

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

**DIRECTION NATIONALE DES ENSEIGNEMENTS SUPERIEURS
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**ECOLE NATIONALE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE**

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi

THESE N°

65

ANNEE 1990

**EVOLUTION DE LA CHIMIOThERAPIE ANTIMALARIQUE,
INTERET ET EFFETS SECONDAIRES
D'UNE TRIPLE ASSOCIATION
MEFLOQUINE — PYRIMETHAMINE — SULFADOXINE
(250 mg) (25 mg) (500 mg)
(FANSIMEF)
(à propos de 100 cas)**

Présentée et soutenue publiquement le 1991
devant l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

par Monsieur Ousmane DOUCOURE
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'Etat)

JURY : PRESIDENT : Professeur Abdoulaye Ag RHALY
MEMBRES : Professeur Boubacar CISSE
Professeur Aly Nouhoum DIALLO
DIRECTEUR DE THESE : Docteur Ogobara DOUMBO

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI
ANNEE UNIVERSITAIRE 1990-1991

LISTE DES PROFESSEURS

Professeur Issa TRAORE	Directeur Général
Professeur Boubacar S. CISSE	Directeur Général Adjoint
Docteur Hubert BALIQUE	Conseiller Technique
Professeur Bakary M. CISSE	Secrétaire Général

D. E. R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Abdel Karim KOUMARE	Chef D.E.R. de Chirurgie
Professeur Mamadou Lamine TRAORE	Chirurgie Générale
Professeur Aliou BA	Ophthalmologie
Professeur Bocar SALL	Ortho. Traumat. Secourisme
Professeur Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Professeur Abdou Alassane TOURE	Ortho-Traumat
Professeur Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Madame SY Aïda SOW	Gynéco-Obstétrique
Docteur Kalilou OUATTARA	Urologie
Docteur Mamadou L. DIOMBANA	Odonto-Stomatologie
Docteur Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Docteur Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Docteur Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
Docteur Alhousseïni Ag MOHAMED	O. R. L.
Docteur Mme DIANE F. S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Docteur Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Docteur Sidi Yaya TOURE	Anesthésie-Réanimation
Docteur Gangaly DIALLO	Chirurgie Générale
Docteur Sékou SIDIBE	Ortho-Traumatologie
Docteur A. K. TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale

D. E. R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Bréhima KOUMARE	Microbiologie
Professeur Siné BAYO	Anatomie-Path.
Professeur Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique
Professeur Yaya FOFANA	Hématologie

2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur Yéya Tiémoko TOURE	Biologie
Professeur Amadou DIALLO	Chef D.E.R. Sciences Fond.

3. DOCTEURS 3è CYCLE

Professeur Moussa ARAMA	Chimie Organique
Professeur Massa SANOGO	Chimie Analytique
Professeur Mme THIAM Aïssata SOW	Biophysique
Professeur Bakary M. CISSE	Biochimie
Professeur Mamadou KONE	Physiologie

Professeur Sékou F.M. TRAORE
 Professeur Abdoulaye DABO
 Professeur Mamadou CISSE

Entomologie Médicale
 Malacologie, Biologie Animale
 Biologie

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Ogobara DOUMBO
 Docteur Abderhamane S. MAIGA
 Docteur Anatole TOUNKARA
 Docteur Amadou TOURE

Parasitologie
 Parasitologie
 Immunologie
 Histo-Embryologie

5. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Abdrahamane TOUNKARA
 Docteur Flabou BOUGOUDOGO

Biochimie
 Bactériologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Abdoulaye Ag RHALY
 Professeur Souleymane SANGARE
 Professeur Aly GUINDO
 Professeur Mamadou K. TOURE
 Professeur Mahamane MAIGA
 Professeur Ali Nouhoum DIALLO
 Professeur Baba KOUMARE
 Professeur Moussa TRAORE
 Professeur Issa TRAORE
 Professeur Mamadou M. KEITA
 Professeur Eric PICHARD
 Professeur Toumani SIDIBE

Chef D.E.R. Médecine
 Pneumo-Phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Néphrologie
 Médecine Interne
 Psychiatrie
 Neurologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Interne
 Pédiatrie

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Balla COULIBALY
 Docteur Boubacar DIALLO
 Docteur Dapa Ali DIALLO
 Docteur Somita KEITA
 Docteur Bah KEITA
 Docteur Hamar A. TRAORE

Pédiatrie
 Cardiologie
 Hémato-Médec. Interne
 Dermato-Léprologie
 Pneumo-Phtisiologie
 Médecine Interne

D.E.R. DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Boubacar CISSE

Toxicologie

2. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Boukassoum HAIDARA
 Docteur Elimane MARIKO
 Docteur Harouna KEITA
 Docteur Ousmane DOUMBIA

Législ. Gest. Pharm.
 Pharmacodynamie
 Matières Médicales
 Chef D.E.R. Sciences Pharm.

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Sidi Yaya SIMAGA
 Docteur Hubert BALIQUE

Santé Publique (Chef D.E.R.)
 Maître de Conf. Santé Publique

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Moussa A. MAIGA	Santé Publique
Docteur Georges SOULA	Santé Publique
Docteur Pascal FABRE	Santé Publique
Docteur Bocar G. TOURE	Santé Publique

CHARGES DE COURS

Docteur Mme CISSE A. GAKOU	Galénique
Professeur N'Golo DIARRA	Botanique
Professeur Bouba DIARRA	Bactériologie
Professeur Souleymane TRAORE	Physiologie Générale
Professeur Salikou SANOGO	Physique
Professeur Daouda DIALLO	Chimie Générale et Min.
Professeur Messaoud LAHBIB	Biologie
Professeur Bakary I. SACKO	Biochimie
Professeur Yoro DIAKITE	Maths
Professeur Sidiki DIABATE	Bibliographie
Docteur Aliou KEITA	Galénique
Docteur Boubacar KANTE	Galénique
Docteur Souleymane GUINDO	Gestion
Docteur Mrs Sira DEMBELE	Maths
Mr. Modibo DIARRA	Nutrition
Mrs MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu

ASSITANTS

Docteur Moussa Y. MAIGA	Gastro-Entérologie
Docteur Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Docteur Drissa DIALLO	Matière Médicale
Docteur Nouhoum ONGOIBA	Chirurgie
Docteur Saharé FONGORO	Néphrologie
Docteur Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Docteur Benoît KOUMARE	Chimie Analytique

C. E. S

Docteur Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Docteur Daba SOGODOGO	Chirurgie Générale
Docteur Georges YAYA (Centrafrique)	Ophtalmologie
Docteur Abdou ISSA (Niger)	Ophtalmologie
Docteur Amadou DIALLO (Sénégal)	Ophtalmologie
Docteur Askia MOHAMED Sniger)	Ophtalmologie
Docteur Oumar BORE	Ophtalmologie
Docteur N'DJIKAM Jonas (Cameroun)	Ophtalmologie
Docteur DEZOUNBE Djoro (Tchad)	Ophtalmologie
Docteur Aboubacrine A. MAIGA	Santé Publique
Docteur Dababou SIMPARA	Chirurgie Générale
Docteur Mahamane TRAORE	Chirurgie Générale
Docteur Mohamed Ag BENDECH	Santé Publique
Docteur Mamadou MAIGA	Dermatologie

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Philippe VERIN	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur E.A. YAPO	Biochimie
Professeur Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Professeur I. FOURASTE	Pharmacie Chimique
Professeur Léopold TCHAKPE	Galénique

PERSONNELS RESSOURCES

Docteur Madani TOURE	H. G. T.
Docteur Tahirou BA	H. G. T.
Docteur Amadou MARIKO	H. G. T.
Docteur Badi KEITA	H. P. G.
Docteur Antoine NIANTAO	H. G. T.
Docteur Kassim SANOGO	H. G. T.
Docteur Yéya I. MAIGA	I. N. R. S. P.
Docteur Chompéré KONE	I. N. R. S. P.
Docteur Adama SANOGO	I. N. R. S. P.
Docteur BA Marie P. DIALLO	I. N. R. S. P.
Docteur Almahdy DICKO	P. M. I. SOGONINKO
Docteur Mohamed TRAORE	KATI
Docteur Arkia DIALLO	P. M. I. CENTRALE
Docteur REZNIKOFF	IOTA
Docteur TRAORE J. THOMAS	IOTA
Docteur P. BOBIN	I. MARCHOUX
Docteur A. DELAYE	H. P. G.

DEDICACES

- A mes parents adoptifs *Salia DOUCOURE et Bintou TRAORE*
In memoriam

*Vous avez rendu l'âme au moment où je commençais mes études de Médecine. Je saisis cette occasion pour renouveler mes condoléances.
Reposer en paix.*

- A mon Père

En bon musulman vous m'avez tracé la voie de la vertu, du courage et de la discipline. Toi qui a été attentif à tous mes problèmes, aujourd'hui tes bénédictions sont réalisées.

Je dédie cette thèse en témoignage de ma profonde reconnaissance. Que Dieu te donne encore longue vie.

- A ma Mère

Ton amour profond pour tous les enfants, ta patience, ta gentillesse et tes conseils ont fait de moi aujourd'hui un homme respectable et respecté. Puisse ce travail être le fruit de ta bonne volonté. Sois rassurée de mon amour et de mon attachement sincères.

- A mes frères et soeurs : *Ami, Djénéba, Aminata, Maïmouna, Maguette, Fatoumata, Boubacar, Youma, Moussa, Dramane, Baka, Youssouf, Raba, Hawa*
Soyez assurés de mon amour et de mon respect permanents.

- A mes oncles et tantes de *Niaréla, Quinzambougou, Bozola.*

- A mes cousins et cousines.

- A mes belles soeurs :

*Mme GUEYE Astar DIARRA
Mme DOUCOURE Fanta N'DIAYE*

- Aux familles :

- . *Feu Baboye DIALLO à Niaréla*
- . *SIBY à Quinzambougou*
- . *DIAKITE à Niaréla*
- . *KANTE, SOUMAORO à Niaréla*
- . *N'DIAYE à Niaréla*
- . *NIARE à Niaréla et Sikoroni*
- . *CAMARA à Quinzambougou*
- . *TRAORE à Darsalam*
- . *DICKO à Missira*

Tout mon respect et toutes mes considérations.

- A mes beaux-frères.

- A mes amis de groupe

- . *Hamidou SIBY*
- . *Lassana NIARE*
- . *Moussa CAMARA*
- . *Mamadou TANGARA*
- . *Abdoul Kader KONFROU*
- . *Oumar HAIDARA*
- . *Mamadou THIERO*
- . *Lassine KANTE*
- . *Yaya DAOU*

- . Moussa DIAKITE
- . Sidy Y. DICKO
- . Bréhima HAIDARA
- . Issa SOGODOGO
- . Gaoussou TRAORE
- . Moussa DIALLO
- . Bakary DOUMBIA
- . Bassi FOFANA

- Mlle Fatoumata Bintou TRAORE dite N'Téry
Ce travail est aussi le tien. Sans tes bonnes sauces, cette thèse ne serait pas finie maintenant. Trouves ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond amour.
- Mr. Boubacar DIALLO dit "Tonton DIALLO"
Merci pour tes conseils.
- Mr. Cheick T. DIARRA
Malgré la différence d'âge, tu a su entretenir des rapports sincères. Merci pour tes conseils.
- Mr. Hamidou SIBY
Ami et confident, tu restes un exemple à suivre car le jeune commerçant a toujours abandonné ses amis d'enfance.
Merci pour tes conseils.
- Mes camarades de promotion
Zoumana CAMARA, Ousmane M.K. TRAORE, Ousmane D. HAIDARA, Ousmane SALAMANTA, Bruno J. KEITA, Mamadou Y. DAOU, Alfousséini THERA, Habib TOURE, Fatim TOURE.
Demba SISSOKO. Toutes mes amitiés.
- Mes collègues de Médecine Interne
Idrissa CISSE, Fanta SIBY, Abdoulaye TOURE, Faoussouby CAMARA, Modibo DAFPE, Aïssa HAIDARA, Mahamane MAIGA, Fatim TOURE, Boulkassoum DICKO.
En souvenir des moments d'entente parfaite.

