) Chez l'enfant

Quel que soit le degré d'immunité, la posologie varie; 1/2 comprimé à 2 comprimés en une dose unique, ceci en fonction de l'âge et du poids:

- | | | |
|-----------------------------|------------|--------------|
| - enfants de moins de 4 ans | 5 à 10 kg | 1/2 comprimé |
| - enfants de 4 à 6 ans | 11 à 20 kg | 1 comprimé |
| - enfants de 10 à 14 ans | 31 à 45 kg | 2 comprimés |

L'étroitesse de la gamme antipaludique disponible, la diminution de l'efficacité de certains d'entre eux incitent la recherche de nouvelles molécules mais aussi du ou des vaccins qui constitue l'espoir de demain.

II - 4 LA CHIMIORESISTANCE

II -4-1 DEFINITION (30, 45, 47, 58)

Selon l'OMS, la résistance médicamenteuse est la capacité qu'a un parasite à se multiplier ou à survivre en présence de concentration d'une substance qui, normalement, détruit les parasites de la même espèce ou empêche leur multiplication

La résistance peut être:

- partielle (amenant à augmenter les doses de médicament tolérées par l'hôte).
- complète (dépassant les doses maximum tolérées par l'hôte).

II -4-2 MISE EN EVIDENCE DE LA CHIMIO-RESISTANCE

Le Plasmodium falciparum est la seule espèce de parasite qui est devenue résistante aux Amino-4-quinoléines.

La mise en évidence de cette résistance consiste à apprécier la sensibilité in vivo du parasite à un médicament donné.

Cette sensibilité dépend de la dose administrée mais aussi de l'immunité du sujet.

- Les méthodes in vitro (58)

La chimiorésistance est avant tout testée in vitro par la détermination du seuil de résistance in vitro pour des concentrations molaires de plus en plus croissantes. Pour cela on utilise diverses méthodes, parmi lesquelles:

- la macrométhode de RIECKMAN (51, 52) qui recherche l'inhibition de la maturation des trophozoïtes par des concentrations croissantes d'un antipaludique par rapport à un échantillon témoin.

- la microméthode de RIECKMAN (52) qui se distingue de la première par le volume moindre de suspension d'hématies parasitées par cupule (0,05 ml contre 1 ml /cupule) et par le faible coût.

- la microméthode de TRAGER et NGUYEN DINH. Cette méthode mesure l'inhibition de l'accroissement de la parasitémie dans une culture continue per rapport aux témoins.

- la méthode de DESJARDINS. C'est une microméthode qui permet de mesurer l'incorporation de l'hypoxanthine tritiée permettant ainsi l'appréciation de la maturation des schizontes.

- le semi-microtest de DELORON et LE BRAS (39) permet de déterminer le pourcentage de schizontes sains pour chaque dose de médicament, ceci rapporté au témoin.

- la dose efficace 50 % (ED 50) se détermine par une relation graphique entre le pourcentage de maturation des schizontes et la dose des antipaludiques. Des méthodes isotopiques ont pu être couplées à cette méthode.

- **Les méthodes in vivo**

Elles permettent par contre une évaluation directe des différents schémas thérapeutiques dans le traitement de l'accès palustre.

On citera :

- l'épreuve standard type OMS qui mesure le temps de défervescence thermique et la disparition de la parasitémie du premier jour du traitement à la chloroquine au septième jour.

- l'épreuve prolongée qui consiste à étendre la durée d'observation au 28^{ème} jour. Ceci à l'abri de toute réinfestation.

Ces différentes méthodes ont permis de classer la chloroquinorésistance en:

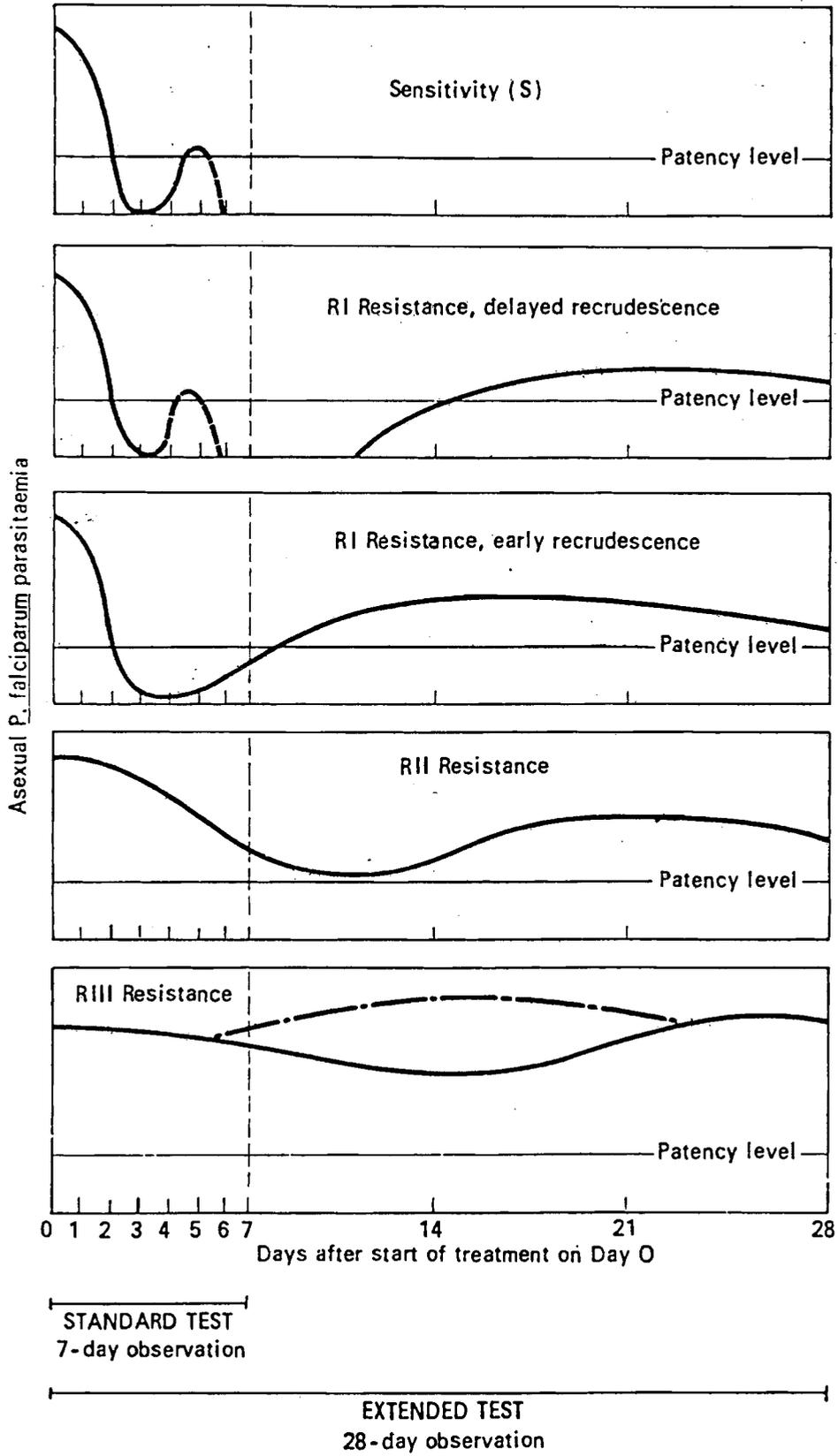
(6, 30, 49, 58)

- résistance de type R I : dans laquelle il est notés une disparition des formes érythrocytaires asexuées et une parasitémie sub-patente après administration d'une dose de 25 mg/kg répartie sur trois jours. Une recrudescence survient dans les trois semaines qui suivent.

- résistance de type R II : il y a une diminution sans disparition des formes asexuées dans le sang la première semaine puis remontée de la parasitémie.

- résistance de type R III : le traitement n'entraîne pas ou très peu de modifications de la parasitémie. Ceci est schématisé sur les courbes suivantes:

**RESPONSE TO WHO FIELD TEST SENSITIVITY OF *P. FALCIPARUM* TO
CHLOROQUINE IN VIVO IN MAN**



II 4-3 / FACTEURS D'APPARITION DE LA CHIMIORESISTANCE

L'extension de la résistance du Plasmodium s'est faite à une vitesse inquiétante et continue de se propager; ceci du fait de plusieurs facteurs.

II 4-3-1 / LES MOUVEMENTS DE POPULATIONS

D'une part la venue d'individus réceptifs dans une zone d'endémie permet d'augmenter la population d'hématozoaires et la chimioprophylaxie qui leur est donnée peut éventuellement faciliter la sélection (42). D'autre part, l'arrivée de sujets porteurs de gamétocytes résistants permet l'extension s'ils sont introduits dans une zone où les conditions locales sont favorables au vecteur.(55, 56).

Une étude entomologique et parasitaire menée à Djibouti confirme la participation du chemin de fer de Addis Abeba à Djibouti dans la dissémination de *P. falciparum* (25)

II 4-3-2 / LA PRESSION MEDICAMENTEUSE

La pression médicamenteuse est maximale dans les zones où les antipaludiques sont utilisés régulièrement en couverture antimalarique de tous les groupes d'âge.

Cette pression médicamenteuse augmente la fréquence d'apparition de résistances en sélectionnant chez les individus traités les souches sensibles et en laissant se multiplier les souches résistantes.

La valeur sélective de la pression médicamenteuse dépend de:

- la chimioprophylaxie collective qui exerce une plus forte pression sélective que le traitement curatif.

- le nombre de parasites exposés à cette pression. Ceci en rapport avec la transmission.

- le type de médicament: il semble que la monothérapie aux amino

- 4 - quinoléines entraîne une pression sélective moindre.

- l'émergence de souches polychimiorésistantes a été observée dans les zones où les associations d'antipaludiques avaient été utilisées de manière intempestive à des fins prophylactiques. (58)

II 4- 3-3 / ROLE DU VECTEUR

La propagation des souches résistantes est fonction des zones de transmission du paludisme, l'indice sporozoïte est élevé et le risque quotidien d'inoculation d'une souche chloroquinorésistante l'est parallèlement.

Dans les zones où la transmission est très courte, comme dans la région du fleuve SENEGAL, le risque est moindre.(16)

II 44 LA SITUATION DE LA CHIMIORESISTANCE DANS LE MONDE

LA SITUATION DE LA CHLOROQUINORESISTANCE

La chloroquine a perdu de son efficacité vis à vis du plasmodium falciparum en Asie (24) et en Amérique Latine (64) dès 1959.

En Amérique, les premiers cas ont été suspectés dès 1956 au PANAMA (38). En 1960 la résistance s'étend de là dans toutes les régions d'Amérique du sud où le Plasmodium falciparum est transmis.

