

Liste des abréviations

% : pourcent

< : inférieur

> : supérieur

≤ : inférieur ou égal

≥ : supérieur ou égal

°C : degré celcius

ADN : acide désoxyribonucléique

AL : Artéméther-Luméfantrine

ASAQ : Artésunate-Amodiaquine

C.T.A: combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

CDC : Center for Disease Control

CNERS : Conseil National d'Ethique et de Recherche en Santé

DHAP: Dihydroartémisinine-Pipéraquine

dl : décilitre

DSMB: Data Safety Monitoring Board

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

g :gramme

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase

H : heure

HMS : splénomégalie tropicale hyper immune

HRP2: histidine rich protein 2

IFI : immunofluorescence indirecte

IgM : immunoglobuline M

IMC : indice de masse corporelle

ITT : intention de traiter

IV : Intraveineuse

Kg : kilogramme

Mg : milligramme

MSP1 : merozoite surface protein 1

O.M.S : organisation mondiale de la santé

PCR : polymerase chain reaction

pLDH : plasmodium lactate dehydrogenase

PNLP : programme national de lutte contre le paludisme

PP: Per Protocole

PQ: Primaquine

PROMPT: Primaquine Roll Out Monitoring Pharmacovigilance Tool

PVE : paludisme viscéral évolutif

QBC : Quantitative Buffy Coat

QT-NASBA : *quantitative nucleic acid sequence-based amplification*

R.O.T: reflexes ostéo-tendineux

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquis

T.A: tension artérielle

TDR : tests de diagnostic rapide

UCAD : Université Cheikh Anta Diop de Dakar

Ul : microlitre

USA : United states of America

VIH : virus de l'immunodéficience humaine



Liste des tableaux et figures

Liste des tableaux

Tableau I: Résumé des procédures de l'étude.....	30
Tableau II: Données socio-démographiques des patients	33
Tableau III: Données biologiques des patients	34
Tableau IV: Estimation ponctuelle de la variation du taux d'hémoglobine au 3 ^{ème} jour par bras de traitement	36
Tableau V: Taux d'hémoglobine à J7 chez les sujets non déficients en G6PD	37
Tableau VI: Taux d'Hb à J7 chez les sujets déficients en G6PD	38
Tableau VII: Répartition des sujets selon la survenue de l'asthénie et des vertiges...	40
Tableau VIII : Répartition des sujets selon les troubles digestifs.....	40
Tableau IX: Répartition des sujets selon les effets secondaires cutanéomuqueux	42
Tableau X: Répartition des sujets selon la coloration sombre des urines	43

Liste des figures

Figure 1: Posologie moyenne de la primaquine administrée aux patients de l'étude ..	35
Figure 2: Différence des taux d'hémoglobine moyen à J7 entre les bras CTA et CTA+PQ.....	37
Figure 3: Variation du taux d'Hb moyen de l'enrôlement à J28	38
Figure 4: Comparaison de l'incidence cumulative de l'anémie (Hb<11g/dl) par bras de traitement Durant 28 jours de	39