REMERCIEMENTS

- *Mes Maîtres de Médecine Interne, Prof. Eric PICHARD, Prof. Aly N. DIALLO, Dr. Hamar A. TRAORE et Dr. Mamadou DEMBELE auprès desquels j'ai compris que parfois théorie et pratique hospitalière ne concordent pas.*
- *A tout le personnel de la Médecine Interne qui m'ont facilité ce travail.*
- *A mes aînés et collègues du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires : Dr. Ousmane KOITA, Dr. Amagana DOLO, Dr. Seydou DOUMBIA, Dr. Madani DEMBELE, Dr. Maïmouna N'DIAYE.
Tous mes respects.*
- *A mes aînés et collègues entomologistes : Dr. TRAORE Cheick, Dr. SANKARE Oumar, Dr. BOUARE Madama, Dr. TRAORE Mme SOW, DOLO Guimogo, SANGARE Djibril, Mangara BAGAYOGO, Moussa FANE.*
- *A mes cadets et collègues du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP) : Bouréma KOURIBA et Mme KEITA : du courage, le bonheur vous attend.*
- *A tout le personnel du DEAP : Prof. Amadou DIALLO, Prof. Yéya T. TOURE, Dr. Abdoulaye DABO, Mme COULIBALY Assa, Mr. Moctar DIALLO, Mr. Danzélé COULIBALY sans oublier les autres.*
- *A tout le personnel de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie (ENMP).*
- *A tous les étudiants (es) de l'ENMP.*
- *Au Laboratoire "ROCHE" malgré les difficultés rencontrées pour la réalisation de ce travail.*

AUX MEMBRES DU JURY

Président : Professeur Abdoulaye Ag RHALY

Directeur Général de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP)

Professeur Agrégé en Médecine Interne

Professeur d'endocrinologie à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie

C'est un grand plaisir pour moi de vous compter parmi les membres de ce jury en tant que Président. Travailleur consciencieux.

Vous n'avez menagé aucun effort pour assurer la formation des Etudiants à l'ENMP.

Trouvez ici l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

Co-Directeur : Professeur Aly Nouhoun DIALLO

Maître de Conférence, Agrégé de Médecine Interne

Chef de Service de Médecine Interne A et B

Professeur de physiopathologie à l'ENMP

Votre sagesse, votre entière disponibilité et vos qualités de grand clinicien, font de vous un grand Maître pour notre formation tant à l'ENMP qu'à l'Hôpital.

Trouvez ici l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

Professeur Boubacar CISSE

Premier Assesseur de l'ENMP

Chef de Service de la Section Toxicologie de l'INRSP

Professeur chargé des cours de Toxicologie à l'ENMP

Nous sommes très honoré par votre présence dans notre jury. Vos éminentes qualités professionnelle et humaine sont connues de tous.

Veillez donc accepter, l'expression de notre profonde gratitude.

Directeur, ami, Docteur Ogobara DOUMBO

Assistant Chef de Clinique en Parasitologie

Professeur de Parasitologie à l'ENMP

Médecin-Chef du DEAP

Directeur du Cours Supérieur d'Epidémiologie OMS

Chercheur infatigable, vous avez accepté de me confier ce travail. Votre rigueur scientifique, votre esprit de courage, de simplicité et surtout de disponibilité totale, d'abnégation et d'amour pour le sérieux dans le travail, nous servira de modèle même après notre carrière de Médecine.

Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

SOMMAIRE

	<i>Pages</i>
1. INTRODUCTION.....	1
2. GENERALITES	3
2.1. Evolution de la thérapie antipaludique.....	3
2.2. Point de la chimiosensibilité des souches de <i>Plasmodium</i> falciparum aux antipaludéens.....	5
2.2.1. Dans le monde.....	5
2.2.2. En Afrique.....	5
3. OBJECTIFS DU TRAVAIL.....	7
3.1. Objectifs généraux.....	7
3.2. Objectifs spécifiques.....	7
4. METHODOLOGIE.....	8
4.1. Cadre d'étude.....	8
4.2. Période d'étude.....	8
4.3. Echantillonnage.....	8
4.3.1. Critères d'inclusion.....	8
4.3.2. Critères de non-inclusion.....	9
4.4. Traitements associés non autorisés durant l'essai.....	9
4.5. Consentement des patients.....	9
4.6. Traitement à l'étude.....	10
4.7. Durée de l'essai.....	10
4.8. Technique de recherche.....	10
5. RESULTATS.....	16
6. COMMENTAIRE ET DISCUSSION.....	34
7. CONCLUSION ET RECOMMANDATION.....	42
8. BIBLIOGRAPHIE.....	43
ANNEXES	
RESUME	

I. INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie parasitaire endemo-épidémique provoquée par des protozoaires du genre *plasmodium*.

Ces parasites sont transmis par la piqûre d'un moustique, l'anophèle femelle. Cliniquement, l'affection est caractérisée par des accès fébriles particuliers, différents signes d'accompagnement et par le risque de complications dont certaines sont mortelles. Le diagnostic en est essentiellement biologique. (1)

Le paludisme constitue jusqu'à présent un des problèmes majeurs de Santé Publique dans les pays d'endémie (1). Cette affection atteint ou menace en effet plus d'un milliard d'individus. Chaque année, elle est responsable de plus d'un million de décès survenant dans les zones tropicales ou subtropicales. (1)

Au point de vue thérapeutique, aucun progrès n'avait été enregistré jusqu'en 1940. C'est à cette époque qu'a été mis au point le 1er composé antipaludique de synthèse : la chloroquine, ouvrant ainsi la porte à toute une série d'antipaludiques.

L'espoir fondé par la décennie OMS d'éradication du paludisme par l'utilisation massive d'amino-4-quinoléïnes et d'insecticides à effet remanent tels que le DDT s'est soldé par un échec dans le monde intertropical. (5)

Dès lors, en 1968 on ne parle plus d'éradication mais plus modestement de contrôle de cette hémosporeidie.

Cependant l'avenir continue à s'assombrir depuis la découverte des premières souches résistantes de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine (1960 Colombie) et l'apparition de polychimiorésistances. (5)

Les progrès réalisés dans la recherche de nouveaux médicaments ont permis de mettre au point d'autres antipaludiques de synthèse :

- un dérivé 4-quinoléïne-méthanol (Méfloquine)
- un dérivé de l'artémésine (qinghaosu)
- un phénanthrène-méthanol (Halofantrine).

Au Mali, des souches isolées de *P. falciparum* chloroquinorésistantes ont été décrites depuis Octobre 1988. (9).

Le but de notre travail est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la triple association : Sulfadoxine-Pyriméthamine-Méfloquine (FANSIMEF^R) dans le traitement du paludisme (accès palustre sous toutes ses formes) en phase IV au Mali.

II. GENERALITES

II.1. Evolution de la thérapie antipaludique

Le seul antipaludique naturel est la quinine. Tous les autres sont des antipaludiques de synthèse. Il existe plus de 1600 dérivés dont 5 à peine sont à retenir en pratique courante. Naturels ou de synthèse, ces antipaludiques peuvent être divisés en 2 groupes selon leur rapidité d'action et leur aptitude à induire une résistance de la part de l'hématozoaire.

Le groupe I comprend la quinine et les amino-4-quinoléines, antipaludiques d'action rapide et pour lesquels la résistance est longue et difficile à apparaître. Le groupe II comprend les antifoliques (sulfones et sulfamides) et les antifoliniques (diguanides et diaminopyrimidines) antipaludiques d'action lente et pour lesquels la résistance apparaît rapidement ou est aisée à induire. La résistance de certaines souches de P. vivax et de P. falciparum est établie depuis 1951 pour les diguanides et 1960 pour les diaminopyrimidines. Mais l'apparition de souches américaines et asiatiques de P. falciparum aux amino-4-quinoléines depuis 1960 est plus grave, compte tenu de la bonne tolérance et de l'usage cosmopolite de ces antipaludiques.

Ce phénomène de résistance provoque aujourd'hui une inquiétude croissante d'autant qu'il s'étend à l'Afrique (Médecine Tropicale M. GENTILINI, B. DUFLO) (7).

Les souches de Plasmodium falciparum résistantes à plusieurs antipaludiques chloroquine, sulfadoxine/pyriméthamine et quinine se repandent rapidement dans de nombreuses régions du monde et menacent la vie de millions de personnes infectées ou à risque.

Il était donc urgent de trouver de nouveaux antipaludiques efficaces comme schizontocides sanguins, schizonticides tissulaires et gamétocytocides. Ces produits doivent être peu coûteux, sûrs d'efficacité durable et être capables d'empêcher les rechutes (11; 12).

Parmi les nouveaux médicaments disponibles ou à l'étude, il faut essentiellement mentionner :

- Les composés étudiés par le Walter Reed Institute (série des composés WR) du programme de recherches coordonnées aux Etats Unis par l'Agence

International de Développement (USAID) : Quinoléine-Methanols (dont la Mefloquine) et Phenanthrène-Methanols (dont l'Halofatine)

- Le Qinghaosu en Chine
- Malaria⁵ au Mali. (8)

Les données existantes sur la Mefloquine

La mefloquine (Lariam^R, comprimés à 0,25 ou 0,05g) ou W.R 142.490 a été synthétisée en 1971. Sa structure chimique est proche de celle de la quinine naturelle. Elle a été retenue parmi plus de 200.000 molécules testées par le Walter Reeder Institute sur des souches résistantes : les premiers essais chez l'homme datent de 1974. Après absorption orale, les taux sanguins efficaces apparaissent 4 à 8 heures plus tard. La demi-vie est longue, quoique variable d'un sujet à l'autre (7 à 30 jours) et des taux sériques inhibiteurs semblent persister 30 jours après une prise unique. La tolérance clinique varie suivant les études : 1 gramme en 1 prise entraîne souvent des vertiges, nausées et vomissements. En revanche, 1,50g en 3 prises sur 25 heures est mieux toléré. Cependant, des troubles encéphaliques et des bradycardies ont été rarement observés (6). La tolérance hématologique, hépatique et rénale est bonne.