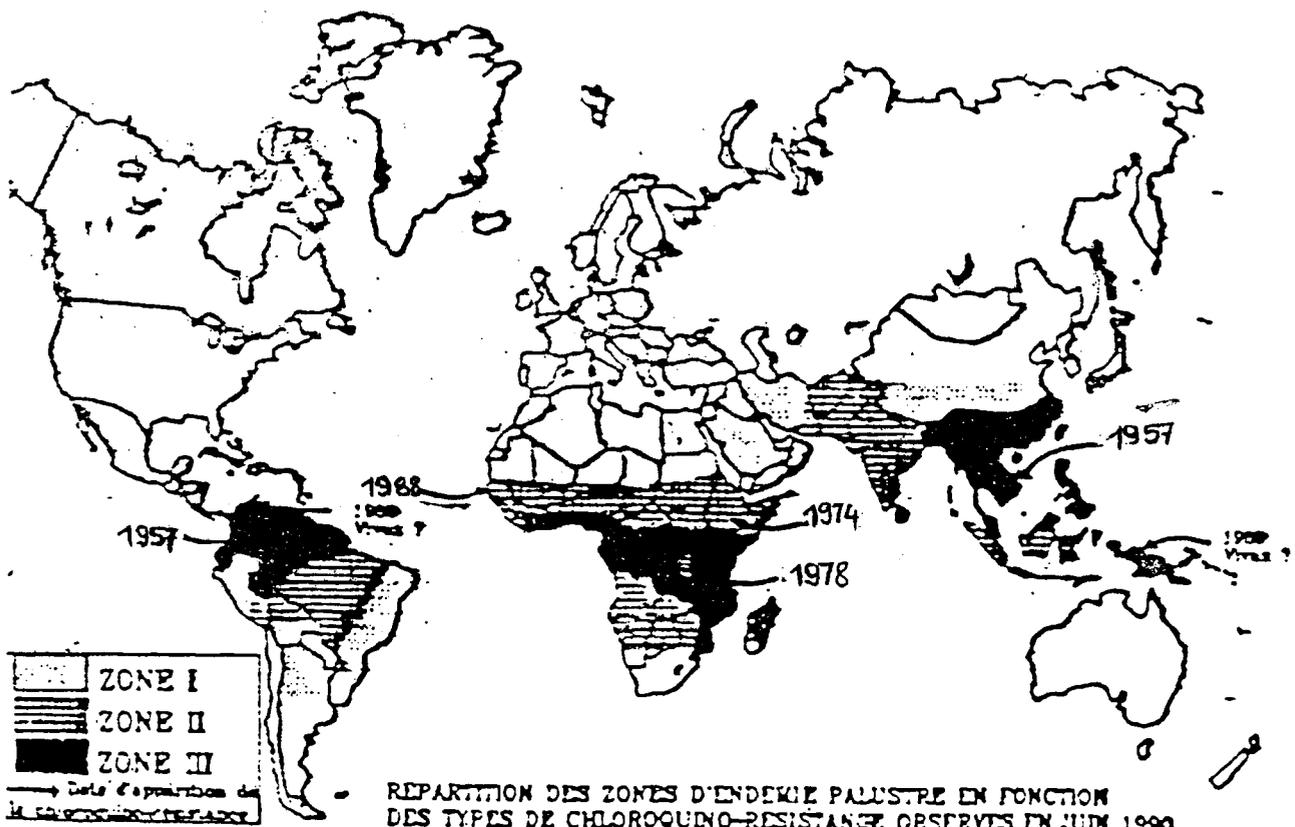
En Asie, c'est en 1962-63 que cette résistance est confirmée dans le Sud-Est Asiatique. En 1981 et 1984 les limites Sud et Ouest de la zone asiatique sont atteintes par elle.

En Afrique, cette chimiorésistance n'est confirmée qu'en 1978 (Kenya et Tanzanie), en 1980 (Madagascar), en 1982 (Soudan), en 1983 (Malawi, Zambie et Mozambique) et en 1984 l'Afrique Centrale par le Rwanda, le Burundi et le Zaïre est notablement touchée.

Le Cameroun, le Gabon, le Congo, la République Centre Africaine sont atteints en 1985 l'extension se faisant vers le Nord-Ouest avec les états de l'OCCGE (30): le Benin en 1986, le Togo et la Côte d'Ivoire en 1987, le Burkina, le Mali, le Sénégal en 1988. Seule la Mauritanie n'est pas concernée par cette chloroquinorésistance.

Le Nigéria a vu naître sa chimiorésistance en 1987.

Cette situation est illustrée sur la carte suivante (26)



LA SITUATION DE LA RESISTANCE DU PLASMODIUM VIS A VIS DES AUTRES ANTIPALUDIQUES

L'évolution de la chimiorésistance diffère selon les régions car liée à des facteurs socio-écologiques (38) :

En Amérique, ce n'est qu'à partir de 1943 que les échecs de la pyriméthamine, puis de la Quinine ont été signalés au Brésil. La résistance à la sulfadoxine pyriméthamine a été décrite en 1981 dans le bassin amazonien. La sensibilité à la méfloquine semble assurée en 1990.

En Asie, la résistance à la pyriméthamine a précédé la chloroquine résistante dans le Sud-Est asiatique et celle à la sulfadoxine pyriméthamine atteint une haute prévalence en Thaïlande et en Indochine vers 1984. L'extension de la résistance à la Quinine a été progressive entre 1975 et 1986 amenant à la prolongation du traitement et à l'association de cette dernière aux tétracyclines. Quelques cas de résistances à la méfloquine et à l'halofantrine ont été signalés à partir de 1986 bien avant l'utilisation de ces molécules sur le continent.

En Afrique, la répartition de la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine observée en Afrique de l'Est, et en cas isolés à l'Ouest, est mal connue et sans doute limitée. La diminution de la sensibilité vis-à-vis de la quinine n'a pas encore permis d'observer des résistances au traitement de 7 jours (1990).

III TRAVAIL PERSONNEL

III - 1 MALADES ET METHODES**III 1-1 Cadre de l'étude****III 1-2 Malades****III 1-3 Méthodologie**

III 1-1 CADRE DE L'ETUDE

Notre étude s'est déroulée dans le Service des Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier et Universitaire de FANN.

Cette structure d'une capacité de 120 lits comporte 6 divisions:

- une salle de soins intensifs recevant en priorité les tétaniques.
- ROUX prenant en charge les tétaniques convalescents et les diphtériques.
- PASTEUR les méningites, les rougeoles et les coqueluches.
- LEMIERE les malades présentant une pathologie infectieuse non spécifique.
- WILLEMIN les diarrhéiques
- LE NOUVEAU PAVILLON non spécialisé mais qui reçoit les malades ayant une prise en charge ou étant hospitalisés à leur frais.

Les malades atteints de paludisme sont de préférence hospitalisés à PASTEUR, LEMIERE et au NOUVEAU PAVILLON.

- une consultation journalière est organisée, 10 000 malades en moyenne par an y sont reçus.

Le personnel se compose de

- 7 médecins
- 5 internes
- 25 infirmiers

III 1-2 MALADES

Les critères d'inclusion pour le recrutement de nos malades sont épidémiologiques, cliniques et biologiques:

- âge supérieur à cinq (5) ans
- accès palustre simple patent
- gouttes épaisses et frottis positifs incluant toutes les formes parasitaires isolées et/ou associées.

Sont exclus de l'étude.

- les femmes enceintes ou allaitantes
- les sujets ayant des antécédents connus d'allergie aux sulfamides et/ou des antécédents neurologiques.
- atteintes hépatiques ou rénales graves
- les accès compliqués, pernicioeux et/ou associés à d'autres infections bactériennes, virales ou parasitaires.
- malades ayant reçu un traitement anti palustre dans les 48 heures.

Ceci nous a permis de recruter sur une période de un an, allant de Novembre 1989 à Novembre 1990 41 patients hospitalisés ou non.

III 1-3 METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude prospective dont les objectifs ont été de

- de mesurer l'efficacité de l'association. Méfloquine, Sulfadoxine, Pyriméthamine
- de mesurer sa tolérance clinique et biologique.

L'efficacité sera jugée :

<u>Très bonne</u>	Défervescence thermique dans les 24 heures. Signes fonctionnels améliorés dans les 24 heures. Négativisation parasitologique dans les 24 heures.
<u>Bonne</u>	Défervescence thermique entre 24 et 48 heures. Signes fonctionnels améliorés dans les 24 heures. Négativisation parasitologique dans les 24 heures.
<u>Moyenne</u>	Défervescence thermique au-delà de 48 heures. Signes fonctionnels améliorés entre 24 et 48 heures. Négativisation parasitologique après 48 heures.
<u>Mauvaise</u>	Défervescence thermique au-delà de 48 heures. Signes fonctionnels non-améliorés après 48 heures. négativisation parasitologique après 72 heures.

Ainsi nos 41 malades ont bénéficié:

- d'un examen clinique bi quotidien pendant 7 jours avec surveillance des signes fonctionnels, généraux et physiques.
- d'une goutte épaisse avec densité parasitaire à J₀, J₁, J₂, J₃ et J₇
- d'une mesure du taux d'hématocrite à J₀ et à J₇
- d'un traitement au FANSIMEF® en prise orale unique en fonction du poids du patient et selon la posologie suivante:

chez l'adulte pesant plus de 60 kg - 3 comprimés

chez l'adulte pesant moins de 60 kg - 2 comprimés

chez l'enfant la posologie est fonction du poids:

5-10 kg 1/2 comprimé

11-20 kg 1 comprimé

21-30 kg 1 comprimé et demi

Le tout étant consigné sur une fiche médicale individuelle (cf annexe 1.)

Le traitement des données s'est fait grâce à l'ordinateur IBM P/S2 et l'analyse des données grâce au logiciel Epi Info 5.

III- 2 ETUDE ANALYTIQUE

III-2-1 POPULATION D'ETUDE

III 2-2 RESULTATS

III-2-2-1 Au plan clinique

III-2-2-2 Au plan biologique

III-2-2-3 Jugement global du traitement

III-2-1 POPULATION D'ETUDE

Nos 41 malades ont été recrutés de NOVEMBRE 1989 à NOVEMBRE 1990:

17 malades soit 41,5% pour 1989

24 malades soit 58,5% pour 1990 (Tableau N°2)

TABLEAU N°2

DISTRIBUTION SELON L'ANNEE DE RECRUTEMENT

Année	Freq	Percent	Cum
89	17	41.5%	41.5%
90	24	58.5%	100.0%
Total	41	100.0%	
Sun		=	3673.00
Mean		=	89.50
Standard deviation		=	0.50

Nos malades proviennent tous de la région de Dakar.

La répartition selon l'âge montre des extrêmes allant de 07 à 60 ans, un âge moyen à 29 ans (Tableau N°3) et un mode à 22 ans.

DISTRIBUTION DES AGES EN FONCTION DU SEXE

Age min.= 7 ans

Ecart-t.= 10,73

Age max.= 60 ans

Mode = 22 ans

Moyenne = 29,0

TABLEAU N°3

AGES	Féminin	Masculin	TOTAL
7	1	0	1
14	0	1	1
18	0	2	2
20	1	1	2
21	0	1	1
22	4	3	7
23	1	0	1
25	1	0	1
26	3	1	4
28	1	3	4
29	1	0	1
30	0	2	2
34	2	1	3
35	1	1	2
36	0	1	1
37	0	1	1
40	0	1	1
42	1	0	1
50	0	2	2
51	1	0	1
60	0	1	1
N.P.	1	0	1
TOTAL	19	22	41

TABLEAU N° 4
DISTRIBUTION SELON LE SEXE

	EFFECTIFS	%
Féminin	19	46.3
Masculin	22	53.7
TOTAL	41	100

La distribution selon le sexe est de 22 hommes pour 19 femmes soit un sex-ratio de 1,15 (Tableau N°4)

Le poids de nos patients varie de 25 kg à 78 kg avec un poids moyen à 60,7 kg.