Sommaire

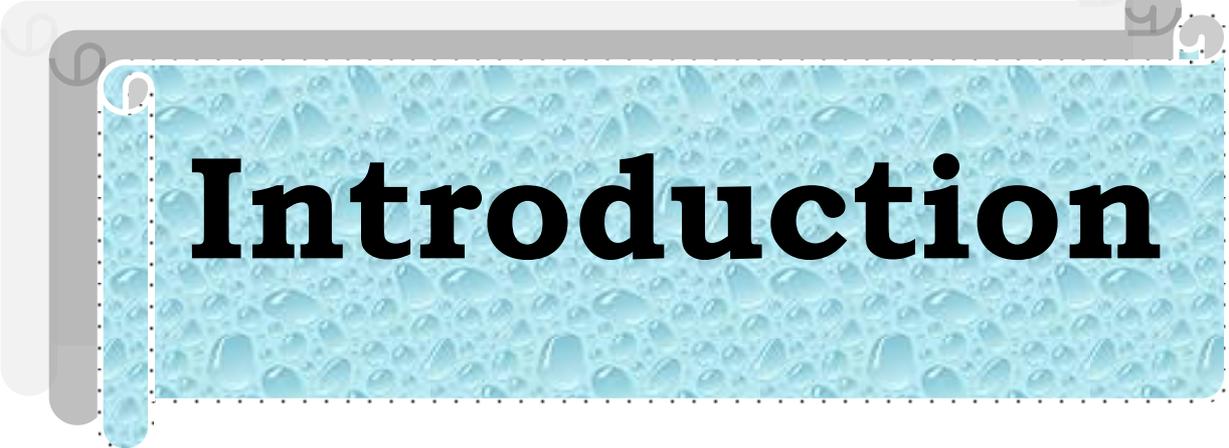
SOMMAIRE

1	Introduction	1
2	Objectifs.....	3
2.1	Objectif général :	3
2.2	Objectifs spécifiques	3
3	Rappels sur le paludisme :	4
3.1	Définition :	4
3.2	Les manifestations cliniques du paludisme :	5
3.2.1	Paludisme simple :	5
3.2.2	Formes graves du paludisme :	6
3.3	Les formes étiologiques du paludisme	11
3.3.1	Le paludisme à Plasmodium malariae	11
3.3.2	Le paludisme à Plasmodium vivax :	12
3.3.3	Le paludisme à Plasmodium ovale.....	12
3.3.4	Le paludisme à Plasmodium knowlesi :	12
3.4	Les formes du Paludisme selon le terrain :	12
3.4.1	Paludisme chez l'enfant :	12
3.4.2	Paludisme congénital :	13
3.4.3	Paludisme de la femme enceinte :	13
3.4.4	Paludisme chez le drépanocytaire :	14
3.4.5	Paludisme chez les porteurs du VIH/SIDA :	14
3.4.6	Paludisme sous chimioprophylaxie.....	15
4	Diagnostic biologique du paludisme :	16
4.1	Les méthodes directes :	16
4.1.1	La goutte épaisse :	16
4.1.2	Frottis mince :	16
4.1.3	QBC (Quantitative Buffy Coast).....	16
4.1.4	La PCR : Polymerase chain reaction.....	17
4.2	Les méthodes indirectes :	17
4.2.1	Les méthodes sérologiques :	17

4.2.2	Les tests de diagnostic rapide (TDR)	18
5	Prise en charge du paludisme	19
5.1	Les schizonticides	19
5.2	Les gamétocytocides	22
5.3	Les moyens symptomatiques et adjuvants	24
5.4	Les schémas thérapeutiques	24
5.4.1	Accès palustre simple	24
5.4.2	Les formes graves	24
6	Méthodologie	26
6.1	Cadre d'étude	26
6.2	Période d'étude	26
6.3	Schéma et population d'étude	26
6.3.1	Schéma d'étude	26
6.3.2	Critère de jugement principal	26
6.3.3	Critères secondaires de jugement	26
6.3.4	Critère d'inclusion	27
6.3.5	Critères de non inclusion	27
6.4	Collecte de données	27
6.4.1	Plan de recrutement des participants à l'étude	27
6.4.2	Traitements des participants à l'étude	28
6.4.3	Suivi des participants	28
6.4.4	Méthodes biologiques	29
6.5	Méthodes statistiques	30
6.5.1	Taille d'échantillon	30
6.5.2	Saisie, gestion et analyse des données	31
6.6	Considérations éthiques	31
6.7	Autres considérations	32
6.7.1	Suivi et gestion des événements indésirables	32
6.7.2	Comité indépendant de suivi des événements indésirables	32
7	Résultats	33