La méfloquine est active sur P.falciparum chloroquino-résistant ou non, ainsi que sur les souches résistantes aux autres antimalariques. 1,50g en 3 prises sur 24 heures ou 25mg/Kg chez l'enfant suffisent à obtenir l'apyrexie et à supprimer la parasitémie en 3 à 4 jours. La prophylaxie devait reposer sur une prise de 250mg tous les 7 jours ou 500mg tous les 14 jours suivant le degré d'immunité du sujet. La mefloquine rend de grands services dans les zones où sévissent les souches de P.falciparum multirésistantes (6)

Au total, ces études déjà importantes confirment les espoirs placés dans la Mefloquine. Ce médicament ne doit cependant pas être utilisé de façon inconsidérée pour limiter la multiplication des souches résistantes ou partiellement résistantes déjà connues et qui contraignent à augmenter la posologie avec un risque accru d'effets secondaires (1). La solution logique était donc une association médicamenteuse avec d'autres anti-paludéens à points d'impact différents et possédant des caractéristiques pharmacocinétiques complémentaires. L'association Mefloquine-Sulfadoxine-Pyriméthamine en est un. Cette solution raisonnable sur le plan scientifique, rencontre des obstacles techniques et financiers nombreux, surtout dans les pays tropicaux qui sont les plus vulnérables et les plus démunis. (1)

II.2. Le point de la chimiosensibilité des souches de Plasmodium falciparum aux antipaludéens

II.2.1. Dans le monde

P. AMBROISE THOMAS et al (in OUEDRAGO, 1989) ont signalé que c'est après la guerre de Vietnam, que se sont manifestées les premières souches résistantes de *P. falciparum* aux antipaludéens de synthèse. Depuis lors, elles ne cessent de se diffuser. Ainsi, des cas ont été notifiés dans d'autres pays du Sud-Est Asiatique et diverses zones du sous-continent Indien. Egalement, le phénomène s'est manifesté dans plusieurs pays d'Amérique du Sud. C'est à la lumière de cette nouvelle épidémiologie de la chimiorésistance que les Etats-Unis ont testé (WR) de nouvelles molécules dont la Mefloquine et l'Halofantrine. Cependant des cas de résistance ont été observés à la méfloquine avant même la mise sur le marché de ces produits.

II.2.2. En Afrique

L'émergence de la chloroquinorésistance a été brutale avec un regroupement des cas sur une période brève. Les voyageurs et résidents non immuns, en particulier sous chimioprophylaxie, ont un rôle sentinelle évident dans la révélation précoce des foyers de résistance.

La résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine était suspectée depuis 1975 à Madagascar et au Mozambique. La confirmation *in vitro* n'est intervenue qu'en 1978 aux Iles Comores, au Kenya et en Tanzanie. L'hypothèse d'une introduction de souches résistantes en provenance de l'Asie du Sud-Est ou de l'Inde, régions touchées respectivement dès 1960 et 1973 est probable.

L'évolution de proche en proche des foyers de chloroquinorésistance au cours des 10 années suivantes confirme l'hypothèse d'une introduction de souches exogènes. La résistance était signalée en 1982 au Soudan, en 1983 au Malawi, au Botswana, au Zimbabwe, en Zambie et au Mozambique. A partir de 1984, l'extension était notable en Afrique Centrale par le Rwanda, le Burundi, le Zaïre, la Namibie et l'Angola.

La Côte-Ouest était atteinte en 1985 (Cameroun, Guinée Equatoriale, Gabon, Congo). La progression vers le Nord-Ouest a ensuite concerné le Bénin en 1986, le Togo, le Ghana, le Nigéria et la Côte d'Ivoire (1987) puis le Burkina Faso et le Mali (1988), la Sierra Léone, le Libéria, le Tchad, le Niger et le Sénégal (1989).

Cette dissémination des souches de *Plasmodium falciparum* chloroquinorésistantes suggère une expansion liée aux axes de communication terrestres joignant les régions à forte démographie : Septembre 1987 à Abidjan et Bouaké, Mars 1988 à Bobo Dioulasso et Ouagadougou, Octobre 1988 à Bamako. Cependant aucun cas n'était

encore signalé à cette période en Guinée, au Libéria ou au Sénégal.

Par contre, l'extension géographique s'est effectuée plus lentement vers les zones rurales et les régions d'écosystèmes palustres différents. Trois ans après l'émergence de la résistance dans les zones urbaines du Sud-Cameroun (région de forêt), les régions de savane du Nord étaient encore indemnes de chimiorésistance. Une situation similaire était observée au Congo. La migration des porteurs de gamétocytes résistants et la pression médicamenteuse régionale semblent donc être les facteurs épidémiologiques essentiels.

Actuellement, la résistance à la chloroquine concerne des foyers délimités hétérogènes (coexistence de souches sensibles et résistants), s'étendant de proche en proche à vitesse variable.

L'apparition de hauts niveaux de résistance peut être tardive, comme en République Centrafricaine ou à Madagascar ou précoce comme en Côte d'Ivoire. L'évolution de la chloroquinorésistance peut également se faire vers une stabilisation, voire une réduction de sa prévalence comme des études récentes au Congo et au Gabon semblent l'indiquer.

La classification des pays en relation avec la chloroquinorésistance (Tableau ci-dessous) ne peut être qu'approximative et temporaire (9).

Situation de la chloroquinorésistance de P. falciparum en 1989 en Afrique

Pas de P. falciparum ou de paludisme

Afrique du Sud (sauf Nord), Algérie, Cap Vert, Egypte, Lesotho, Lybie, Maroc, Maurice, Réunion, Sainte-Hélène, Seychelles, Tunisie

Pays du groupe 1, pas de chloroquinorésistance rapportée

Guinée, Guinée-Bissau, Mauritanie, Mayotte, Sao Tomé et Principe

Pays du groupe 2, chloroquinorésistance présente

Afrique du Sud (Transval, Natal), Angola, Burkina Faso, Botswana, Cameroun (Nord) R.I. des Comores, Djibouti, Ethiopie, Gambie, Ghana, Libéria, Madagascar, Mali, Namibie, Niger, Nigéria (Nord), Ouganda, République Centrafricaine, Sénégal, Sierra Léone, Somalie, Soudan, Swaziland, Tchad, Zambie, Zimbabwe.

Pays du groupe 3, prévalence élevée de chloroquinorésistance et multirésistance

Bénin, Burundi, Cameroun (Sud), Congo, Côte d'Ivoire, Gabon, Guinée Equatoriale, Kenya, Malawi, Mozambique, Nigeria (Sud), Rwanda, Tanzanie, Togo, Zaïre

Source : Médecine Tropicale (Revue Française de Pathologie et de Santé Publique Tropicales) 1990 - Vol 50-N°1
Janvier-Mars

III. OBJECTIFS DU TRAVAIL

III.1. Objectifs généraux

Ce travail s'intègre dans un programme multicentrique organisé par le Laboratoire ROCHE pour la recherche d'effets secondaires du Fansimef dans le traitement du paludisme en zone d'endémie.

III.2. Objectifs spécifiques

Son objectif spécifique est d'évaluer l'efficacité et la tolérance clinique du Fansimef dans le traitement du paludisme : accès palustre sous toutes ses formes.

IV. METHODOLOGIE

IV.1. Cadre d'étude

Ce travail a été réalisé dans les Services Médicaux de l'Hôpital du Point-"G" (5 Services de Médecine Interne A, B, C, D, E, Néphrologie, Psychiatrie).

Le suivi parasitologique a été réalisé au Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires). Nous avons assuré la liaison entre ces différents Services, leur recrutement et suivi. Une permanence assurée par tous les Internes de Médecine Interne a permis le bon recrutement des patients et des décisions rapides d'inclusion.

IV.2. Période d'étude

L'enquête s'est déroulée de Décembre 1989 à Avril 1991. Aucune interruption n'a été faite pendant toute la durée de cette enquête prospective.

IV.3. Echantillonnage

IV.3.1. Critères d'inclusion

a) Population étudiée

- Sujets des deux sexes (masculin et féminin)
- Age de 5 à 65 ans inclus.

b) Formes cliniques

- Accès palustre simple :
 - * Avec la symptomatologie classique de fièvre, frissons, céphalées, courbatures, nausées, etc...
- Accès palustre compliqué :
 - * Association de complications digestives (vomissements, diarrhées)
 - * Fièvre remittente
- Neuropaludisme :
 - * Obnubilation, délires, convulsions et même coma (stade I) fébriles.

c) Formes parasitaires

Suivant l'examen direct du frottis ou de la goutte épaisse :

- * *Plasmodium falciparum*
- * *Plasmodium malariae*
- * *Plasmodium ovale*
- * Formes associées (*falciparum* + *malariae* + *ovale*).

d) Charge parasitaire

Parasitémie supérieure ou égale à 1.000 parasites/mm³ de sang.

IV.3.2. Critères de non-inclusion

a) Population étudiée

- . 5 ans < âge > 65 ans
- . Intolérance connue aux sulfamides
- . Femme enceinte
- . Femme allaitant
- . Insuffisance rénale grave, clearance de la créatinine inférieure à 30ml/minute
- . Insuffisance hépatique majeure : transaminases supérieures à 2 fois les valeurs normales
- . Vertiges fréquents

b) Formes cliniques

- . Forme bilieuse
- . Forme cholérique
- . Forme associée à une insuffisance rénale
- . Toutes les formes associées à d'autres infections bactériennes, virales ou parasitaires

c) Interactions médicamenteuses

- . Traitement par un autre antipaludéen en cours
- . Traitement par la quinine non arrêtée au moins depuis 12 heures au moins
- . Traitement par le Fansidar^R
- . Traitement par la chloroquine.

IV.4. Traitements associés non autorisés durant l'essai

- . Tout antipyrétique
- . Tout antalgique
- . Tout anti-inflammatoire
- . Tout antipaludéen

IV.5. Consentement des patients

Le consentement des patients participant à l'étude a été demandé oralement.

IV.6. Traitement à l'étude

- . *Forme galénique : Le Fansimef se présente sous la forme des comprimés sécables, de couleur blanche.*
- . *Voie d'administration : orale*
- . *Posologie :*
 - * *Adulte : dose unique : 2 comprimés en une seule prise*
 - * *Enfants : (à partir de 5 ans).*
- . *En fonction du poids :*
 - * *5 à 10 Kg : $\frac{1}{2}$ comprimé*
 - * *11 à 20 kg : 1 comprimé*
 - * *21 à 30 kg : 1 + $\frac{1}{2}$ comprimé*
 - * *31 à 45 Kg : 2 comprimés*

IV.7. Durée de l'essai

La durée maximum de chaque observation a été de 7 jours.

IV.8. Technique de recherche

1) Goutte épaisse et frottis

* Matériel

- . *Lames porte-objets préalablement dégraissées à l'acide-alcool (1/10) à tenir par les bords pour éviter les empreintes digitales graisseuses*
- . *Alcool*
- . *Méthanol*
- . *Eau distillée tamponnée*
- . *Coton*
- . *Eprouvette de 10cc en polyéthylène*
- . *Pipettes*
- . *Bandelettes pH*
- . *Bac de coloration*
- . *Vaccinostyles*
- . *Chronomètre*
- . *Huile de parafine*
- . *Solution de Giemsa*
- . *Boite de collection (type OMS)*

* Réalisation pratique

Nous avons nous-même pratiqué ces techniques de la façon suivante : avec un tampon d'alcool on désinfecte le pulpe du doigt (medius ou index). On essuie au coton sec et à l'aide du vaccinostyle on fait une ponction capillaire. La 1ère goutte de sang est éliminée au coton sec, on recueille ensuite les gouttes de sang suivantes pour la confection des frottis, goutte épaisse et hématoците.