TABLEAU N°5 DISTRIBUTION DES POIDS

POIDS	EFFECTIFS	%
25	1	2.4
36	1	2.4
45	2	4.9
48	1	2.4
50	1	2.4
52	3	7.3
56	1	2.4
57	1	2.4
60	1	2.4
61	3	7.3
62	5	12.2
63	1	2.4
64	3	7.3
65	4	9.8
66	2	4.9
67	2	4.9
68	4	9.8
70	2	4.9
72	1	2.4
75	1	2.4
78	1	2.4
TOTAL	41	100

Poids minimum = 25 kg

Poids moyen = 60,7 kg

Poids maximum = 78 kg

Ecart-type = 10,24

En ce qui concerne les antécédents, aucun antécédent neurologique et/ou allergique aux sulfamides n'a été retrouvé chez 31 de nos patients soit 75,6 % (TABLEAU N°6).10 de nos patients soit 24,40 % n'ont pas pu les préciser d'une manière formelle .

DISTRIBUTION DES ANTECEDENTS ALLERGIQUES/NEUROLOGIQUES

TABLEAU N° 6

ALLERGIES	OUI	NON	N.P.
ATCD Allergiques aux Sulfamides	0	31	10
ATCD Allergiques neurologiques	0	31	10

Les autres antécédents sont résumés dans le tableau suivant.

TABLEAU N°7 DISTRIBUTION DES AUTRES ANTECEDENTS

Accès palustre	1	2.4
Allergie à la nivaquine et au quinimax	1	2.4
Anémie, fièvre épisodique	1	2.4
Eczéma	1	2.4
Fièvre typhoïde	2	4.9
Gastro-entérite	1	2.4
Palpitations	1	2.4
Palpitations, amygdalectomie	1	2.4
sans autres antécédents	32	78.0
TOTAL	41	100.0

III 2-2 RESULTATS

III-2-2-1 AU PLAN CLINIQUE

L'accès palustre simple a été la forme clinique retenue pour la mise en route du protocole FANSIMEF®.

Différentes variables ont été prises en considération.

- Les signes généraux: * la température

Tous nos patients ont présenté à J0 une hyperthermie matinale allant de 37,8° C à 40,5° C avec une moyenne à 39,28° C.

TABLEAU N°8 DISTRIBUTION DES TEMPERATURES (MATIN)

J0	EFFECTIFS	%
37.8	2	4.9
38.0	2	4.9
38.2	2	4.9
38.5	2	4.9
38.6	1	2.4
38.8	3	7.3
39.0	8	19.5
39.2	4	9.8
39.3	1	2.4
39.6	2	4.9
39.8	1	2.4
40.0	2	4.9
40.1	2	4.9
40.2	4	9.8
40.4	2	4.8
40.5	3	7.3
TOTAL	41	100

moyenne = 39.28 C

Ecart-type = 0.81

Les température vespérales de ce jour varient de 36°8 à 40°3 avec une moyenne à 38°71 (TABLEAU N°) soit 85,5% de malades fébriles.

TABLEAU N°9 DISTRIBUTION DES TEMPERATURES (SOIR)

JO	EFFECTIFS	%
36.8	1	2.4
37.0	2	4.9
37.4	1	2.4
37.8	3	7.3
37.9	1	2.4
38.0	5	12.2
38.1	1	2.4
38.4	1	2.4
38.5	4	9.8
38.8	2	4.9
39.0	6	14.4
39.4	1	2.4
39.5	2	4.9
39.6	1	2.4
39.8	1	2.4
40.0	5	12.2
40.1	1	2.4
40.3	1	2.4
N.P.	2	4.9
TOTAL	41	100

T° moyenne = 38.71° C

Ecart-type = 0.95

A J1 la distribution des températures matinales varie entre 36°9 et 40°9 avec une moyenne à 37,79° C (TABLEAU N° 10) et la température moyenne vespérale est de 37,74° C (TABLEAU N° 11), représentant un pourcentage de cas fébriles de 54,4% pour le matin et 41,4% pour le soir.

TABLEAU N°10-11 DISTRIBUTION DES TEMPERATURES J1

MATIN (10)			SOIR (11)		
J1	Effectifs	%	J1	Effectifs	%
36.9	1	2.4	36.8	1	2.4
37.0	8	19.5	37.0	10	24.4
37.2	5	12.2	37.1	1	2.4
37.3	1	2.4	37.2	3	7.3
37.4	1	2.4	37.4	2	4.9
37.5	3	7.3	37.5	7	17.1
37.8	6	14.6	37.8	1	2.4
38.0	6	14.6	37.9	2	4.9
38.3	1	2.4	38.0	2	4.9
38.5	2	4.9	38.5	3	7.3
38.6	1	2.4	38.9	1	2.4
38.8	1	2.4	39.3	1	2.4
39.0	3	7.3	39.5	3	7.3
40.9	1	2.4	39.6	1	2.4
			N.P.	2	4.9
TOTAL	41	100	TOTAL	41	100

T° moyenne = 37.79° C

Ecart-type = 0.80

T° moyenne = 37.74° C

Ecart-type = 0.84

Entre J0 et J1 nous notons une baisse significative avec un taux de réduction entre J0 et J1 de 40%.

A la 48ème heure 80,48% de nos malades sont apyrétiques

TABLEAU N°12 et 13 DISTRIBUTION DES TEMPERATURES

MATIN (12)			SOIR (13)		
J2	Effect	%	J2	Effect	%
36.0	1	2.4	36.5	2	4.9
36.2	1	2.4	36.8	2	4.9
36.5	2	4.9	37.0	15	36.6
36.8	10	25.4	37.1	4	9.8
36.9	3	7.3	37.2	2	4.9
37.0	5	12.2	37.4	6	14.6
37.1	3	7.3	37.5	2	4.9
37.2	4	9.8	37.6	1	2.4
37.5	3	7.3	37.8	1	2.4
37.6	1	2.4	N.P.	5	12.2
37.8	4	9.8	Total	41	100
38.0	2	4.9			
N.P.	1	2.4			
Total	41	100			

T° moyenne = 37.12°C

Ecart-type = 0.28

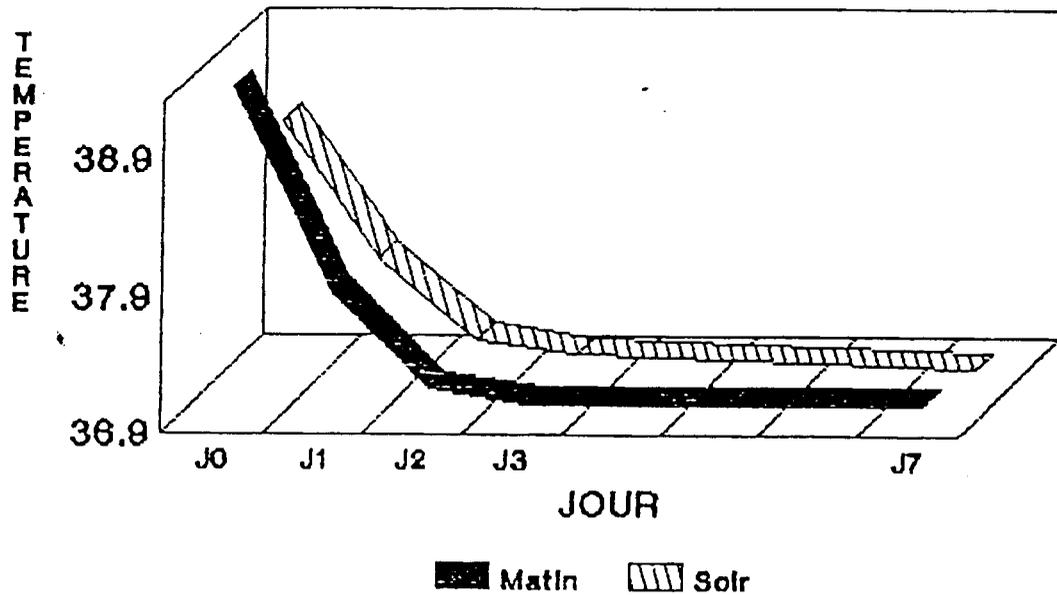
Cette baisse significative est progressive comme le montrent les tableaux 14, 15, 16, 17 et la courbe de l'évolution de la température (diagramme N°1).

TABLEAUX N° 14, 15, 16 et 17 DISTRIBUTION DES TEMPERATURES

MATIN (14)			SOIR(15)		
J3	Effectifs	%	J3	Effectifs	%
36.0	1	2.4	36.8	4	9.8
36.8	5	12.2	37.0	20	48.8
37.0	18	43.9	37.1	8	19.5
37.2	14	34.1	37.2	4	9.8
37.5	2	4.9	38.0	1	2.4
N.P.	1	2.4	N.P.	4	9.8
TOTAL	41	100	TOTAL	41	100

MATIN (16)			SOIR (17)		
J7	Effectifs	%	J7	Effectifs	%
36.3	1	2.4	36.3	1	2.4
36.5	3	7.3	36.5	1	2.4
36.6	1	2.4	36.6	1	2.4
36.8	8	19.5	36.8	5	12.2
36.9	1	2.4	37.0	16	39.0
37.0	9	22.0	37.1	1	2.4
37.1	5	12.2	37.2	7	17.1
37.2	10	24.4	N.P.	9	22.1
37.4	1	2.4	TOTAL	41	100
37.6	1	2.4			
37.7	1	2.4			
TOTAL	41	100			

DIAGRAMME N°1
EVOLUTION DE LA TEMPERATURE SOUS FANSIMEF



La clairance thermique moyenne déterminée à partir du temps de disparition de la température chez chaque malade est des durées globales et moyenne des températures.

$$CPM = \frac{\sum CT}{J_n}$$

- La clairance thermique moyenne du FANSIMEF dans notre travail est de
33,048 heures. (Diagramme N°2)