7.1	Caractéristiques	33
7.2	Administration de la primaquine.....	35
7.3	Impact du traitement sur la variation du taux d'hémoglobine à J7.....	37
7.3.1	Modification globale de l'hémoglobine à j7	37
7.3.2	Modification de l'hémoglobine à j7 chez les sujets non déficients en G6PD	37
7.3.3	Modification de l'hémoglobine à j7 chez les sujets déficients en G6PD	38
7.3.4	Evolution du taux d'hémoglobine au cours du suivi des patients.....	38
7.3.5	Fréquence de l'anémie après traitement à la primaquine.....	39
7.4	Principaux effets secondaires notés chez participants	40
8	Discussion	44
8.1	Evolution du taux d'hémoglobine au cours du suivi :.....	44
8.2	Les troubles gastro-intestinales : Douleurs abdominales, diarrhée, nausée et vomissement à la 1^{ère} heure	46
8.3	L'asthénie, les vertiges et la pâleur	46
9	Conclusion	44
10	Références bibliographiques.....	45

Annexes



Introduction

1 Introduction

Le paludisme encore appelé Malaria est la première pathologie parasitaire endémique dans les régions tropicales. En 2015 l'organisation mondiale de santé estimait à 3,2 milliards d'individus exposés à cette maladie avec 214 millions de nouveaux cas annuels. Quatre cent trente-huit mille décès (236000 – 635000) liés au paludisme ont été enregistrés dont 90% dans la région Afrique de l'OMS. Les enfants de moins de 5 ans étaient les plus touchés avec un décès toutes les 2 minutes [1].

Au cours de la même année de 2015, il a été noté 492253 cas de paludisme au Sénégal avec 526 décès dont 158 enfants [2].

De nombreuses stratégies thérapeutiques ont été adoptées au fil des ans dans le cadre de la prise en charge de cette parasitose allant de l'utilisation de la chloroquine aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine. En plus de ces traitements médicamenteux plusieurs autres mesures sont associées dans la lutte contre ce fléau entre autres la lutte anti vectorielle et la recherche vaccinale.

Après avoir atteint les objectifs de contrôle de cette endémie, l'OMS s'est fixé l'objectif d'élimination du paludisme d'où l'exploration de plusieurs pistes d'action.

Beaucoup de pays ont atteint un niveau de réduction notoire de l'incidence du paludisme. Sur le plan mondial elle est estimée jusqu'à 60% entre 2000 et 2015.

Cette situation épidémiologique incita certains pays à se fixer l'objectif d'élimination du paludisme. Le Sénégal, dans cette dynamique introduisit dans son plan d'action 2010 – 2015 les activités de pré-élimination.

Pour atteindre ces objectifs de pré-élimination et d'élimination, l'OMS recommande depuis 2012 l'adjonction d'une dose faible (**0,25mg/kg**) de Primaquine aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans la prise en charge du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*. La Primaquine est une amino-8-quinoléine connue depuis les années 1950 qui réduit la charge gamétocytaire [3].

L'utilisation de cette molécule en Afrique nécessite un approfondissement de la maîtrise de ses effets secondaires qui sont dose dépendant. Elle peut surtout provoquer