* Coloration

Après séchage, les lames sont amenées au Laboratoire de Parasitologie de l'École Nationale de Médecine et de Pharmacie (ENMP) où la coloration s'effectuait de la façon suivante. Puisqu'il s'agissait toujours de petites quantités de lames (2-4 lames), nous utilisons pour chaque lame 2cc d'eau tamponnée à pH 7,2 pour 3 gouttes de Giemsa.

Les lames de frottis étaient préalablement fixées au méthanol pendant 3 minutes. La coloration dure 20-25 minutes et les lames sont rincées et à l'eau tamponnée et séchées à l'air.

* Lecture de la goutte épaisse et estimation de la parasitémie

Les lames colorées et séchées sont examinées au microscope au grossissement 100 (objectif d'immersion 100 X et oculaire 10 X).

Chaque goutte épaisse est examinée pendant 10 minutes environ. Pour évaluer la parasitémie, nous avons utilisé la méthode leucocytaire quantitative sur goutte épaisse.

Exemple de calcul

- * Soit 6000 leucocytes/mm³ de sang humain considérés comme la moyenne du nombre de leucocytes
- * Soit X le nombre de parasites (trophozoïtes) compté au microscope
- * Soit Y le nombre de leucocytes correspondants comptés au microscope, en général 300 leucocytes
- * Le nombre de parasites/mm³ de sang = $\frac{X}{Y} \cdot 6.000$

2) Hématocrite

* Matériel

- . Microtubes à hématoците
- . Coton

- . Vaccinostyle
- . Alcool
- . Cire (type SEAL-EASE^R REF-RIF.1015 F)
- . Centrifugeuse (type Laborfuge GL)
- . Abaque (type Labover Montpellier)

* Réalisation pratique

Après confection de la goutte épaisse et frottis, le sang restant était destiné à l'hématocrite ; à l'aide du microtube on plonge une extrémité dans le sang, et le sang monte par capillarité, le doigt de l'opérateur appliqué sur l'autre extrémité du microtube et qui sert à bloquer la progression du sang au niveau voulu dans le microtube.

La cire servant à boucher l'extrémité du microtube qui était en contact avec le sang, puis le microtube est placé dans la centrifugeuse à 3.000 tours/minite pendant 3 minutes.

* Lecture

A l'aide de l'abaque, le résultat se lit macroscopiquement.

3) Prise de la température

* Matériel

- . Thermomètre (type Normalglas)
- . Coton
- . Alcool
- . Fiche de température + crayon

* Technique

La température a été prise toujours selon le même mode axillaire, la pointe du thermomètre était placée sous l'aisselle pendant 5 minutes et on ajoutait 0,5° au chiffre indiqué par le thermomètre.

4) Prise du poids

* Matériel

- . Balance (type TESTUT)

* Technique

Avant la lecture du poids, le malade se déchaussait d'abord avant de monter sur la balance, la tête étant dans l'axe du corps et les yeux regardant droit devant.

5) Autres techniques

Clinique

* Palpation de la rate : l'hypertrophie de la rate a été appréciée selon la classification de Hackett (6).

* Palpation du foie : l'hépatomégalie a été appréciée par la technique utilisée dans le Guide de Médecine en Afrique et l'Océan Indien (2).

Biologie

* Recherche de déficit en G6PD. Ce déficit a été recherché chez tous les patients qui ont présenté un prurit lié au Fansimef.

6) Etude clinique

Le consigné a été laissé dans les Services de l'Hôpital du Point-"G" pour signaler tous les cas fébriles soit au Laboratoire du DEAP de l'ENMP, soit au Service de Médecine Interne où nous étions affectés pour le suivi des malades hospitalisés.

6.1. Dépistages et suivis

Les Professeurs, Docteurs, Internes et Majors des différents Services de l'Hôpital du Point-"G" étaient chargés de dépister tous les cas fébriles rentrant à l'Hôpital. Tout cas fébrile était systématiquement soumis à un prélèvement par ponction capillaire pour la confection de 3 lames (2 pour la goutte épaisse, 1 pour le frottis) et celle de l'hématocrite.

Après prélèvement, les lames sont acheminées directement au Laboratoire du DEAP de l'ENMP.

Aussitôt la positivité prouvée (avec une charge parasitaire supérieure ou égale à 1.000 trophozoïtes/mm³ de sang), la mise en route du schéma thérapeutique est faite et les suivis sont effectués tous les jours aux J1, J2, J3 et J7.

- Suivis cliniques : (évolution du volume du foie, de la rate, la mesure de la température et du pouls)

- Suivis biologiques : (goutte épaisse, frottis, hémocrite et accessoirement la recherche d'un déficit en G6PD).

6.2. Organisation de l'essai

Premier jour J0 :

Après avoir vérifié que le patient pouvait être inclus dans l'étude, on précisait :

- les 3 premières lettres du nom du patient
- on remplissait soigneusement la première page du protocole.

a) Patient non soumis à un traitement antérieur

Après les arguments cliniques de suspicion d'un accès palustre, étaient pratiqués :

- le frottis
- la goutte épaisse
- l'hémocrite.

b) Patient déjà soumis à un autre traitement antipaludéen

L'échec du traitement antérieur a été laissé à l'appréciation du praticien. Dans tous les cas, la persistance de la symptomatologie au-delà des délais normaux d'action du médicament utilisé a été un bon indice d'appréciation. J0 étant le jour choisi pour passer au traitement par Fansimef, on pratiquait :

- frottis
- goutte épaisse
- hémocrite.

Dans tous les cas, frottis, goutte épaisse, hémocrite étaient pratiqués avant toute prise de médicament.

Les comprimés de Fansimef étaient avalés sans les croquer, de préférence avec un peu de liquide accompagné d'un léger repas.

En cas de vomissement, moins de 2 heures après la prise de Fansimef, la reprise de la dose adéquate pouvait être répétée. Si le vomissement intervenait 2 heures après la prise de Fansimef, on considérait que l'absorption a été faite.

Deuxième jour J1

Le patient sera de nouveau examiné. Le protocole rempli correctement, on pratiquera frottis, goutte épaisse, hémocrite.

J2, J3 et J7

On procède exactement comme à J1. Dès que la goutte épaisse est négative, on considère le traitement comme fini, et on passe à la page 3 du protocole à l'appréciation de l'efficacité et de la tolérance.

c) Critères de jugement

- Délai de défervescence de la température
- Evolution de la densité parasitaire
- Evolution des symptômes depuis la mise en route du traitement par Fansimef : (amélioration nette, amélioration modérée, pas d'amélioration)
- Evaluation par le patient et le praticien de la tolérance du Fansimef (voir fiche d'enquête à l'Annexe).

d) Sorties prématurées de l'essai

Elles étaient à éviter dans la mesure du possible. Elles devront être précisées dans l'observation et rapportées aux éventualités suivantes :

- non respect du protocole
- malade perdu de vue.

Pour "tout perdu de vue" ou "non respect du protocole" l'observation était considérée comme non exploitable. Elle sera remplacée par une nouvelle observation.

L'observation inexploitable sera néanmoins retournée aux Laboratoire "ROCHE^R" car elle sera comptabilisée à part pour rentrer dans le compte total des patients traités.

Dans tous les cas, la feuille d'observation devra être retournée à "ROCHE" pour être prise en compte dans l'exploitation de l'étude.

e) Effets indésirables

La survenue de tout signe ou événement inattendu évoquant un éventuel effet indésirable sera notifiée soigneusement sur la dernière page du cahier d'observation. En présence d'un effet indésirable sévère motivant une hospitalisation, l'expérimentateur était tenu de le signaler dans un délai de 24 heures au responsable de l'Etude Dr. GNASSOUNOU, ROCHE - Bureau Régional Téléphone 44.36.26.

Adresse : 06 B.P. 719 Abidjan 06 ou au Représentant local des produits "ROCHE".

V. RESULTATS

PATIENTS ET DEROULEMENT DE L'ETUDE

- Sur environ 800 patients examinés pendant la période de l'étude, seuls 115 patients ont été inclus dans le protocole Fansimef.
- Les raisons de non-inclusion ont été nombreuses :
 - . parasitémie 1000 trophozoïtes/mm³ de sang
 - . présence de critère d'exclusion (cf. méthodologie)
 - . manque de moyen financier pour payer les frais d'hospitalisation.
- Parmi les patients inclus, 15 sont sortis prématurément du protocole pour :
 - . non respect du protocole notamment prise de médicaments non autorisés pendant la durée de l'essai
 - . perdus de vue = 0
 - . notons qu'il n'y a pas eu d'abandon à cause des effets secondaires indésirables.

TABLEAU I : Répartition des malades selon le type de traitement

Type de traitement	Effectif	Fréquence relative
Traitement de 1ère intention	44	44%
Traitement alternatif	56	56%
Total	100	100%

Ce tableau nous montre que 56% de nos malades avaient tous reçu un et/ou plusieurs antipaludiques avant leur passage au Fansimef.

TABLEAU II : Répartition des malades selon le sexe

<i>Sexe</i>	<i>Effectif</i>	<i>Fréquence</i>
<i>Masculin</i>	74	74%
<i>Féminin</i>	26	26%
<i>Total</i>	100	100%

Ont participé à notre étude 74 hommes et 26 femmes.

TABLEAU III: Moyenne des âges

<i>Effectif</i>	<i>Moyenne arithmétique</i>	<i>Intervalle de confiance</i>
100	22,8	20,84 - 24,67

La moyenne arithmétique des âges était de 22,8 ans et pour l'étendue des âges de 5 à 53 ans

TABLEAU IV : Moyenne arithmétique des poids

<i>Effectif</i>	<i>Moyenne arithmétique</i>	<i>Intervalle de confiance</i>
100	55,6	52,4 - 58,7

La moyenne arithmétique du poids était de 55,57 Kg et l'étendue de 18 Kg à 95 Kg.

TABLEAU V : Répartition des malades selon la fréquence des antécédents

Antécédents	Effectif	Fréquence relative
0. Aucun =	58	58%
1. Allergie sulfamide =	0	0%
2. Neurologique =	2	2%
3. Autres =	37	37%
1 + 2 =	0	0%
1 + 3 =	0	0%
2 + 3 =	3	3%
1 + 2 + 3 =	0	0%

Ce tableau nous indique que 58% des malades étaient sans antécédents mais que 42% de nos patients avaient déjà des antécédents médicaux avant leur traitement au Fansimef.

N.B. : Autres (correspondant aux antécédents qui n'étaient pas initialement demandés dans le protocole), notamment infections urinaires, fièvre typhoïde, bilharzioses intestinale et urinaire, paludisme, vertige, etc...

TABLEAU VI : Répartition des malades selon la fréquence de la date d'apparition des antécédents

Antécédents	Effectif	Fréquence relative
Pas d'antécédent	58	63,7%
Récent	9	9,9%
Ancien	24	26,4%

Ce tableau nous indique 9,9% de nos patients avaient des antécédents récents (moins de 3 mois) et 26,4% des antécédents anciens (plus de 3 mois).

TABLEAU VII : Répartition des malades selon la fréquence du type d'accès palustre

Type d'accès palustre	Effectif	Fréquence relative
Simple	75	75%
Complicé	25	25%
Neuropaludisme	0	0%

Ce tableau montre que nous n'avons pas enregistré de cas de neuropaludisme dans notre série (services d'adultes). Par contre 25% de nos accès pouvaient être considérés comme graves.