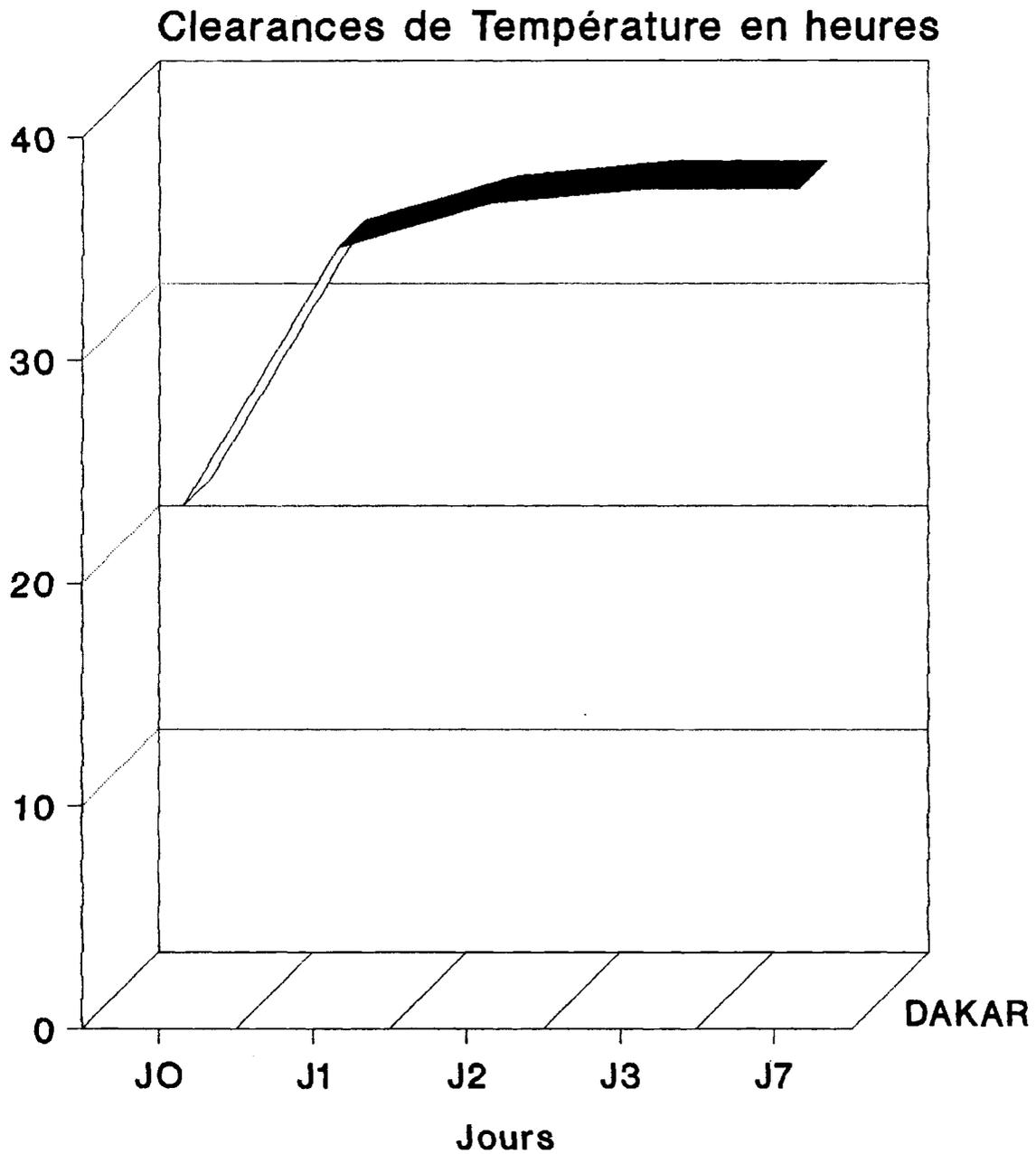


Diagramme **2**: Clearances Température à Dakar

* Le pouls

A J0, 3 de nos patients soit 7,2 % ont présenté un pouls dans les limites de la normale; les 37 autres soit 90,4 % ont présenté une tachycardie.

TABLEAU N° 18 DISTRIBUTION DES POULS J0

J0	Effectifs	%
68	1	2.4
76	1	2.4
88	1	2.4
92	1	2.4
96	3	7.3
100	2	4.9
104	4	9.8
110	1	2.4
112	1	2.4
113	1	2.4
116	2	4.9
120	3	7.3
124	4	9.8
128	3	7.3
132	5	12.2
136	4	9.8
142	1	2.4
148	1	2.4
N.P.	1	2.4
TOTAL	41	100

Pouls moyen = 116.13 b/mn

Ecart-type = 18.45

À J1 le nombre de nos patients présentant un pouls normal passait à 10 soit 24,3% contre 73,3% qui représentaient toujours une accélération du pouls.

TABLEAU N° 19 DISTRIBUTION DES POULS J1

J1	Effectifs	%
64	1	2.4
68	1	2.4
80	2	4.9
88	6	14.6
92	5	12.2
94	2	4.9
96	4	9.8
100	5	12.2
104	3	7.3
110	1	2.4
112	5	12.2
116	1	2.4
120	4	9.8
N.P.	1	2.4
TOTAL	41	100

Pouls moyen = 98.25 b/mn

Ecart-type = 13.44

La moyenne des pouls déclinait de 116, 13 b/mn à J0 à 85, 18 b/mn à J7 dénotant une baisse significative entre J0 et J1 et progressive entre J1 et

J7 (TABLEAUX N°20, 21, 22 et diagramme N°3) en rapport avec la température.

DISTRIBUTION DES POULS J2

J2	Effectifs	%
60	1	2.4
68	1	2.4
72	1	2.4
76	4	9.8
84	4	9.8
86	2	4.9
88	9	22.0
92	10	24.4
96	4	9.8
100	1	2.4
120	1	2.4
N.P.	3	7.3
TOTAL	41	100

Pouls moyens = 86.34 b/mn

Ecart-type = 8.09

DISTRIBUTION DES POULS J3

J3	Effectifs	%
68	1	2.4
72	2	4.9
76	3	7.3
80	4	9.8
84	4	9.8
88	12	29.3
89	1	2.4
92	9	22.0
100	1	2.4
112	1	2.4
N.P.	3	7.3
TOTAL	41	100

Pouls moyens = 86.34 b/mn

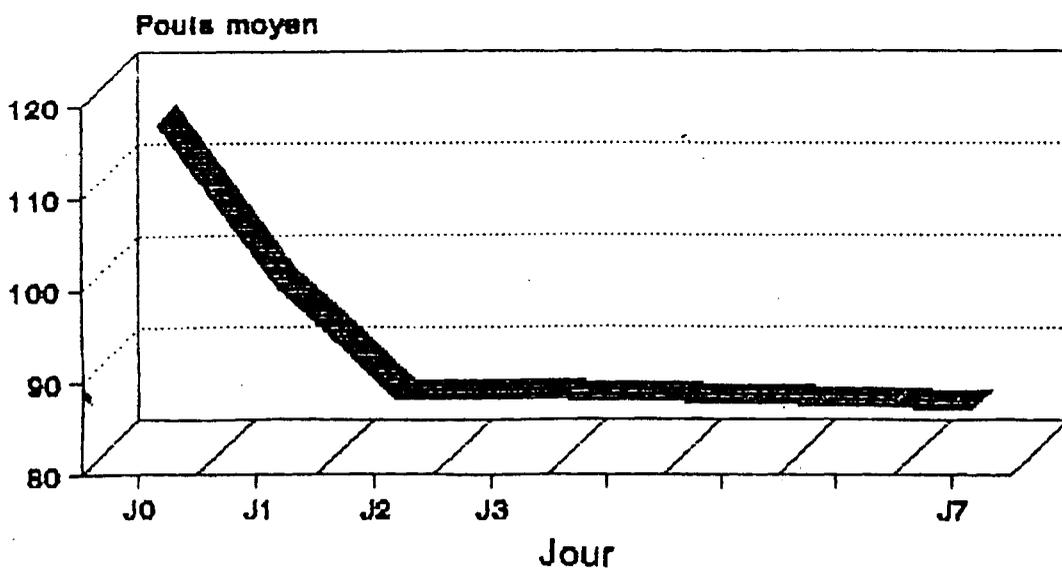
Ecart-type = 8.09

TABLEAU N° 22 DISTRIBUTION DES POULS J7

J7	Effectifs	%
64	1	2.4
68	1	2.4
72	1	2.4
76	1	2.4
77	1	2.4
80	5	12.2
84	6	14.6
88	14	34.1
92	6	14.6
96	2	4.9
N.P.	3	7.3
TOTAL	41	100

Pouls moyens = 85.18 b/mn

Ecart-type = 7.04

DIAGRAMME N°3 EVOLUTION DU POULS

Les signes fonctionnels

* les frissons

Le premier jour 33 de nos patients soit 80,48 %, présentaient des frissons (TABLEAU N° 23) . A J2, 2 malades seulement ont manifesté ce symptôme soit 4,9% représentant un taux de réduction de 80,42 %.

TABLEAU N° 23 FRISSONS

	J0	J1	J2	J3	J7
OUI	33	13	2	1	1
NON	8	28	39	40	40
TOTAL	41	41	41	41	41

*Les céphalées

A J0 36 des patients soit 87,8 % ont présenté des céphalées contre 12,2%. A J2 déjà le rapport s'inverse 4,8 % contre 95,12 % qui ne manifestent plus le signe représentent un taux de réduction de 87,75 %. Cette tendance va se poursuivre jusqu'à J7 (TABLEAU N°24).

TABLEAU N° 24 CEPHALEE

	J0	J1	J2	J3	J7
OUI	36	13	4	1	1
NON	5	28	37	40	40
TOTAL	41	41	41	41	41

* Les vomissements

A l'entrée 13 de nos malades vomissaient d'une manière modérée n'empêchant pas la prise du traitement par voie orale. A partir de J2 aucun d'eux n'a continué de vomir (TABLEAU N°25).

TABLEAU N° 25 VOMISSEMENTS

	J0	J1	J2	J3	J7
OUI	13	4	0	0	0
NON	28	36	41	40	40
N.P.	0	1	0	1	1
TOTAL	41	41	41	41	41

*La diarrhée

15 de nos malades soit 36,58% ont présenté une diarrhée contre 63,42%. On note une baisse significative du taux des malades diarrhéiques à 9,7% à partir de J1.

TABLEAU N°26 DIARRHEE

	J0	J1	J2	J3	J7
OUI	15	4	1	0	1
NON	26	37	40	40	39
N.P.	0	0	0	1	1
TOTAL	41	41	41	41	41

- Les signes physiques

* L'hépatomégalie n'est présente que chez 4 malades soit 9,7 % à J0 et disparaît complètement au bout de 48 heures.

TABLEAU N°27

HEPATOMEGALIE

	J0	J1	J2	J3	J7
OUI	4	1	0	0	0
NON	37	39	41	40	40
N.P.	0	1	0	1	1
TOTAL	41	41	41	41	41

* La splénomégalie, constatée chez 13 des patients à J0 (31,7%) voit son taux revenir à 9,7% à J1. Elle disparaît à J2.

TABLEAU N°28

SPLENOMEGALIE

	J0	J1	J2	J3	J7
OUI	13	4	0	0	0
NON	28	37	40	39	40
N.P.	0	0	1	2	1
TOTAL	41	41	41	41	41

III 2-2-2 AU LE PLAN BIOLOGIQUE

Les gouttes épaisses

Elles sont à l'entrée positives pour 39 des malades soit 95,2%. Les 2 autres malades ont été recrutées à partir de leur frottis sanguin positif.

TABLEAU N°29 GOUTTE EPAISSE

	J0	J1	J2	J3	J7
Positive	39	28	11	7	4
Négative	2	13	30	34	37
TOTAL	41	41	41	41	41

Ce pourcentage décroît jusqu'à 9,7% à J7 soit un taux de réduction de 90,2 %.

La répartition selon l'espèce plasmodiale est résumé dans le tableau N°30.

TABLEAU N°30

REPARTITION DES CAS SELON

L'ESPECE PLASMODIALE

Plasmodium falciparum Ass. P. malariae

36

87.6 5

12.2

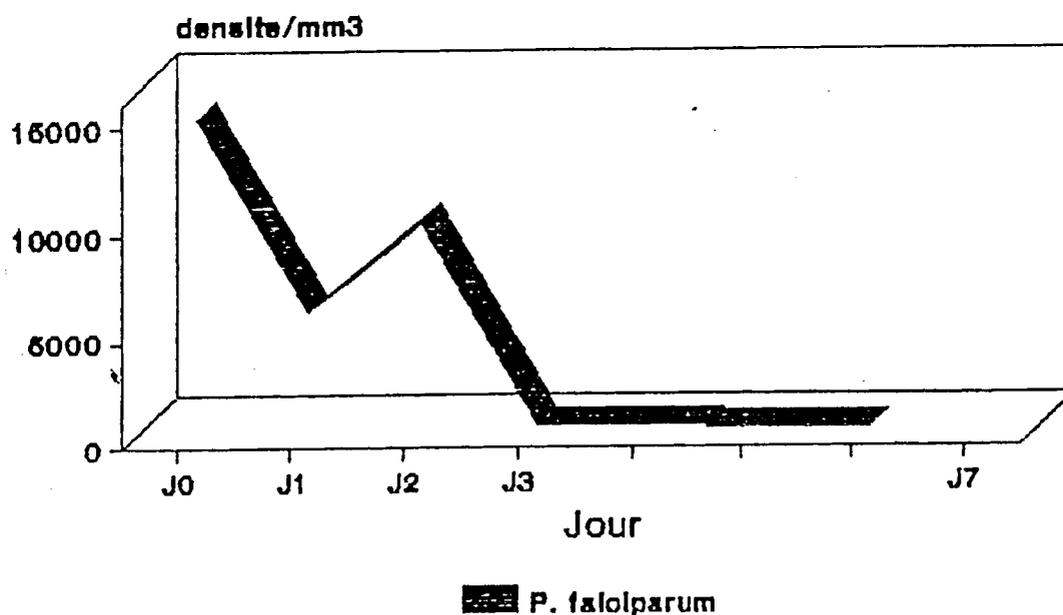
Les densités parasitaires ont été mesurées (tableau N°31) et leur évolution sous traitement FANSIMEF® reportée sur le diagramme N°4 suivant. Le ressaut qui y apparaît à J2 pourrait correspondre à une nouvelle décharge schizogonique.