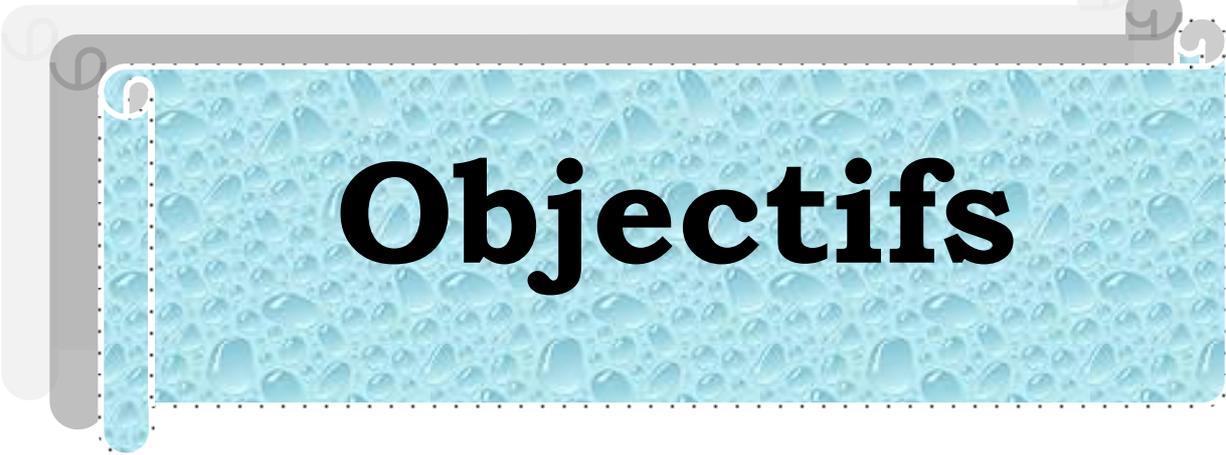
des anémies hémolytiques aiguës notamment chez les sujets déficients en G6PD. L'OMS considère que la dose unique de 15mg chez l'adulte ou de 0,25 mg par kilogramme est bien tolérée avec un risque minime. Ces recommandations reposent sur des méta-analyses réalisées avec des études de moindre envergure.

Dès lors il s'avère nécessaire de procéder à des essais avec des échantillons de plus grande taille et multicentriques pour une utilisation à grande échelle de la Primaquine dans les régions qui tendent à l'élimination du paludisme.

La prise en charge du paludisme au Sénégal, fait appel à l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine et plusieurs sont actuellement recommandées par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), comprenant les associations : Artéméther-Luméfantrine (AL), Artésunate-Amodiaquine (ASAQ), Dihydroartémisinine-Pipéraquline (DHAP).

Peu de données sont disponibles en Afrique quant à l'association d'une dose faible de Primaquine à ces combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine.

La présente étude, vise à investiguer la tolérance et le bénéfice potentiel de l'administration d'une faible dose unique de Primaquine couplée au traitement par les CTA au cours du paludisme simple à *P. falciparum*, en utilisant l'outil PROMPT qui est un outil de pharmacovigilance intitulé « *Primaquine Roll Out Monitoring Pharmacovigilance Tool* »



Objectifs

2 Objectifs

2.1 Objectif général :

Etudier la tolérance de l'addition d'une faible dose de primaquine, au traitement par les CTA au cours du paludisme simple.

2.2 Objectifs spécifiques

- Evaluer les effets secondaires de l'adjonction d'une faible dose de primaquine au traitement par les CTA habituellement utilisées au Sénégal, à travers un suivi clinique et hématologique de patients déficients et non déficients en G6PD.
- Générer des données de tolérance pouvant orienter l'introduction de la primaquine au Sénégal, en utilisant un outil standardisé de pharmacovigilance (*Primaquine Roll Out Monitoring Pharmacovigilance Tool [PROMPT]*) développé en partenariat avec le Malaria Elimination Initiative.

3 Rappels sur le paludisme :

3.1 Définition :

Le paludisme (*palus* = marais) ou malaria (= mauvais air) est une infection due à la présence et au développement dans l'organisme humain d'un parasite hématozoaire du genre *Plasmodium*. Le vecteur responsable de sa transmission est un moustique femelle appartenant genre *Anopheles*.

Cinq espèces plasmodiales sont responsables du paludisme chez l'homme :

Plasmodium malariae (Laveran, 1881)

Plasmodium vivax (Grassier et Feleti, 1890)

Plasmodium falciparum (Welch, 1897)

Plasmodium ovale (Stephens, 1922)

Plasmodium knowlesi (Knowles et Das Gupta, 1932)

Plasmodium knowlesi est une espèce simienne récemment impliquée dans le paludisme chez l'homme en Malaisie et en Thaïlande. Morphologiquement il ressemble à *Plasmodium malariae* [4].