TABLEAU VIII : Répartition des malades selon la fréquence des accès fébriles ayant reçu au moins un antipaludique

Accès déjà traités	Effectif	Fréquence relative
NON	44	44%
OUI	56	56%
TOTAL	100	-

Dans notre étude, 56% des patients avaient déjà pris un et ou plusieurs antipaludiques (quinine, chloroquine, amodiaquine, fansidar, malarial) ; à dose insuffisante avant l'inclusion dans notre protocole.

Le nombre minimum d'antipaludiques déjà pris par nos patients était de 1 et le maximum de 4. La moyenne était de 1,40.

TABLEAU IX : Répartition des malades selon la fréquence de choix du 1er antipaludique utilisé

Antipaludéens	Effectif	Fréquence relative
Quinine	33	60,0%
Chloroquine	21	38,2%
Amodiaquine	0	0,0%
Fansidar	1	1,8%
Malariales	0	0,0%
Total	55	-

Parmi les médicaments de première intention, on note la fréquence élevée des sels de quinine (60%) et de la chloroquine (38,2%) mais dans la plupart des cas, ces médicaments de première intention étaient sous-dosés comme le montre le tableau suivant.

TABLEAU X : Répartition des malades selon la fréquence de la dose du 1er antipaludique utilisé

Dose	Effectif	Fréquence relative
Sous-dosée	46	83,6%
Correcte	8	14,5%
Surdosée	1	1,8%
Total	55	-

Le quinimax qui a été le médicament de première intention a malheureusement été sous dosé à une fréquence de 83,6%.

TABLEAU XI : Répartition des malades selon la fréquence du choix du 2è antipaludique utilisé

Antipaludéens	Effectif	Fréquence relative	Intervalle de confiance
Quinine	5	27,8%	+/- 20,7
Chloroquine	9	50,0%	+/- 23,1
Amodiaquine	1	5,6%	+/- 10,6
Fansidar	3	16,7%	+/- 17,2
Malarial ⁵	0	0,0%	+/- ?
Total	18	-	-

La chloroquine qui a été un des traitements de 1ère intention (50%) a lui aussi été sous dosée comme le montre le tableau suivant (88,9%).

TABLEAU XII : Répartition des malades selon la fréquence de la dose du 2^e antipaludique utilisé

Dose	Effectif	Fréquence relative
Sous-dosée	16	88,9%
Correcte	2	11,1%
Surdosée	0	0,0%
Total	18	-

Quant à la répartition des malades selon la fréquence de choix du 3^e antipaludique utilisé nous remarquons une fréquence relative élevée pour la chloroquine (66,7%) et pour la quinine (33,3%). Dans la répartition des malades selon la fréquence de la dose du 3^e antipaludique utilisé, on remarque qu'il a été sous-dosé à 100%.

TABLEAU XIII: Répartition des malades selon la fréquence du motif d'abandon du traitement antérieur au Fansimef

Motif	Effectif	Fréquence relative	Intervalle de confiance
Echec	37	66,1%	+/- 12,4
Effets secondaires	5	8,9%	+/- 7,5
Négligeance	13	23,2%	+/- 11,1
Autres	1	1,8%	+/- 3,5
Total	56	-	-

Parmi les motifs d'abandon du traitement antérieur au Fansimef, nous pouvons remarquer par ordre décroissant, la plus grande fréquence de l'échec 66,1%, puis surviennent :

- la négligeance ou traitement non respecté 23,2%
- les effets secondaires 8,9%
- autres raisons 1,8%.

La moyenne arithmétique de la dose totale du Fansimef a été de 1,95 comprimé et pour l'étendue de la dose de 1 à 2 comprimés.

TABLEAU XIV : Evolution de la moyenne de la
température de J0 à J2 toutes les 4 heures

Heures	Moyenne arithmétique	Intervalle de confiance
0h	38,66	38,43 - 38,89
4h	37,72	37,58 - 37,87
8h	37,30	37,18 - 37,41
12h	37,12	36,99 - 37,24
16h	37,00	36,90 - 37,09
20h	36,95	36,84 - 37,05
24h	37,14	37,03 - 37,26
28h	37,29	37,16 - 37,43
32h	37,19	37,06 - 37,32
36h	36,96	36,85 - 37,08
40h	36,82	36,72 - 36,92
44h	36,86	36,77 - 36,94
48h	36,97	36,89 - 37,05

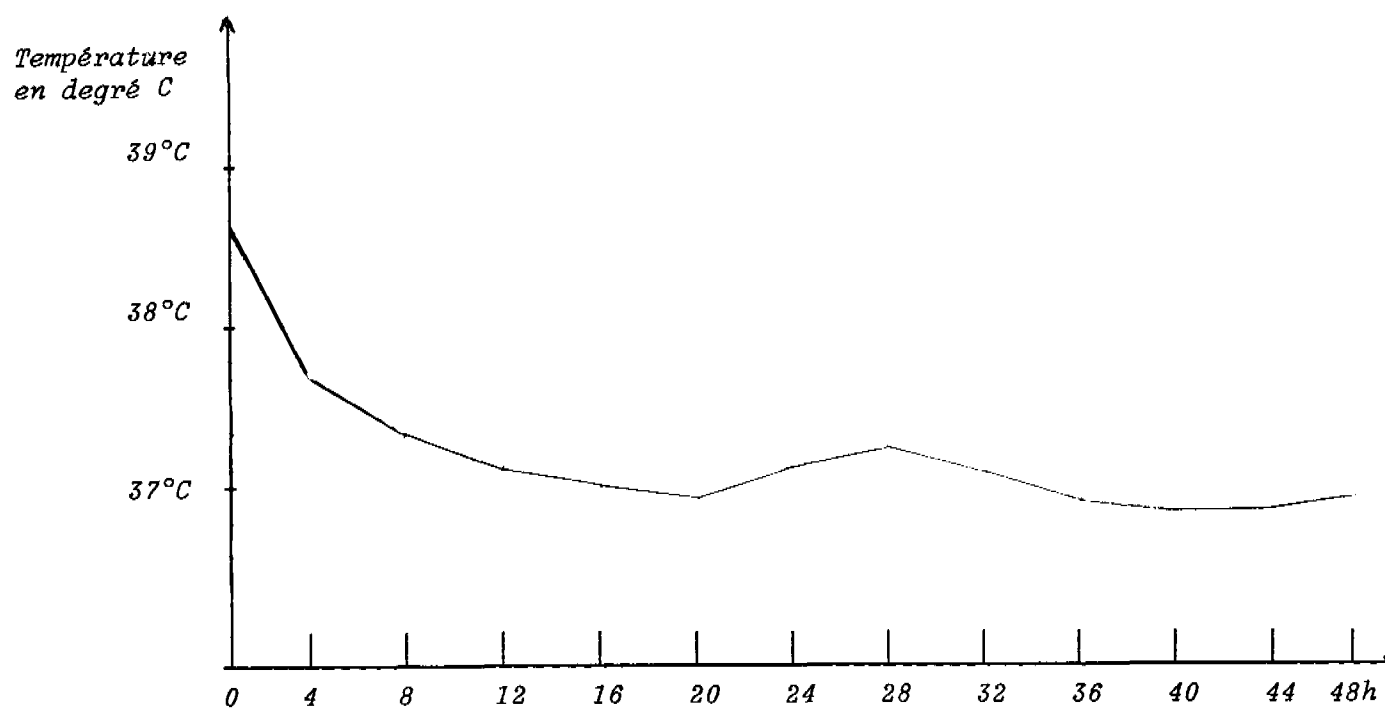


FIGURE 1 : Evolution de la moyenne de la courbe de température
de J0 à J2 toutes les 4 heures

L'évolution de la moyenne de la courbe de température nous indique une chute de la température 4 heures après la prise du Fansimef (effet antipyrétique probable ?) et une disparition de la fièvre dès la 8è heure de la prise (température égale 37,3) et reste stable aux environs de 37°C jusqu'à la 48è heure.

TABLEAU XV : Evolution de la moyenne de la température aux J0, J1, J2, J3 et J7

Jours	J0	J1	J2	J3	J7
Moyenne arithmétique	38,66	37,1	36,97	36,91	36,93

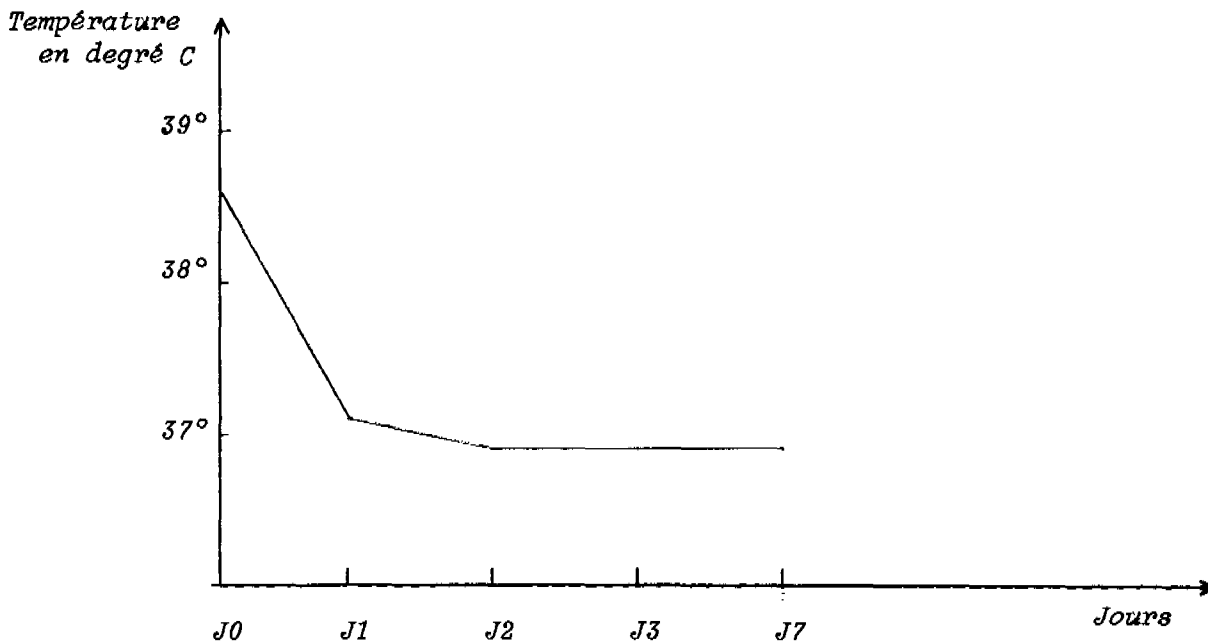


FIGURE 2 : Evolution de la moyenne de la courbe de température aux J0, J1, J2, J3 et J7

Elle nous indique que la température a chuté dès le premier jour du traitement et est restée stable au-dessous de 37°C pendant tout le reste de la période d'observation.