TABLEAU N°31
DENSITE PARASITAIRE

	J0	J1	J2	J3	J7
Densité/P	14544	5375	9683	184	43/mm ³

DIAGRAMME N°4

EVOLUTION DES DENSITES PARASITAIRES SOUS FANSIMEF



La clairance parasitaire moyenne déterminée de la même manière que la clairance thermique moyenne se chiffre à 53,47 heures (cf diagramme 5). Le *Plasmodium falciparum* a été retrouvé seul dans 87,6 % des cas et associé à *Plasmodium malariae* dans 12,4 % des cas.

III 2-2-2 L'hématocrite

Au premier jour, l'hématocrite varie entre 25 et 48 % avec une moyenne à 39,52 %.

Au huitième jour de l'étude cette distribution varie de 28 à 48 % avec une moyenne qui reste inchangée.

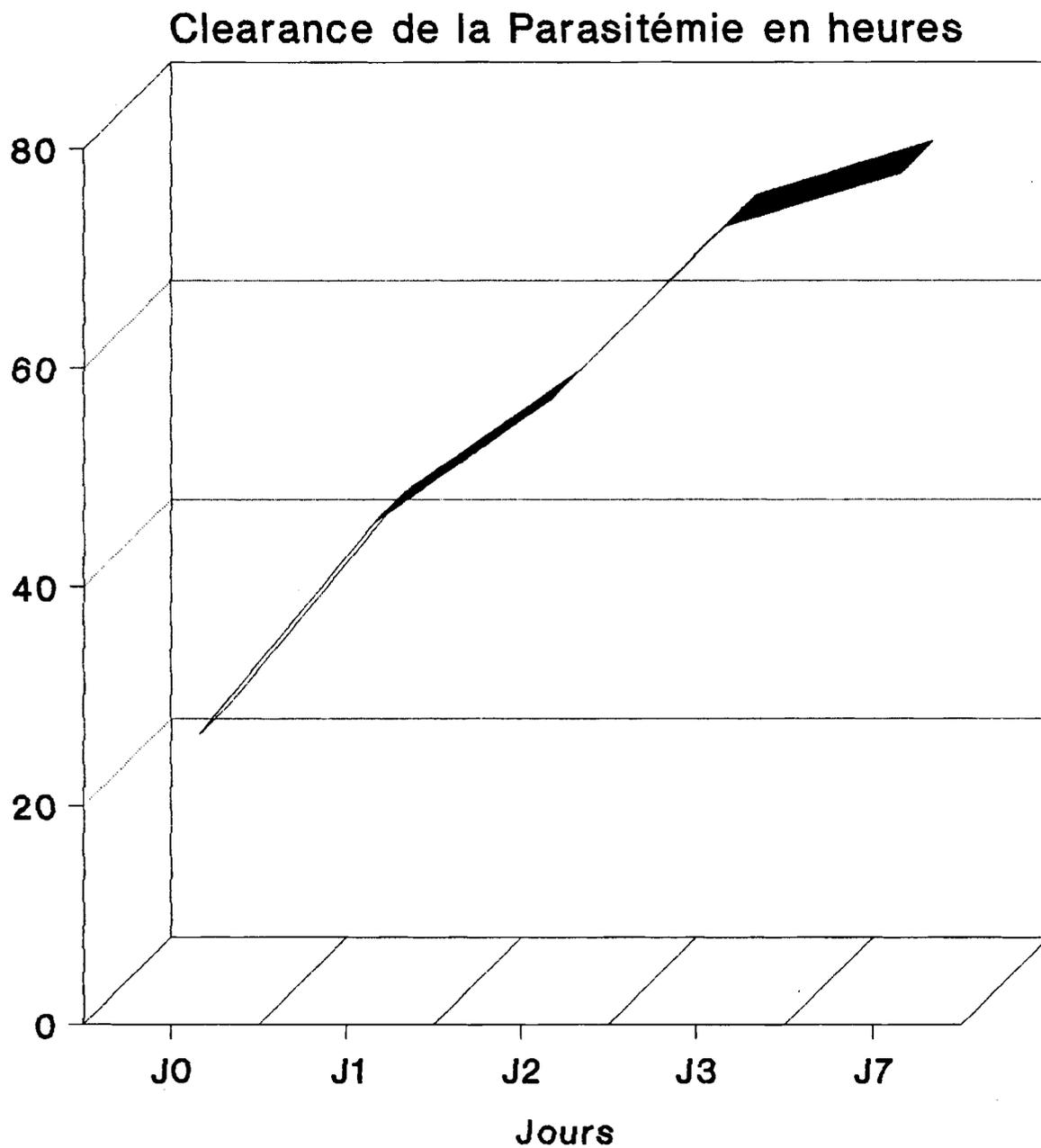


Diagramme 5: Clearance de la Parasitémie à Dakar

TABLEAUX N°32 - 33

HEMATOCRITE EN % J7

J7	Effectifs	%
28	3	7.3
29	1	2.4
30	2	4.9
31	1	2.4
34	1	2.4
35	1	2.4
36	2	4.9
37	1	2.4
38	3	7.3
40	6	14.6
42	7	17.1
44	2	4.9
45	2	4.9
46	3	7.3
48	5	12.2
N.P.	1	2.4
TOTAL	41	100

Moyenne = 39.52 %

Ecart-type = 5.89

HEMATOCRITE EN % J0

J0	Effectifs	%
25	1	2.4
26	1	2.4
27	1	2.4
28	2	2.4
32	1	2.4
35	1	2.4
36	1	2.4
38	4	9.8
40	9	22.0
41	1	2.4
42	8	19.5
43	2	4.9
44	1	2.4
45	1	2.4
46	4	9.8
48	2	4.9
N.P.	1	2.4
TOTAL	41	100

Moyenne = 39.52 %

Ecart-type = 5.89

II-2-2-3 JUGEMENT GLOBAL

La dose administrée est fonction du poids du malade. La prise orale unique des comprimés de FANSIMEF® s'est faite selon la répartition qui figure dans le tableau suivant .

TABLEAU N°34 DOSE TOTALE EN NOMBRE DE COMPRIMES (Cp)

	3 Cp	2 Cp 1/2	2 Cp	1 Cp 1/2	1 Cp
Nombre de malades	35	2	2	1	1

- EFFICACITE

L'efficacité du produit a été jugée par les patients puis par les médecins sur la base des critères précisés dans la méthodologie.

Le tableau suivant rapporte les résultats de cette efficacité

TABLEAU N°35 JUGEMENT GLOBAL SUR**L'EFFICACITE DU FANSIMEF**

<u>JUGEMENT</u>	<u>PATIENTS</u>	<u>(%)</u>	<u>MEDECINS</u>	<u>(%)</u>
Mauvaise	0	0	3	7.3
Moyenne	8	19.5	14	34.1
Bonne	10	24.4	6	14.5
Très Bonne	23	56.1	18	43.9
TOTAL	41	100	41	100

- TOLERANCE (tableau n°36)

De même la tolérance du Fansimef a été jugée par les deux parties. Elle s'avère globalement bonne dans 80,5 % par l'une et par l'autre.

**TABLEAU N°36 JUGEMENT GLOBAL SUR
LA TOLERANCE DU FANSIMEF**

<u>JUGEMENT</u>	<u>PATIENTS</u>	<u>(%)</u>	<u>MEDECINS</u>	<u>(%)</u>
N.P.	0	0	0	0
pas d'incidents	33	80.5	33	80.5
Effets secon- daires mineurs	7	17.1	7	17.1
Effets secon- daires majeurs	1	2.4	1	2.4
TOTAL	41	100	41	100

8 malades ont eu des effets secondaires qui sont le plus souvent mineurs (17,1 %).

Un malade peut présenter plusieurs effets indésirables (tableau n°37)

TABLEAU N°37 JUGEMENT GLOBAL SUR LA TOLERANCE

Médecin/ Patient	PES	ESM	ESJ	Non préc.	TOTAL
ESJ	0	1	0	0	1
ESM	1	4	1	1	7
PES	32	0	0	1	33
TOTAL	33	5	1	2	41

$$X^2 = 34.08$$

$$ddl = 6$$

p < 0.0001

ESJ = Effets secondaires majeurs

PES = pas d'incidents ni effets secondaires

ESM = Effets secondaires mineurs.

L'intensité de ces effets a fait l'objet de mesure dans 70% des cas, elle a été modérée et sévère dans 30% des cas (TABLEAU N°38).

TABLEAU N°38 INTENSITE DES EFFETS SECONDAIRES

	EFFECTIFS	%
Modéré	7	70.0
Sévère	3	30.0
TOTAL	10	100

Ces effets secondaires ont régressé spontanément dans la moitié des cas et dans l'autre moitié, sous traitement symptomatique (tableau n°39).

TABLEAU N°39 EVOLUTION DES EFFETS SECONDAIRES

	EFFECTIFS	%
Régression		
S.P.	5	50.0
R.T.	5	50.0
TOTAL	10	100

Le type de ces effets étant résumé dans le tableau qui suit:

TABLEAU N°40 NATURE DES EFFETS INDESIRABLES

	EFFECTIFS
Agitation	1
Douleurs abdominales	3
Nausée	1
Vertiges	3
Vomissements	1
Délire	1
TOTAL	10

Un patient a attiré l'attention en présentant une agitation et un délire qui a nécessité un traitement symptomatique entraînant une évolution favorable.

IV - COMMENTAIRES

Dans notre série, l'apyrexie est obtenue dans les 48 heures dans 80,48 % des cas. Cependant que TOUTOU, utilisant la quinine l'obtient dans 73 % des cas (61). Le reste de nos malades étant sub fébriles.

Le calcul des clairances moyenne thermique dans la plupart des écrits reflète de manière plus objective l'évolution de la fièvre sous traitement.

SAME EKOBO (54) au Cameroun trouve que la clairance moyenne thermique (CMT) du FANSIMEF comparée à celle de la QUININE sont pratiquement identiques.

La CMT de notre série est de 33,048 heures contre 44,112 pour celle de SAME EKOBO. La différence de pente qui apparaît sur le diagramme n°6 est sans signification statistique ($P = 0,075$).

FADEKE A.A (23) au Nigéria quant à lui nous rapporte dans ses travaux sur le FANSIMEF, une clairance moyenne thermique de 64,8 heures.