Parmi toutes ces espèces inféodées à l'homme *Plasmodium falciparum* est la plus meurtrière responsable de plus de 90% des cas de paludisme et de mortalité en Afrique subsaharienne.

Au Sénégal le paludisme sévit en mode endémique avec une recrudescence saisonnière. Les périodes de forte transmission se situent pendant l'hivernage et en début de la saison sèche. Ces temps sont propices au développement des moustiques vecteurs. On y retrouve trois faciès épidémiologiques

Sahélien : avec une pluviométrie variant entre 100 et 200 mm par an. La prémunition contre le paludisme y est lente

Soudano-sahélien : pluviométrie variant entre 200 et 400 mm par an.

Soudano-guinéen : avec une pluviométrie allant de 400 à 1200 mm par an. La prémunition contre le paludisme est précoce dans cette zone.

Il existe des faciès secondaires liés aux activités d'urbanisation, la réalisation des barrages de retenue d'eau et la riziculture [5].

Il existe dans le monde 70 espèces anophéliennes capables de transmettre le paludisme aux humains avec une vingtaine ayant une importance majeure [6].

La population anophélienne du Sénégal est composée d'une vingtaine d'espèces dont trois assurent l'essentiel de la transmission : *Anopheles gambiae ss*, *Anopheles arabiensis* et *Anopheles funestus* [7].

3.2 Les manifestations cliniques du paludisme :

Sur le plan clinique le paludisme s'exprime sous diverses formes. Ces manifestations sont fonction du parasite en cause et de l'hôte réceptif. Globalement il existe :

Le paludisme simple : comprenant la primo-invasion et les accès de reviviscence schizogonique à fièvre périodique communs à toutes les espèces plasmodiales.

Les formes graves du paludisme : Elles sont l'apanage principalement du *Plasmodium falciparum* et secondairement *Plasmodium vivax* et *Plasmodium knowlesi*

3.2.1 Paludisme simple :

□ **Type de description : Accès palustre simple à fièvre périodique dû à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte jeune.**

L'incubation a une durée variable entre 9 à 12 jours après la pique infestante de l'anophèle.

Le début ou phase prodromique est marqué par des céphalées, anorexie, nausées, asthénie, arthralgies, herpès labial. Ces signes annonciateurs de l'accès sont identiques pour chaque malade.

La phase d'état vespérale ou nocturne survient de façon brutale. Il se déroule en trois stades stéréotypés : frissons-fièvre-sueurs.

Stade de frissons : marqué par une sensation de froid avec tremblements de tout le corps et claquement des dents, le malade réclame une couverture, La fièvre atteint 39°C, la rate augmente de volume, la TA est pincée. Ce stade dure 1 à 2 heures.

Stade de fièvre : les frissons cessent, le malade rejette les couvertures réclamées auparavant, le faciès est vultueux, les yeux brillants et le regard anxieux. La peau est sèche et brûlante, la fièvre atteint 40°C ou plus, les signes fonctionnels du début sont à leur maximum (céphalées, vomissements). Le pouls est souvent rapide, en rapport

avec la température ; parfois il est plus lent. Le volume de la rate diminue. Ce stade dure 3 à 4 heures.

Stade de sueurs profuses : A ce stade, la température s'effondre brusquement aux environs de 36,5°C. La TA remonte ; ce stade dure 2 à 4 heures. Il est parfois suivi d'une sensation d'euphorie ou de bien-être.

Au total cet accès aura duré une dizaine d'heures.

Sur le plan évolutif la guérison spontanée est possible. On assiste à une répétition des accès suivant un rythme régulier appelé fièvre tierce maligne. En 8 à 12 accès la fièvre disparaît laissant le malade amaigri, asthénique avec une anémie. À tout moment peuvent survenir des complications faisant toute la gravité du paludisme surtout à *Plasmodium falciparum*

❑ L'accès de primo-invasion :

Il s'agit de l'accès survenant chez un « sujet neuf » encore appelé non immun.

L'incubation est cliniquement silencieuse avec une durée de 7 à 21 jours.