TABLEAU XVI : Evolution de la moyenne du pouls pendant toute la période d'observation (J0-J1-J2-J3 et J7)

Jours	Moyenne arithmétique	Intervalle de confiance
J0	99,58	96,41 - 102,76
J1	85,76	83,72 - 87,81
J2	81,55	79,81 - 83,28
J3	79,16	77,58 - 80,73
J7	79,10	77,44 - 80,75

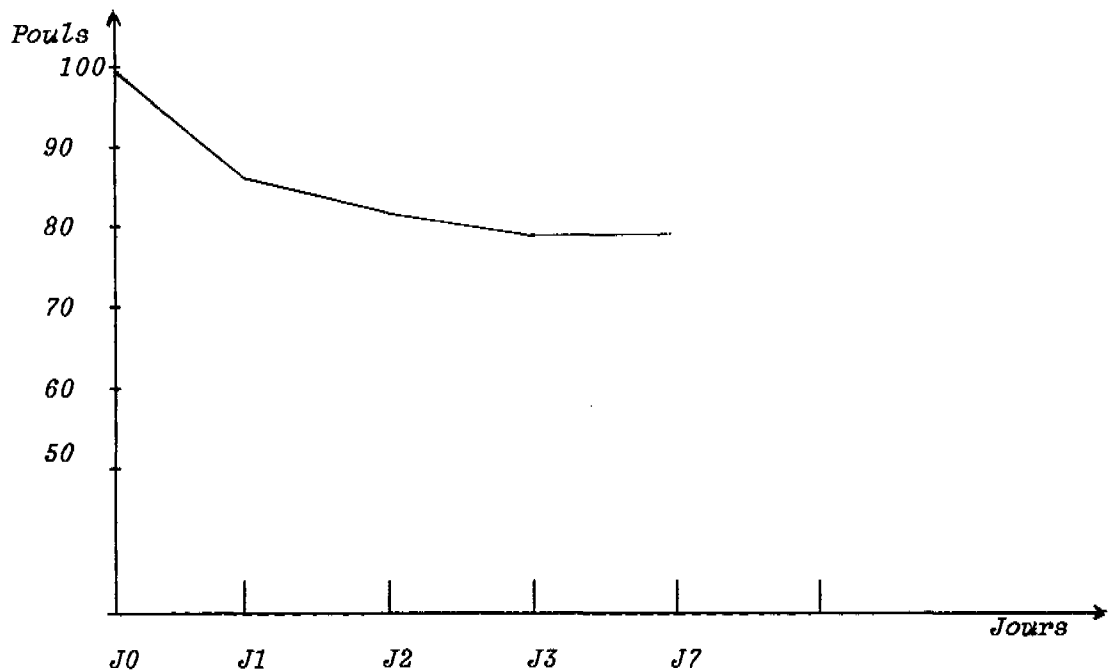


FIGURE 3 : Evolution de la moyenne de la courbe du pouls pendant toute la période d'observation (J0, J1, J2, J3 et J7)

Cette figure nous indique une diminution du pouls jusqu'à la normalisation à partir de J2 et cette normalisation se poursuit jusqu'à J7.

TABLEAU XVII : Evolution de la fréquence de frisson
aux J0, J1, J2, J3 et J7

Jours		Effectif	Fréquence relative
J0	Non	34	34%
	Oui	66	66%
J1	Non	92	92%
	Oui	8	8%
J2	Non	100	100%
	Oui	0	0%
J3	Non	99	99%
	Oui	1 ?	1%
J7	Non	99	99%
	Oui	1 ?	1%

TABLEAU XVIII : Evolution de la fréquence de la céphalée
aux J0, J1, J2, J3 et J7

Jours		Effectif	Fréquence relative
J0	Non	12	12%
	Oui	88	88%
J1	Non	73	73%
	Oui	27	27%
J2	Non	93	93%
	Oui	7	7%
J3	Non	97	97%
	Oui	3	3%
J7	Non	100	100%
	Oui	0	0%

TABLEAU XIX : Evolution de la fréquence de vomissements
aux J0, J1, J2, J3 et J7

Jours		Effectif	Fréquence relative
J0	Non	77	77%
	Oui	23	23%
J1	Non	91	91%
	Oui	9	9%
J2	Non	98	98%
	Oui	2	2%
J3	Non	100	100%
	Oui	0	0%
J7	Non	100	100%
	Oui	0	0%

TABLEAU XX : Evolution de la fréquence de la diarrhée
de J0, J1, J2, J3 à J7

Jours	Oui	Non	% de Oui
J0	11	89	11%
J1	5	95	5%
J2	2	98	2%
J3	1	99	1%
J7	2 ?	98	2%

Dans l'évolution de la fréquence de l'hépatomégalie un seul malade était porteur d'une hépatomégalie depuis plus de 3 mois avant son admission.

TABLEAU XXI : Evolution de la fréquence de splénomégalie

<i>Stades</i> \ <i>Jours</i>	<i>J0</i>	<i>J1</i>	<i>J2</i>	<i>J3</i>	<i>J7</i>
<i>Hackett = 0</i>	0	0	0	0	0
<i>Hackett = 1</i>	2	2	3	3	1
<i>Hackett = 2</i>	3	3	0	0	0
<i>Hackett = 3</i>	0	0	0	0	0
<i>Hackett = 4</i>	0	0	0	0	0
<i>Hackett = 5</i>	0	0	0	0	0
<i>Total</i>	5	5	3	3	1

Sous l'effet du traitement, il a été observé une disparition de certaines splénomégalies et, dont n'étaient pas toutes comparables par leur taille à J0 :

- 2 cas dès J2
- 2 cas entre J3 et J7
- persistance d'un cas de splénomégalie à J7.

TABLEAU XXII : Evolution de la fréquence de complications à J1, J2, J3 et J7 après la prise du Fansimef

<i>Jours</i>	<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>% de Oui</i>
<i>J0</i>	0	100	0%
<i>J1</i>	1	99	1%
<i>J2</i>	0	100	0%
<i>J3</i>	0	100	0%
<i>J7</i>	0	100	0%

Il a été observé 1 seul cas de complications brèves de 3 à 5 minutes à J1 à type de :

- délire

- désorientation temporo-spatiale
- hypersudation
- sensation de faim impérieuse.

Cette crise était similaire à une crise d'hypoglycémie et cette complication brève a été jugulée par la perfusion d'un serum glucosé et une ampoule de glucose hypertonique en intraveineuse directe.

TABLEAU XXIII: Evolution de la fréquence de la goutte épaisse à J0, J1, J2, J3 et J7

Jours	Positif	Négatif	Non fait	% positif	% négatif
J0	100	0	0	100%	0%
J1	70	28	0	71,4%	28,6%
J2	8	92	0	8,1%	91,9%
J3	0	100	0	0%	100%
J7	0	100	0	0%	100%

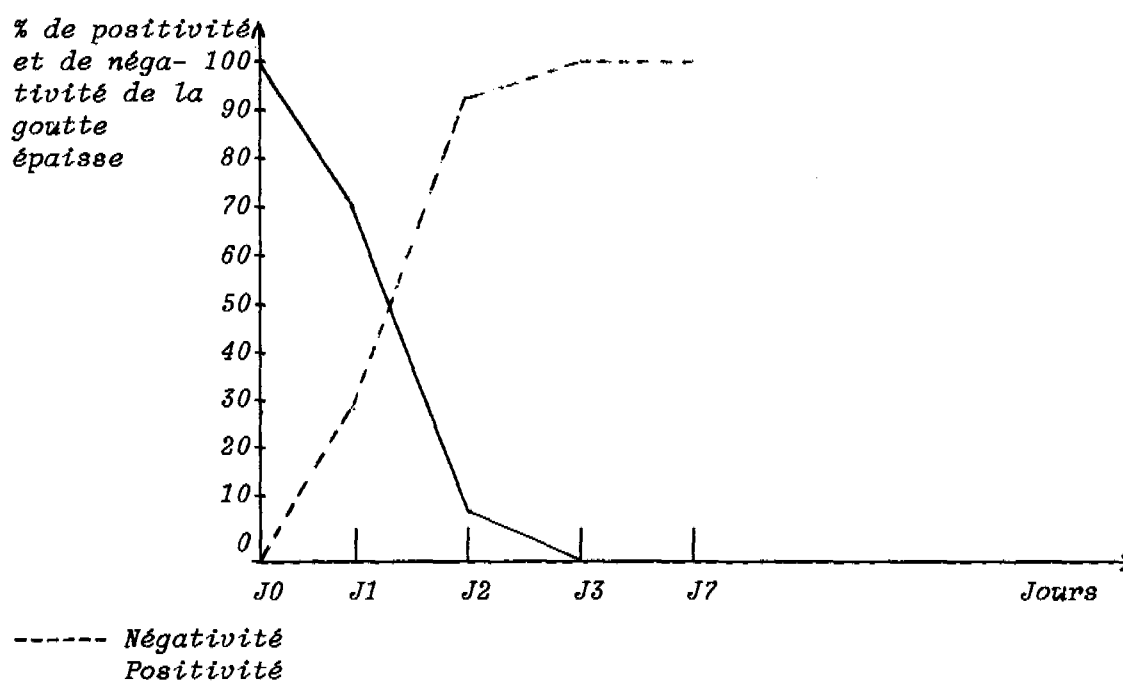


FIGURE 4 : Evolution de la fréquence de la courbe de la goutte épaisse aux J0, J1, J2, J3 et J7

Sur les 100 patients, il a été observé une négativation parasitologique à 100% au J3, négativation déjà amorcée aux J1 (28,6%) et J2 (91,9%).

TABLEAU XXIV : Evolution de la moyenne arithmétique de la parasitémie (forme asexuée) et du taux de réduction à J0, J1, J2, J3 et J7

Jours	J0	J1	J2	J3	J7
Parasitémie	9998,555	5118,75	220	0	0
Taux de réduction	-	48,80%	97,80%	100%	100%

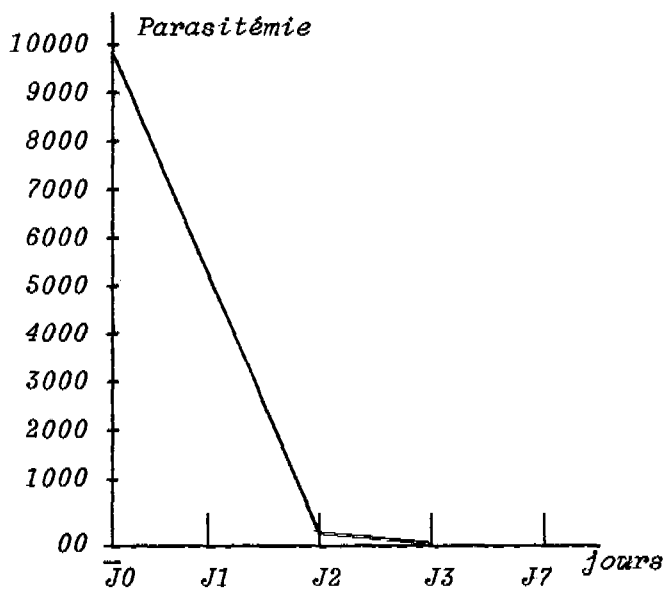


FIGURE 5a : Evolution de la moyenne de la courbe de la parasitémie aux J0, J1, J2, J3 et J7

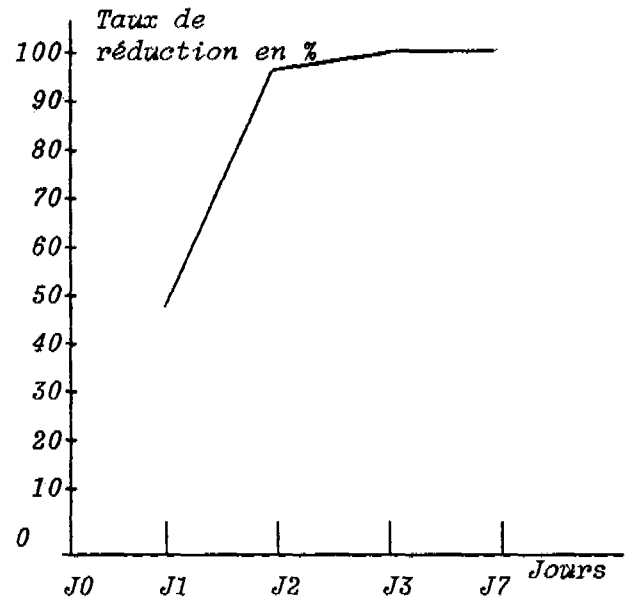


FIGURE 5b : Evolution de la moyenne de la courbe du taux de réduction de J1 à J7

Après l'administration du Fansimef, les charges parasitaires initiales exprimées en nombre de trophozoïtes/mm³ de sang (Tableau XXIV) regressent rapidement, passant de 9998,555 à 5118,715 entre J0 et J1, et de 5118,715 à 220 entre J1 et J2, ce qui correspond à des taux de réduction respectifs de 48,80% et 97,79%, cette réduction se poursuit à 100% dès J3.