KIAW WIN en Birmanie (36) met en évidence une clairance moyenne thermique du FANSIMEF de 1;30 jours soit 31,2 heures.

TRINH-KA (63) par contre retrouve une CMT de 72 heures pour le FANSIMEF.

Certaines variables telles que le pouls, les céphalées, les troubles digestifs n'ont pas à notre connaissance bénéficié d'une étude analytique particulière dans la littérature; ce qui aurait été d'un apport supplémentaire dans l'évaluation de l'efficacité du FANSIMEF.

Clearances de Température en heures

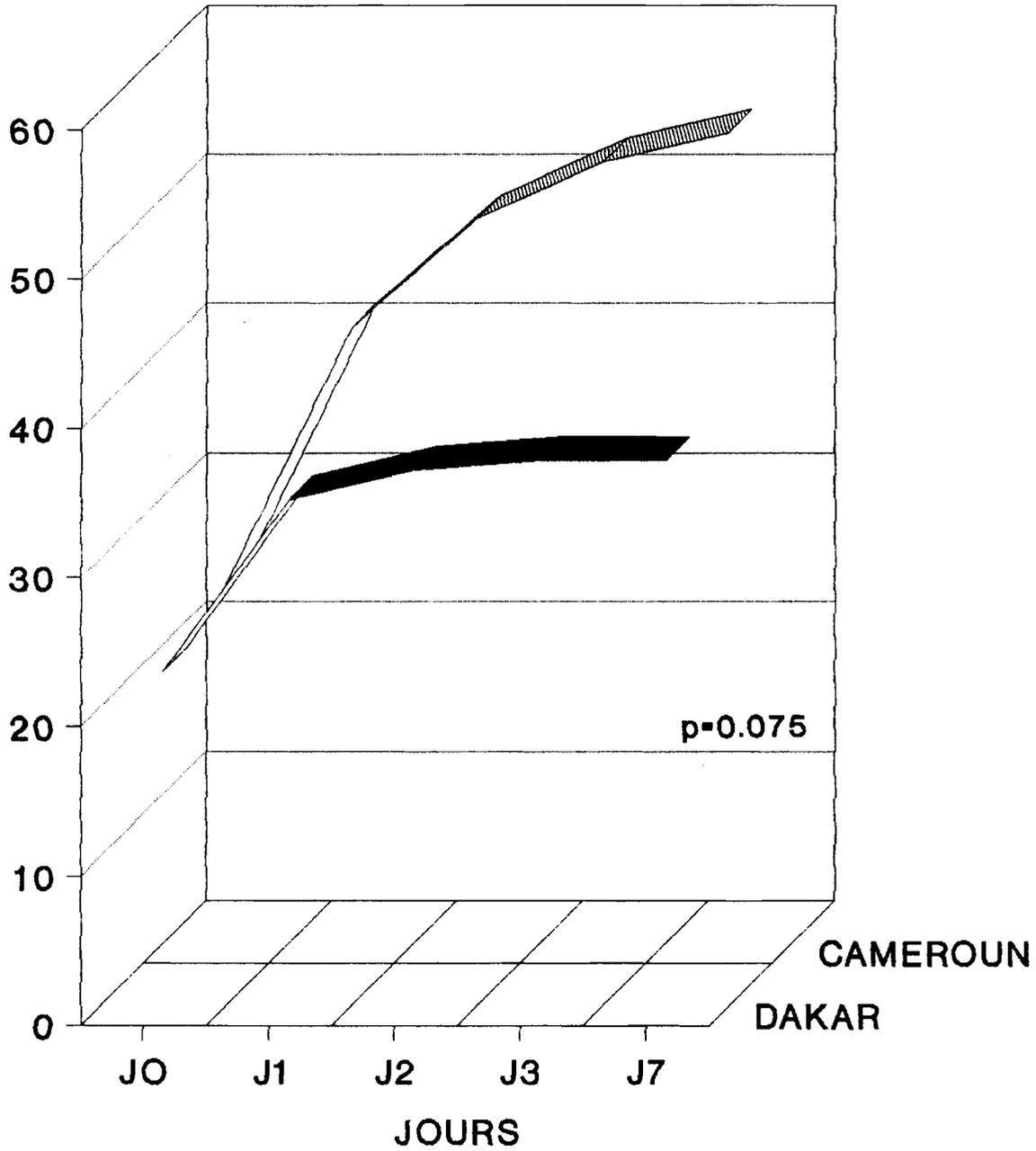


Diagramme 6: Clearances Température

Nous avons fait la même constatation pour la splénomégalie. Pour SAME EKOBO, le nombre de porteurs de rate passe de 11 à 7. Seulement une régression importante de la taille des rates hypertrophiées a été remarquée à partir de l'évolution de l'indice RMH (Rate Moyenne Hypertrophique).

Biologie

Le taux de réduction des gouttes épaisses positives entre J0 et J7 sous traitement FANSIMEF® est de 90,02 %, alors que SAME EKOBO obtient un taux de 99,6% pour le FANSIMEF et de 99,5% pour le QUINIMAX à J7.

THIMASARNK (59) en Thaïlande relève des pourcentages moins importants 67 % pour le FANSIMEF et 60 % pour le LARIAM.

En déterminant la clairance de la parasitémie, SAME EKOBO avoisine nos chiffres: 56,83 heures contre 53,47 heures dans notre étude et ceci sans différence significative ($P = 0,83$) cf Diagramme N°7

MEEK. S. R.(41) rapporte des résultats de clairance comparatifs entre la triple association (MSP) 57,6 heures et une bi association QUININE + TETRACYCLINE (87,6 heures).

TRINH-KA au Vietnam trouve des CMP de 86,4 heures pour le FANSIMEF contre 91,2 heures pour la méfloquine.

FADEKE. A. A. met en évidence une clairance de 50,4 heures avec le FANSIMEF.

Clearance de la Parasitémie en heures

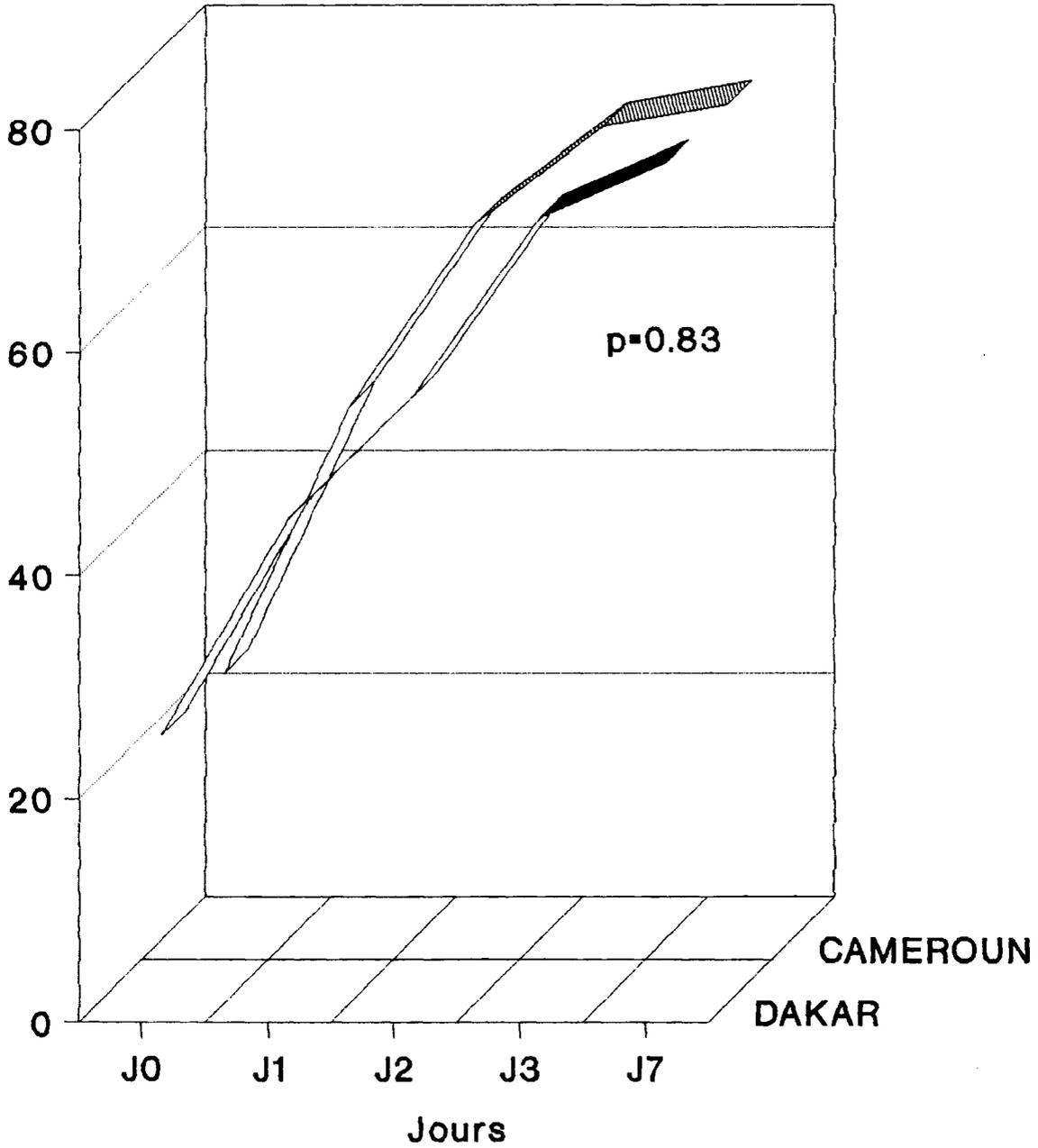


Diagramme 7: Clearance de la Parasitémie

GUO (31) trouve une clairance de 112.2 heures et BOTERO (4) en Colombie une clairance de 120 heures pour ce même produit.

Efficacité et tolérance

L'efficacité globale du FANSIMEF, laissant sous entendre taux de guérison, est totale pour le patient et jugé à 92,7 % par les médecins. SAME EKOBO rejoint nos résultats avec un taux à 92 % pour le FANSIMEF et à 80 % pour la série traitée au bichlorhydrate de QUININE.

HENGY au Cameroun n'a obtenu aucun échec thérapeutique aussi bien avec le FANSIMEF que le FANSIDAR (32).

DINIS (21) dans une étude à MAPUTO retrouve un taux pratiquement identique (90%) pour une triple association comprenant Amodiaquine Sulfadoxine et Pyriméthamine contre 86% pour une bi association comportant Sulfadoxine Pyriméthamine.

En Thaïlande, THIMARSARNK trouve un taux de 95,76% pour le FANSIMEF et de 93% pour le LARIAM.

GUO. B. en Chine note des pourcentages voisins (96,6%) dans une série pédiatrique sur le FANSIMEF.

MEEK à la frontière Thaïlondo-Kampuchéenne rapporte 98% de succès. De même que NOSTEN (44) à la frontière Thaïlondo-Birmanaise où il trouve un taux de guérison avec la triple association MSP de 96,2%.

BOTERO juge l'efficacité pour le MSP totale et à 75% pour le FANSIDAR.

REY J L (50) en Côte d'Ivoire arrive à la conclusion d'une excellente efficacité du FANSIMEF.

L'efficacité des autres molécules a été testé avec des résultats variables selon le degré de chimiorésistance du pays (1, 2., 18, 33, 35, 37).

La tolérance du produit est très bonne, jugée à 97; 5%.