L'invasion est marquée par une fièvre croissante puis continue ou rémittente avec plusieurs pics dans la journée. Cette fièvre est associée à un tableau d'embarras gastrique fait d'une anorexie, douleurs abdominales, nausées, parfois vomissements, diarrhées, associé à des céphalées et myalgies.

A la phase d'état l'examen retrouve

Un herpès labial fréquemment,

La rate n'est pas palpable, mais le foie est souvent augmenté de volume.

Une diminution de la diurèse

Non traitée, la guérison spontanée est possible, après une évolution de 8 à 15 jours marquée par des rémissions ; la fièvre peut également devenir intermittente, mais des complications sont à redouter pouvant engager le pronostic vital.

Correctement traitée, l'évolution est favorable rapidement en quelques jours, sauf en cas de chimiorésistance du parasite.

3.2.2 Formes graves du paludisme :[8]

3.2.2.1 Définition : selon OMS

Le paludisme grave est une maladie parasitaire des globules rouges, due à un

hématozoaire du genre *Plasmodium* transmis par l'anophèle femelle, entraînant un dysfonctionnement d'organes vitaux et la mort.

Trois espèces sont à l'origine du paludisme grave :

P. falciparum (90% des infestations en Afrique)

P. vivax

P. knowlesi

Critères OMS de paludisme grave 2015 [8]

La Présence d'un seul de ces critères, clinique ou biologique, associé à la présence de formes asexuées de *P.falciparum*, *P. knowlesi* et *P.vivax* dans le sang en zone d'endémie

Cliniques

Troubles de la conscience	Score de Glasgow modifié ≤ 11 chez le patient > 5 ans Score de Blantyre < 3 chez l'enfant ≤ 5 ans
Convulsions répétées	≥ 2 convulsions / 24 heures (malgré prescription antipyrétique)
Prostration	Faiblesse généralisée (si une personne est incapable de s'asseoir, de marcher ou de boire sans assistance)
Ictère	Clinique ou biologique (bilirubine $> 50 \mu\text{mol/L}$ ou 3mg/dl avec densité parasitaire $> 100\ 000/\text{ul}$ pour <i>P.falciparum</i> et $> 20\ 000/\text{ul}$ pur <i>P.knowlesi</i>)
Hémoglobinurie macroscopique	Urines rouges foncées ou noires ou coca cola*, À la bandelette Absence d'hématurie microscopique
Etat de choc (Collapsus circulatoire)	Temps de recoloration des ongles > 3 sec (pression sur les tissus mous avec le pouce ou extrémités froides enfants et adultes) Tension Artérielle Systolique (TAS) < 80 mm Hg chez l'adulte TAS < 70 mm Hg chez l'enfant
Œdème pulmonaire	FR > 30 cycles/min, \pm tirage sous costal et râles crépitants, confirmé par radiographie thoracique ou Saturation en O ₂ $< 92\%$
Saignement anormal	Répété ou prolongé (épistaxis, gingivorragie, sites de ponction veineuse, hématomèse, mélaena)

Critères OMS de paludisme grave 2015 [8]

La Présence d'un seul de ces critères, clinique ou biologique, associé à la présence de formes asexuées de *P.falciparum*, *P. knowlesi* et *P.vivax* dans le sang en zone d'endémie

Biologiques

Anémie palustre grave	<p>Adulte : Hb < 7 g/dl ou Hte < 20 % (femme enceinte < 8g/dl) *</p> <p>Enfant : Hb < 5 g/dl ou Hte < 15%</p> <p>Avec une densité parasitaire > 10 000 /ul)</p>
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/L (0,40g/L)
Acidose métabolique	Déficit en base > 8 mEq/L, si non disponible pH < 7,35 ou bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L, Lactate plasmatique ≥ 5 mmol/L (signes cliniques de détresse respiratoire : respiration rapide, profonde, difficultés respiratoires)
Insuffisance rénale	Créatininémie > 265 μmol/L (30 mg/L) ou Azotémie > 20 mmol/l (ou > 0,27 g/L), diurèse < 400 ml/24h chez l'adulte (< 12mL/kg/24h chez l'enfant) après réhydratation
Hyperparasitémie	<p><i>P. falciparum</i> > 4% (> 100 000 /μl) chez un sujet non immun</p> <p><i>P. knowlesi</i> > 0,8% (> 20 000/μl)</p> <p><i>P. vivax</i> avec aucun seuil de densité parasitaire</p>