TABLEAU XXV : Evolution de la moyenne arithmétique de l'hématocrite à J0 et J7

Jours	Moyenne arithmétique	Intervalle de confiance
J0	38,12	37,15/39,08
J7	38,87	38,00/39,65

Entre J0 et J7 les variations de la moyenne du taux d'hématocrite apparaissent presque insignifiantes.

TABLEAU XXVI : Répartition des malades selon la fréquence de l'efficacité exprimée par les patients

Efficacité	Effectif	Fréquence relative
Très bonne	63	63%
Bonne	21	21%
Moyenne	13	13%
Mauvaise	3	3%

L'efficacité du Fansimef a été appréciée à des degrés divers par nos patients :

- très bonne : 63% à cause d'une sensation de bien-être rapide et sans effets indésirables
 - bonne 21%
 - moyenne 13%
-] à cause des effets indésirables
- mauvaise 3% à cause des raisons diverses :
 - . 1er cas : à cause de la persistance des infections opportunistes du SIDA qui étaient associées à son paludisme
 - . 2è cas était porteur d'une schistosomiase intestinale. Ces douleurs abdominales ont disparu à la prise du Praziquantel après les 7 jours de suivi
 - . 3è cas : un toxicomane qui s'est plaint de méforme probablement liée à un syndrome de sevrage à la drogue.

TABLEAU XXVII : Répartition des malades selon la fréquence de la tolérance par le patient et par le Médecin

Tolérance	Effectif		Fréquence relative	
	Patient	Médecin	Patient	Médecin
Aucun effet secondaire	55	45	55%	45%
Effets secondaires mineurs	41	52	41%	52%
Effets secondaires majeurs	4	3	4%	3%

L'analyse statistique de ce tableau par le test de χ^2 de séries appariées montre une liaison significative entre les conclusions des patients et du médecin quant à la tolérance du Fansimef ($P < 10^{-3}$)

(Tableau de séries appariées non présenté ici).

TABLEAU XXVIII : Cas d'effets indésirables selon l'intensité

TOTAL	VERTIGE			VOMISSEMENTS			FAIM IMPERIEUSE			NEUROPSYCHIATRIQUE						
	N	D	M	N	D	M	N	D	M	N	D	M	S			
59	31	19	9	0	52	4	3	0	58	0	0	1	58	0	0	1
	HYPERSUDATION			PRURIT			INSOMNIE			DIARRHÉE						
	N	D	M	S	N	D	M	S	N	D	M	S	N	D	M	S
59	58	0	0	1	50	6	1	2	38	15	4	2	55	4	0	0
	TORTICOLIS			NAUSEE			ANOREXIE			ASTHENIE						
	N	D	M	S	N	D	M	S	N	D	M	S	N	D	M	S
59	58	1	0	0	54	5	0	0	57	1	1	0	58	1	0	0
	CEPHALÉES			EPICASTRALGIES			HERPES LABIAL			DOULEURS ABDOMINALES						
	N	D	M	S	N	D	M	S	N	D	M	S	N	D	M	S
59	57	1	1	0	58	1	0	0	58	0	1	0	57	2	0	0

N = Normal
D = Discret

M = Moyen
S = Sévère

VI. COMMENTAIRE ET DISCUSSION

Cette évaluation de l'efficacité et la tolérance clinique et biologique du Fansimef n'a été possible que dans un milieu hospitalier (Hôpital du Point-"G" Service adultes).

Le recrutement des malades à l'Hôpital du Point-"G" et le suivi parasitologique au Laboratoire du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP) ont nécessité un système astreignant de garde pour une prise de décision d'inclusion rapide.

La collaboration inter-Services nous a beaucoup facilité la tâche.

Nous avons enregistré le maximum de sujets fébriles (paludéens ??) pendant l'hivernage et la période post-hivernale précoce correspondants à la période de transmission active.

Dans les critères de non-inclusion, toutes les formes de paludisme associées à d'autres infections bactériennes virales étaient difficiles à identifier à cause de non disponibilité à temps des examens bactériologiques et virologiques. Toutefois la disparition de la quasi-totalité des fièvres après Fansimef montre qu'il s'agissait du paludisme. Pour les sorties prématurées de l'essai nous avons constaté la prédominance des malades sans moyen financier pour couvrir les frais d'hospitalisation. Une prise en charge complète par le Laboratoire ROCHE de tels patients aurait pu améliorer le suivi de l'ensemble des malades inclus.

Pour les critères de jugement global sur l'efficacité du Fansimef (cf. Annexe), il n'y a pas eu de concordance entre les déclarations des patients (97% de satisfait) et celles du praticien (23%). Ce qui prouve une fois de plus que médecin et malade n'apprécient pas toujours de la même manière l'efficacité thérapeutique.

L'acceptabilité du médicament, exprimée par chaque patient a été appréciée d'après le nombre et le pourcentage des personnes ayant jugé efficace le médicament et disposées à le reprendre en cas d'un nouvel accès palustre. Ce pourcentage s'élève à 63%.

A. SAME EKOBO et al.(13) en 1990 ont trouvé un taux d'acceptabilité de 72% chez 25 patients traités au Cameroun.

Ce taux d'acceptabilité pourrait s'expliquer par la prise unique du Fansimef et le peu d'effets secondaires.

Dans les effets indésirables, 9 cas de prurit ont été signalés et la recherche d'un éventuel déficit en G6PD s'est avérée négative chez ces patients.

Ceci pourrait s'expliquer par une variabilité individuelle quant à la survenue du prurit. M. DAFFE dans une étude portant sur les effets secondaires des antimalariques à Bamako (à propos de 100 cas) a trouvé 3% de prurit (4).

Dans l'évolution de la fréquence du frisson aux différents jours de suivi, 1 malade a présenté le frisson à J3 et J7. Signalons qu'il s'agissait d'un sidéen HIV + avec infections opportunistes.

Dans l'évolution de la fréquence de la diarrhée aux différents jours de suivi 2 malades ont eu de la diarrhée au J7, sans rapport évident avec la prise de médicament :

- le premier cas était celui dont la sérologie HIV est avérée positive et qui avait sa diarrhée depuis l'admission
- le deuxième cas était celui d'une jeune dame de 30 ans qui est rentrée à l'Hôpital pour amaigrissement, fièvre et hépatomégalie, sa sérologie HIV est négative et aucune cause n'a été retenue pour son hépatomégalie malgré les différentes explorations complémentaires (y compris la laparoscopie).

Un patient a présenté une sensation de faim imprévisible, une hypersudation, des troubles neuro-psychiatriques à type de délire, d'agitation, de désorientation temporo-spatiale 24 heures après la prise du médicament. Ces troubles ont disparu en moins de 5 minutes après perfusion d'une ampoule de serum glucosé hypertonique et un flacon de serum glucosé isotonique.

Le Fansimef entraîne-t-il des hypoglycémies, comme il en a été décrit avec les sels de quinine ?

Notre étude a surtout mis l'accent sur l'efficacité et la tolérance clinique du Fansimef.

- Température : La clairance thermique moyenne calculée à partir du délai d'apyrexie s'élève à 8 heures.

A. SAME EKOBO, L.K. NJIKAM, J. SOLLE, J.P. GNASSOUNOU en 1990 ont trouvé une clairance thermique moyenne à 44,11 heures (13).

Cette grande différence pourrait s'expliquer par le fait qu'ils ont eu une charge parasitaire initiale moyenne (292.295 trophozoïtes/mm³ de sang) 30 fois supérieure à celle de notre étude (9.998 trophozoïtes/mm³ de sang).

- Taux d'hématocrite : Nous n'avons pas trouvé une variation significative entre les moyennes arithmétiques du taux d'hématocrite de J0 (38,12%) et de J7 (38,87%).

A. SAME EKOBO et al. en 1990 au Cameroun ont trouvé une variation significative entre les moyennes du taux d'hématocrite de J0 (33,44%) et de J7 (42%) soit une amélioration du taux d'hémoglobine de 8,56 g. (13).

Cela pourrait s'expliquer d'une part par des charges parasitaires initiales différentes et, d'autre part par la pharmacocinétique des composantes du Fansimef (BRYSKIER et al. 1988 ; SARIKABHUTI et al. 1988) qui, après la prise unique de la dose thérapeutique et leurs effets "rapitard", maintiennent le taux sanguin du produit relativement plus élevé et plus durable (13).

- Taux de réduction : Nous avons trouvé un taux de réduction à 100% à partir de J3.

A. SAME EKOBO et al. en 1990 ont trouvé des taux de réduction de 97,47% à J3 et 99,6% à J7 sur un total de 25 patients (13).

- Taux de guérison : Le taux global J7 de sujets asymptomatiques dont les frottis sanguins et gouttes épaisses ne montrent plus de parasites (trophozoïtes et/ou schizontes) s'élève à 100%.

A. SAME EKOBO et al. en 1990 au Cameroun ont trouvé un taux global J7 à 92% (13).

- Effets indésirables : Nous avons trouvé un pourcentage d'effets secondaires à 59%.

En 1990 M. DAFPE a trouvé 3 à 4% d'effets indésirables liés au Fansimef (4).

En 1988 BOTERO et al. (10) en Colombie ont estimé à 28% le taux d'effets indésirables.

En 1987 HARINASUTA et al. (13) au Cameroun obtinrent 45% d'effets indésirables.

Ces effets indésirables semblent être directement liés à la prise du Fansimef.

Des essais cliniques de phase II sur le terrain ont montré que la Mefloquine était efficace et bien tolérée ; qu'elle soit utilisée à titre thérapeutique (DE SOUZA 1983, HARINASUTA et al. 1983, Kofi EKUE et al. 1983) ou prophylactique (PEARLMAN et al. 1980) (10). Mais des effets indésirables neurologiques et psychiatriques graves ont été notifiés par la Thaïlande concernant 4 voyageurs Français ayant pris 250 mg de Mefloquine par semaine à titre prophylactique. Trois d'entre eux ont eu une perte de la conscience et des convulsions. Ces manifestations sont survenues 1 à 3 jours après le second ou le 3^e comprimé de Mefloquine.

Le quatrième est devenu dépressif et a eu des hallucinations avec tendance suicidaire (TRANAKCHIT HARINASUTA et DANAI BUNNAG, Communication personnelle) (10).