Les effets secondaires, le plus souvent mineurs ont régressé spontanément et dans un cas après traitement symptomatique.

Ces effets secondaires estimés à 28% par SAME EKOBO le sont à 19,4% dans notre série. Ces effets secondaires relevés par cet auteur sont à type de nausées, vomissements et douleurs abdominales. Le caractère précoce, modéré de courte durée prédomine chez le sujet âgé de moins de 10 ans. Dans le même travail, la QUININE affiche un pourcentage de 56% d'effets secondaires à type de nausées, vomissements, vertiges et cinchonisme. Ces manifestations sont précoces, tardives, relativement intenses et prolongées et affectent avec prédilection les sujets de plus de 10 ans.

THIMASARNK quant à lui pour une série plus importante nous rapporte les chiffres suivant concernant les effets secondaires: vomissements (23%), douleurs épigastriques (22%), diarrhée (11%).

Une bradycardie sinusale relevée par GUO n'a été observée ni dans nos travaux ni dans ceux de par SALAKO (53) et FADEKE d'autre part.

L'efficacité du FANSIMEF a été reconnue par les auteurs. la tolérance par contre a été diversement évaluée mais toujours meilleure que celle des autres molécules avec lesquelles le FANSIMEF a été comparé.

Un avantage précieux du FANSIMEF a été constaté par plusieurs auteurs : sa prise unique. D'autre part un avantage potentiel par rapport aux formes injectables d'antipaludiques est son administration orale qui pourrait jouer un rôle dans la prévention de la transmission parentérale du VIH.

V CONCLUSION

Devant la progression de la chloroquino-résistance dans le monde, de nouvelles molécules sont apparues et ont fait l'objet d'essais cliniques dont le notre.

Notre étude a été menée à partir de critères d'inclusion épidémiologiques, cliniques et biologiques :

- âge supérieur à 5 ans
- absence d'antécédents neurologiques et/ou allergiques aux sulfamides.
- accès palustre simple
- gouttes épaisses et/ou frottis positifs
- arrêt de toute autre thérapie antipalustre 48 heures avant la mise en route du protocole FANSIMEF®

Nous avons ainsi colligé 41 observations de patients répondant à notre définition de cas dans le Service des Maladies Infectieuses du CHU de DAKAR- de Novembre 1989 à Novembre 1990.

L'âge moyen de notre population d'étude est de 29 ans, le sex-ratio de 1,15.

Chaque malade a reçu en dose unique du FANSIMEF selon les posologies suivantes:

- chez l'adulte de plus de 60 kg - 3 comprimés
- chez l'adulte de moins de 60 kg - 2 comprimés
- chez l'enfant
 - * de 21 à 30 kg - 1 comprimé et 1/2
 - * de 11 à 20 kg - 1 comprimé

Ceci nous a permis de tirer les conclusions suivantes.

Au plan clinique

La température constitue un des éléments majeurs de la surveillance de l'efficacité du FANSIMEF. L'apyrexie est obtenue pour 80,48 % de nos patients, en 48 heures les autres patients étant sub-fébriles. La clairance thermique moyenne est de 33,048 heures.

Le pouls se normalise entre J0 et J1.

Les frissons connaissent un taux de réduction de 80,42 % entre J0 et J2.

Les céphalées disparaissent dès la 48ème heure sauf pour un malade.

L'hépatomégalie et la splénomégalie régressent complètement sous traitement.

Au plan biologique

Les gouttes épaisses positives voient leur taux de réduction se chiffrer à 90,25 % entre J0 et J7.

La clairance moyenne de la parasitémie est de 53,47 heures.

La valeur moyenne de l'hématocrite est restée inchangée au cours du traitement.

Le jugement global

L'efficacité du FANSIMEF a été jugée

- d'une part, par les médecins qui l'ont estimée bonne à 92,5 % selon les critères proposés par les laboratoires Roche se basant sur la défervescence thermique, l'amélioration des signes fonctionnels et la négativation parasitologique.
- d'autre part par les patients qui sont tous satisfaits du traitement.

La tolérance est bonne. Les effets secondaires pour la plupart mineurs et de régression spontanée sont retrouvés dans (17,1 %) des cas à type de troubles digestifs et de vertiges.

Cependant un malade (2,5 %) a présenté un effet secondaire majeur à type d'agitation et de délire ayant favorablement évolué sous traitement symptomatique.

Nous avons pu ainsi observer la bonne efficacité et l'acceptabilité de la triple association Mefloquine Sulfadoxine Pyriméthamine(MSP) qui ont déjà été démontrées à travers le monde. De plus la prise orale unique constitue un avantage certain dans l'observance du traitement.

Alternative séduisante dans le traitement de l'accès palustre simple, le FANSIMEF[®] vient élargir la gamme des antipaludiques mais doit être utilisé à bon escient, en évitant toute pression médicamenteuse.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1 AMBROISE THOMAS. P

et Coll

Halofantrine in the treatment of P. falciparum malaria in Mali (152 cases)

IXth International Congress of infectious and parasitic diseases,

Munich July 20-26 Abstract 1286.

2 ANDOH et coll

Notre expérience sur la Paludisme chez l'enfant

Pub. Med. Af N°100 p 42-48

3 BAZOT D

Histoire de la lutte antipaludique

Thèse Université Paris V, Pharm 1975.

4 BOTERO D, RESTREPO M and MONTOYA A

Prospective double blind trial of two different doses of mefloquine plus pyrimethamine sulfadoxine alone in the treatment of falciparum malaria.

Bull of the WHO 63(4) 731-737 (1985)

5 BRANDICOURT.O, DRUILHE P, DIOUF; BRASSEUR P, TURC P, DANIS M

Decreased sensitivity to chloroquine and quinine of some Plasmodium falciparum strains from Sénégal in September 1984.

Am J Trop. Med. Hyg 1986, 35

6 BRANDICOURT et coll

Géographie de P. falciparum à la chloroquine en Afrique. Données actuelles

Med Af Noire 1986, 33 11

α 7 BRICAIRE F, WOLFF M, CHARMOT G

Paludisme EMC Thérapeutique(2) 250 64 A¹⁰ 11-1990 12p

δ 8 BRYSKIER LABRO M. T.

Paludisme et médicament

ARNETTE

9 CAVENTOU

JPC Tome 7 1821 p 49

10 CHARMOT G, GOULAUD J.P.

Prophylaxie du Paludisme

La presse médicale 22-29 Déc 1990, 19, N°44 p 2026

11 COLLE

propositions de stratégies thérapeutiques aujourd'hui en Afrique

Pub. Méd Af N° Spécial 91 Bis Aout 1988 73-78.

12 COLL/SECK A. M et coll

Essai de la nivaquine injectable dans le traitement de l'accès palustre simple

Médecine d'Afrique Noire 1991, 38,5.

13 DANIS M

Médicament antipaludique Paludisme "Médecine Tropicale"

ELLIPSES/AUPELF P 131

14 DANIS M

Médicament antipaludique Paludisme "Médecine Tropicale"

ELLIPSES/AUPELF P 135

15 DANIS M

Paludisme - Symptomatologie

ELLIPSES/AUPELF P 87

16 DANIS M

Généralité sur les résistances dans le monde

Pub. Med. Af N° Spécial 91 bis Aout 1988 P 13-17

17 DELMONT J, TESTA J, GEORGES A J

Chimiorésistance du paludisme. Difficulté d'aujourd'hui

Méd. d'Af. Noire 1990, 37(7).

18 DE SOUZA J M

A phase II clinical trial of mefloquine in Brazilian male subjects
Bulletin of the WHO 61815-820 1983

19 DIALLO F K

Thèse Pharmacie

L'association quinine acétylsal, propriétés et contrôle analytique

Thèse Pharmacie DAKAR N°45 1988.

20 Dictionnaire VIDAL 1991

21 DINIS D. V. et SCHAPIRA

A comparative study of sulfadoxine Pyriméthamine and Amodiaquine + Sulfadoxine pyrimethamine for treatment of malaria caused by Chloroquine

Resistant Plasmodium falciparum in MAPUTO Mozambique

Bull Soc Pathol Exot filiales 1990 83 (4) 521-7

22 DRUILHE P, BRASSEUR P

Multi-Chimio résistance du paludisme en Afrique

I Données épidémiologiques

Sem Hop Paris Jan 1992, 3, P 54-59

23 FADEKE A. A, SALAKO L.A

Comparison of the susceptibility of falciparum malaria to mefloquine sulfadoxine pyrimethamine and chloroquine in Nigeria.

Af J Med Sci 1988 17(4) 195-200.

24 FARINAUD M.E, CHOUMARA R

La prophylaxie du paludisme dans les pays montagneux du Sud Vietnam

Bull WHO 1954 11 793-839.

25 FOX F et coll

Plasmodium falciparum

Voyage en train d'Ethiopie à Djibouti

Méd. Trop Vol 51 N°2

Avril-Juin 1991

26 GARIND et Coll

La résistance à la Chloroquine

Médecine tropicale Volume 51

N°1 Janvier-Mars 1991

27 GENTILINI M, NOZAIIS JP

Historique du Paludisme

Paludisme "Médecine tropicale" P 19

UREF- AUPELF

28 GENTILINI M et DUFLO B

Médecine tropicale

UREF FLAMMARION Méd Sci P 99

29 GUIQUEMBE et coll

La chimiorésistance du paludisme en Afrique de l'Ouest

Vie et Santé 1992 1 N°10 p10

30 GUIGEMDE T R et Coll

Baisse de la sensibilité de Plasmodium falciparum en Afrique de l'Ouest

Pub Méd Af N° Spécial 91 Aout 1988 p 24-31

31 GUO X B and al

Double blind dose finding study of mefloquine sulfadoxine pyrimethamine in children with acute falciparum malariae.

Trans of the Royal society of tropical Med and Hyg 1988 82, 538-540

32 HENGY C, EBERLE F et coll

III Emploi des traitements de deuxième intention par voie orale

Bull Soc Path Exot 83, 1990, 61-65

33 HENGY et coll

II Evaluation des schémas thérapeutiques de première intention

Bull Soc Path Exot 83, 1990, 53-60

34 HOFFMAN F LA ROCHE SA Bâle Suisse

Paludisme - FANSIMEF® le traitement en une seule prise

35 JAMBOU et coll

Evaluation d'un traitement court par la quinine

Bull Soc Path Exot 83 1990 46-52

36 KIAW WIN SWE A and al

Study on chloroquine resistant malaria

Confidential report

37 KOFI EKUE and al

A double blind chemical trial of a combination of mefloquine, sulfadoxine pyrimethamine in symptomatic plasmodium malaria

Bull of the WHO 63(2) 339-343 (1985-)

38 LEBRAS J, BASCO L K

Chimiorésistance des plasmodium

Paludisme " Med trop " p 163

UREF/ AUPELF

39 LEBRAS J, DELORON P

In vitro study of drug sensitivity of P falciparum evolution of a new semi micro test

Amer J Trop Med Hyg 1983, 32, 2, 447-451

40 MAC CHESNEY E W , FITCH C D

Antimalarial drugs II current antimalarial and new drug development

Springer- Verlag P 3 Chapt 1

41 MEEC S R and al

Treatment of falciparum malaria with quinine and tetracycline or combined mefloquine, sulfadoxine, pyrimethamine on the Thai Kampuchean border

A, J Trop Med Hyg 35(2) 1986 246-250

42 MONY HING

De l'intéret de nouveaux antipaludiques Mefloquine et Halofantrine face au problème de la résistance du P falciparum aux anciens antipaludiques

These Pharmacie Dakar N° 13 1990

- 43 MOUCHET J et CARNEVALE
Répartition et classification écologique
 Paludisme " Médecine tropicale" UREF/AUPELF P 77
- 44 NOSTEN and al
Malaria on the Thai Burmese border : treatment of 5192 patients with
mefloquine, sulfadoxine, pyrimethamine
 Bull of the W H O '65 (6) 1987 891-896
- 45 O M S *Service de rapports techniques*
 1965 N° 296 p 32
- 46 OMS Division of control of tropical disease
"Severe and complicated malaria"
 Trans.Roy. Soc. Med Hyg 1990, 84-suppl 2 1-65
- 47 OMS *Progrès en chimiothérapie du paludisme*
 Série de rapports techniques 1984 N° 711
- 48 OUEDRAOGO J.B et coll
Emergence du paludisme chimiorésistant au Burkina Faso
 Med d'Af Noire 1991, 38(4) P 275-8
- 49 PETERS W
History and current status of drug resistance
 Springer-Verlag Chap 16 P 423
- 50 REY J.L. et Coll
Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du FANSIMEF sur les paludismes
au Sud de la Côte d'Ivoire.
 Médecine et Maladies Infectieuses 1988-12-881 à 884
- 51 RIECKMAN K. H et al
 Drug sensitivity of *P. falciparum*. An in vitro microtest
 Lancet 1978, 17, 5, 379-381

52 RIECKMAN K.H

Evaluation of drug resistance in man

Antimalarial drugs I Biological Background experimental Methods and drug resistance

Springer Verlag Chapt 17 P 447

53 SALAKO L.A. and al

Sensitivity of Plasmodium Falciparum to mefloquine sulfadoxine-

pyrimethamine (FANSIMEF) in vivo and to mefloquine in vitro in Nigeria

Ann. Trop. Med. Parasitol 1988 Aug; 82(4) 325-30

54 SAME EKOBO A., NJIKAM L.K. et al

Etude comparative des traitements en première intention de l'accès palustre par la SPM et la bichlorhydrate de quinine

Med. d'Af. Noire 1990, 37(9)

55 SLATER P.E. COSTIN C et coll

Malaria in Israel the Ethiopian connection

ISR J Med Sci 1991 May; 27 (S) 284-7

56 STEFFEN R and al

Malaria prophylaxy and self air line crews

Anat Spec Enorron Med 1990 Oct 61 (10) 942-5

57 SWEENEY T.R

Drugs with quinine-like action

Springer-verlag chap 9 P 267

58 TCHOKONTE R

Le paludisme et le problème de résistance du paludisme aux antipaludiques en Afrique: Perspective d'avenir

Thèse Pharm DAKAR 1980 N°2

59 THIMARSARNK and al

Phase III double-blind comparative study of FANSIMEF and LARIAM for the treatment of Plasmodium falciparum infection in THAILAND

Southeast Asian J Trop Med Public Health 1990 Sept 21 (3) 404-11

60 THOMAS A et al

Le paludisme EMC Maladies Infectieuses

Tome 4 8089 A20 et A20 9-1984 26 et 17 P

61 TOUTOU T et coll

La place du paludisme dans les hyperthermies de l'adulte

Pub Med Af N°100 Sept 89 15-21

62 TRAPE J F et coll

A propos d'un cas de paludisme résistant à la chloroquine au Sénégal

Trans Soc Med Hyg 1989, 83, 761

63 TRINH K. A and al

Double blind studies with mefloquine alone and combination with sulfadoxine pyrimethamine in 120 adults and 120 children with falciparum malaria in Vietnam

Trans R Soc Trop Med Hyg 1990 Tan Feb 84(1): 50-3

64 YOUNG M D, MORE D V

Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*

Am J Trop Med Hyg 1971, 10, 317-320

ANNEXE I

PREMIERE INTENTION

TRAITEMENT ALTERNATIF

DOCTEUR : _____ | OBSERV. No _____ |

HOPITAL : _____ | VILLE : _____ |

Date J.o : | |

PATIENT : NOM _____ | SEXE

NE LE | | | POIDS _____ | Kg

ANTECEDENTS

ALLERGIE AUX
SULFAMIDES

NEUROLOGIQUE

AUTRES A
PRECISER

OUI NON INC

OUI NON INC

COCHER LA CASE EXACTE

PRECISER NATURE DES ANTECEDENTS

LA DATE DE DEBUT :

L'ACCES PALUSTRE est

SIMPLE

COMPLIQUE

C'est un NEURO-PALU :

OUI NON

Il a été Traité :

OUI NON

Si l'accès a déjà fait l'objet d'un traitement

Médicament dose voie

Médicament dose voie

Médicament dose voie

Commencé le | |

Arrêté le | |

Raison de l'abandon 1- ECHEC
 2- MEDICAMENT MAL TOLERE
 3- NON-OBSERVANCE
 4- AUTRES (Préciser..)

TRAITEMENT :

DOSE TOTALE en mg

DOSE TOTALE en NBRE de COMPRIMES

Unités 1/2 1/4

EXAMENS "CLINIQUES. et. PARASITOLOGIQUE"

	J.0	J.1	J.2	J.3	J.7
<u>DATE :</u> Jour Mois Année	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
<u>TEMPERATURE :</u> Matin Soir 1- Orale <input type="checkbox"/> 2- Rectale <input type="checkbox"/> 3- Axillaire					
POULS (batt./Min.)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
FRISSONS	<input type="checkbox"/>				
CEPHALEE	<input type="checkbox"/>				
VOMISSEMENT	<input type="checkbox"/>				
DIARRHEE	<input type="checkbox"/>				
HEPATOMEGALIE	<input type="checkbox"/>				
SPLMOMEGALIE	<input type="checkbox"/>				
COMPLICATIONS : -Neurologique -Viscérale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
<u>PARASITOLOGIE :</u> FROTTIS 1- positif 2- négatif 3- non-fait	<input type="checkbox"/>				
GOUTTE EPAISSE 1- négative 2- positive	<input type="checkbox"/>				
<u>P. FALCIPARUM :</u> F. asexuées/mm3 Gamétocytes/mm3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
<u>P. MALARIAE :</u> F. asexuées/mm3 Gamétocytes/mm3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
<u>AUTRES (Préciser) :</u> F. asexuées/mm3 Gamétocytes/mm3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				

BIOLOGIE

	Jo	J7
DATE		
HEMATOCRITE		

EFFICACITE ET TOLERANCE

Jugement global sur l'efficacité	Très bonne	Bonne	Moyenne	Mauvaise
PATIENT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MEDECIN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Très bonne</u>	/ Défervescence dans les 24 heures. Signes fonctionnels améliorés dans les 24 h. Négativation parasitologique dans les 24 h.			
<u>Bonne</u>	/ Défervescence entre 24 et 48 heures. Signes fonctionnels améliorés dans les 24 h. Négativation parasitologique dans les 24 h.			
<u>Moyenne</u>	/ Défervescence au-delà de 48 heures. Signes fonctionnels améliorés entre 24 et 48 H. Négativation parasitologique après 48 h.			
<u>Mauvaise</u>	/ Défervescence au-delà de 48 heures. Signes fonctionnels non-améliorés après 48 h. Négativation parasitologique après 72 h.			

Jugement global sur la tolérance	Pas d'incidents ni E.S.*	E.S. mineurs	E.S. majeurs
PATIENT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MEDECIN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

E.S. : effet secondaire

EFFET INDESIRABLE

NATURE

DATE

INTENSITE :

DISCRETE

MODEREE

SEVERE

EVOLUTION :

REGRESSION
spontanée

REGRESSION
après traitement

SEQUELLES

RELATION avec
"FANSIMEF"
1- vraisemblable
2- plausible
3- douteux

COMMENTAIRES DU MEDECIN :

DATE

10

37

Heures

H. 8

12

16

20

24

28

32

36

40

44

48

1

42

41

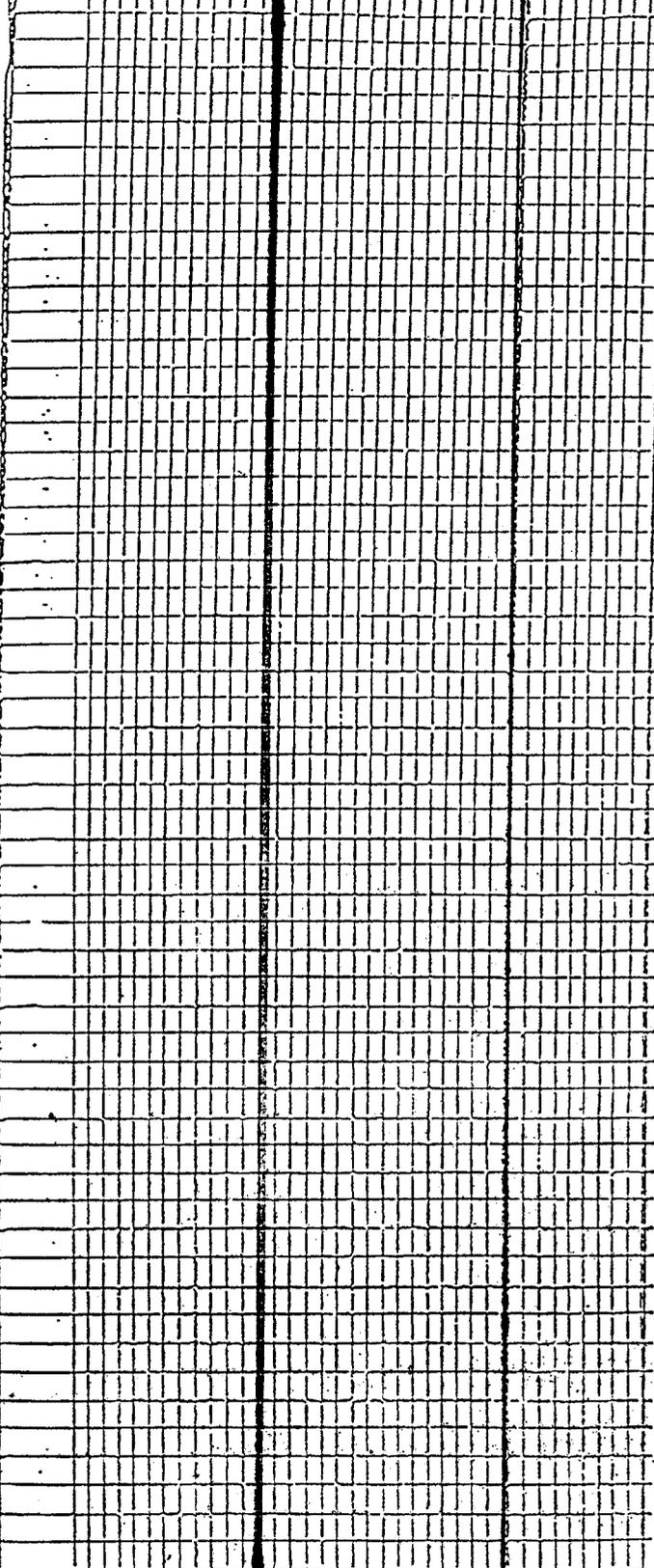
40

39

38

37

36



SERMENT D'HIPPOCRATE

“ En Présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre mes mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères”.

“Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque”.

ANNEXE II

VU

LE PRESIDENT DU JURY

VU

LE DOYEN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE CHEICKH ANTA DIOP - DAKAR