Cinq cents malades volontaires ont reçu le Fansimef à des doses allant de 1 à 3 comprimés, 5 cas d'effets indésirables neurologiques ou psychiatriques graves ont été notifiés au total dont 4 en Zambie et 1 en Thaïlande.

Aucune réaction sévère n'a été observée au Brésil où 160 malades ont reçu la même association (Kofi EKUE et al. 1985, 1987 ; DE SOUZA et al. 1987, HARINASUTA et al. en 1987) (10).

En Juin 1989, F. HOFFMANN - LA ROCHE avait reçu un total de 274 rapports faisant état d'effets indésirables soupçonnés être dus à la Mefloquine (10) :

* troubles modérés :

. vertiges	29 cas
. céphalées	10 cas
. étourdissements	6 cas
. ataxie	1 cas
. troubles de l'équilibre	3 cas

* troubles psychiatriques :

Quarante cas comportant un ou plusieurs effets indésirables figurant sous le code 0500 de la classification utilisée par HOFFMANN-LA ROCHE (troubles psychiatriques) ont été notifiés à cette société ; 27 d'entre eux ont été considérés comme ayant des caractéristiques psychiatriques manifestes. Sur ces 27 malades, 14 avaient pris de la Mefloquine à titre prophylactique, 11 à titre thérapeutique et dans 2 autres cas on ignore pour quelle indication ce médicament avait été donné.

Les 13 cas restants n'ont pas été considérés comme étant des troubles psychiatriques spécifiques.

Ils comprenaient des symptômes tels que : tremblements, fatigue, faim excessive et troubles du sommeil. Aucun décès n'a été enregistré.

* *Troubles neurologiques :*

Vingt et sept des cas notifiés à HOFFMANN-LA ROCHE concernaient des malades ayant un ou plusieurs effets indésirables figurant sous le code 0410 (trouble du système nerveux central et périphérique). Quinze d'entre eux avaient eu des convulsions accompagnées ou non d'un coma post critique, des accès convulsionnels ou des troubles de la mémoire (2 cas de "tétanie" ont été inclus dans ce groupe); 6 avaient pris de la Mefloquine à titre prophylactique et 9 à titre thérapeutique. Les 12 cas restants comprenaient des personnes ayant eu des effets indésirables modérés tels que vertiges, céphalées et étourdissements.

En 1990 Marc GENTILINI et al. (7) avaient signalé que la tolérance de la Mefloquine n'était pas parfaite. Dès les premières études, des effets indésirables mais peu inquiétants avaient été identifiés après administration des doses curatives : vertiges et étourdissement dans 20 à 30% des cas, nausées et vomissements dans 10-15%.

La Sulfadoxine a été retrouvée comme facteur déterminant des allergies cutanées parfois graves (7).

La particularité trouvée dans notre étude est la rareté des effets secondaires comparativement à ceux des effets indésirables neurologiques et psychiatriques attribués à la Mefloquine qui sont classés en légers, modérés et graves (10):

* légers :

- . ataxie
- . fatigue/asthénie
- . céphalées
- . nausées et vomissements
- . diarrhée
- . anorexie
- . étourdissements
- . troubles de l'équilibre
- . troubles de la concentration
- . troubles de la mémoire
- . troubles du sommeil

* Modérés :

- . vertiges
- . logorrhée
- . troubles de la vision
- . anxiété
- . dépression
- . troubles de la coordination neurologique
- . agitation/confusion

* Graves :

- . Dépression profonde
- . névroses d'anxiété
- . tendances suicidaires
- . convulsions
- . hallucinations
- . psychoses aiguës : délire, paranoïa
- . mutisme
- . comportement maniaque, délire
- . troubles de la conscience : coma stupeur.

Toutefois nos résultats ne concordent pas avec ceux trouvés en Zambie, Thaïlande et au Brésil (Kofi EKUE et al. 1985, 1987 ; DE SOUZA et al. 1987 ; HARINASUTA et al. 1987) (10) où 500 malades volontaires ont reçu le Fansimef à des doses allant de 1 à 3 comprimés. Cinq cas d'effets indésirables neurologiques ou psychiatriques graves ont été notifiés au total, dont 4 dans les essais cliniques effectués en Zambie et le dernier en Thaïlande : (anxiété, amnésie subjective, dépression, agitations, palpitations, hallucinations, délire paranoïde).

Aucune réaction sévère n'a été signalée au Brésil où 160 malades ont reçu la même association.

De même dans les 14 cas d'effets indésirables sévères qui ont été notifiés à l'OMS à la suite du traitement d'infections à Plasmodium falciparum de France, Hollande et Thaïlande par la Mefloquine seule (11 cas), soit par le Fansimef (3 cas) et qui ont reçu 3 comprimés de Fansimef ont présenté de l'amnésie grave et psittacisme en France et des troubles affectifs, logorrhée, dépression et hallucination en Thaïlande (10).

Nos résultats sont voisins avec les effets indésirables observés au Cameroun avec A. SAME EKOBO, L.K. NJIKAM, J. SOLLE, J.P. GNASSOUNOU (13) où 25 patients ont reçu le Fansimef à la dose identique à celle de notre étude, ont eu comme principaux effets indésirables : nausées, vomissements, vertiges, douleurs abdominales (28%).

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATION

Nos résultats permettent de dégager un certain nombre de faits majeurs lors du traitement par le Fansimef :

- lorsque les règles de prescription sont respectées l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine-Mefloquine a une efficacité élevée sur les accès palustres francs en zone de résistance aux amino-4-quinoléines
- le fansimef a une activité double antiparasitaire et antipyrétique
- l'observance du traitement par Fansimef compte tenu de sa posologie unique apparaît comme un avantage majeur
- par souci de ne pas décapiter une infection bactérienne, le Fansimef doit être prescrit après confirmation biologique par la goutte épaisse ou frottis sanguin.
- Vu les récentes données sur le niveau de sensibilité des souches Maliennes de *Plasmodium falciparum* (Thèse CAMARA F. 1990) ; la chloroquine garde encore son indication comme médicament de première intention.

Le Fansimef devrait donc être gardé comme médicament de réserve au Mali.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMBROISE-THOMAS P., CARNEVALE P., FELIX H. et MOUCHET J. - Le Paludisme.
Encycl. Med. Chir., (Paris, France)
Maladies Infectieuses, 8089 A¹⁰ et A²⁰, 9-1984 (26 et 17 p.) pp.7-8
2. ANDRE MAZER, SANKALE Marc
Guide de Médecine en Afrique et Océan Indien
EDICEF 1988 p.97.
3. CAMARA F.
Evolution de la chimiosensibilité des souches Maliennes de Plasmodium falciparum aux amino-4-quinoléines de 1985 à 1991.
Thèse de Médecine 1990.
4. DAFFE Mobido
Effets indésirables des antipaludiques utilisés à Bamako (à propos de 100 cas).
Thèse de Médecine Bamako 1990.
5. DOLO A.
Efficacité schizontocide d'un nouvel antipaludique : chlorhydrate d'Halofantrine.
Thèse de Doctorat en Pharmacie Bamako 1985.
6. GENTILINI M., DUFLO B.
Médecine Tropicale
Flammarion Médecine-Sciences
4^e Edition pp. 98-102-492, 1986.
7. GENTILINI Marc, DANIS Martin, MOUCHET Jean
Stratégies préventives actuelles du paludisme
Bull. Acad. Natle Med., 1990, 174, n°1, 147-160.
8. KEITA A., DOUMBO O., GUINDO M., KOITA N., DIALLO D.
Médecine Traditionnelle et Pharmacopée
Bulletin de liaison
1990 Vol. 4, N°1 (Sous presse).
9. LE BRAS J., P. RINGWALD
Situation de la chimiorésistance du Plasmodium falciparum en Afrique en 1989.
Médecine Tropicale
Revue Française de Pathologie et de la Santé Publique Tropicales)
Vol. 50-N°1 1990 Janvier-Mars pp.11-16.

10. OMS
Effets indésirables de la Mefloquine, un antipaludique sur le système nerveux central
WHO/MAL/89-1054.

11. OMS
(Recherche sur les maladies tropicales TDR)
Septième Rapport du Programme
1er janvier 1983-31 Décembre 1984.

12. PROGRESS IN RESEARCH 1989-90
Tropical diseases
Tenth Programme Report of UNDP/World Bank/WHO Special
Programme for research and Training in Tropical Diseases (TDR)
WHO, Geneva 1991.

13. SAME EKOBO A., L.K. NJIKAM, J. SOLLE, J.P. GNASSOUNOU
Etude comparative des traitements en première intention de l'accès palustre
par la Sulfadoxine-Pyriméthamine-Mefloquine (Fansimef^R) et le Bichlorhydrate de quinine.
Médecine d'Afrique Noire : 1990, 37 (8/9).

R O C H E
 Bureau Régional pour
 L'AFRIQUE
 ABIDJAN

TRAITEMENT DU PALUDISME OUI NON
 PREMIERE INTENTION
 TRAITEMENT ALTERNATIF

DOCTEUR : _____ OBSERV. No _____
 HOPITAL : _____ VILLE : _____

Date J.o :
 PATIENT : NOM _____ SEXE
 NE LE POIDS _____ Kg

ANTECEDENTS ALLERGIE AUX NEUROLOGIQUE AUTRES A
 SULFAMIDES PRECISER
 OUI NON INC OUI NON INC
COCHER LA CASE EXACTE
 PRECISER NATURE DES ANTECEDENTS
 LA DATE DE DEBUT :

<u>l'ACCES PALUSTRE est</u>	<u>Si l'accès a déjà fait l'objet d'un traitement</u>		
SIMPLE <input type="checkbox"/>	Médicament	dose	voie
COMPLIQUE <input type="checkbox"/>	Médicament	dose	voie
<u>est un NEURO-PALU :</u>	Médicament	dose	voie
OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
<u>l a été Traité :</u>	Commencé le	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	Arrêté le	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	Raison de l'abandon	<input type="checkbox"/>	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

DATE



10

31



Heures

H

8

12

16

20

24

28

32

36

40

44

48

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

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

RESUME

Notre travail a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la triple association Mefloquine-Sulfadoxine-Pyriméthamine (Fansimef^R) dans le traitement du paludisme (accès palustre sous toutes ses formes) en phase IV au Mali.

Notre travail s'est déroulé à l'Hôpital du Point-"G" (Services adultes), de Décembre 1989 à Avril 1991.

Le taux de réduction de la charge parasitaire initiale a été de 97,79% à J2 et 100% dès J3.

L'efficacité du Fansimef exprimée par chaque patient par ordre de fréquence a été satisfaite :

- . très bonne = 63%
- . bonne = 21%
- . moyenne = 13%
- . mauvaise = 3%

La tolérance du Fansimef exprimée par chaque patient a été par ordre de fréquence :

- . aucun effet secondaire = 55%
- . effets secondaires mineurs = 41%
- . effets secondaires majeurs = 4%

et par le Médecin :

- . aucun effet secondaire = 45%
- . effets secondaires mineurs = 52%
- . effets secondaires majeurs = 3%

Le taux d'acceptabilité du médicament exprimé par chaque patient ayant jugé efficace le médicament et disposé à le reprendre en cas d'un nouvel accès palustre s'élève à 63%.

Le Fansimef compte tenu de sa posologie simple, de sa double activité antiparasitaire et antipyrétique constitue un médicament à efficacité élevée sur les accès palustres francs en zone de résistance aux amino-4-quinoléines.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, 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 n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à 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 les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

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.