3.2.2.2 Accès pernicieux palustre ou Neuropaludisme :

Il est principalement dû à *P. falciparum*. Il survient le plus souvent chez le jeune enfant de moins de 5 ans, mais il est décrit chez l'adulte non immun, récemment soumis à l'infection palustre, représentant 6 à 10% des accès à *P. falciparum*.

Le début est rarement progressif, faisant suite à un accès palustre simple non ou mal traité. Il est le plus souvent brutal, chez un enfant en pleine santé apparente : la phase d'état est alors atteinte en quelques heures et associe : fièvre, troubles neurologiques (coma d'intensité variable et/ou convulsions, troubles du tonus et des réflexes, signes méningés). L'abolition des réflexes ostéo-tendineux est considérée comme de mauvais pronostic (**signe de Le Dantec**).

Des manifestations psychiatriques peuvent être au-devant du tableau. Une anémie est toujours présente, parfois un ictère, des signes d'œdème pulmonaire, un collapsus cardio-vasculaire avec hypothermie (forme algide), des signes d'hypoglycémie, une hémorragie. Il s'agit d'une véritable urgence médicale.

Les facteurs de mauvais pronostic chez l'enfant :

- ✓ Fièvre >40°C & Pouls >200 battements/min
- ✓ Coma II et/ou Etat de mal convulsif
- ✓ Hypertonie axiale ou abolition ROT
- ✓ Anémie sévère et/ou déshydratation
- ✓ Hépatomégalie
- ✓ Hypoglycémie
- ✓ Insuffisance rénale

3.2.2.3 La fièvre bilieuse hémoglobinurique :

C'est une complication rare survenant chez les sujets vivant longtemps en zone d'endémies palustre ayant déjà plusieurs accès palustres et soumis à une prise irrégulière d'une chimioprophylaxie et/ou des traitements itératifs incomplets par la quinine. Elle est due à la survenue d'une hémolyse massive responsable d'une symptomatologie faite d'une lombalgie, une pâleur, une fièvre avec ictère, une oligurie avec urines rouge Porto.

Actuellement d'exceptionnels cas analogues ont été rapportés avec des traitements curatifs par l'**halofantrine** et la **méfloquine**. Il s'agit probablement d'un accident immuno-allergique. La parasitémie est modérée voire nulle.

Le pronostic en général est mauvais et dépend de la précocité de la prise en charge en milieu de réanimation pour une épuration extra-rénale.

3.2.2.4 Le paludisme viscéral évolutif (PVE) et la splénomégalie tropicale hyper immune (HMS) :

Le paludisme viscéral évolutif concerne plutôt l'enfant qui peine, au cours des années, à acquérir sa prémuniton. La splénomégalie en est le signe majeur associée à une hépatomégalie. Les signes généraux (fébricule intermittente, asthénie, amaigrissement...) et d'hémolyse (pâleur, ictère) sont très variables, allant d'une forme asymptomatique à une forme pouvant en imposer pour une leucémie. La densité parasitaire est en règle faible, nécessitant de répéter les gouttes épaisses.

Le paludisme viscéral évolutif est proche de la splénomégalie palustre hyper immune (classique « splénomégalie tropicale idiopathique ») qui se voit après une longue période d'exposition palustre, plutôt chez l'adolescent et l'adulte. Trois critères majeurs sont requis : splénomégalie majeure, très forte élévation des IgM et disparition progressive (en plusieurs mois) de tous les signes après traitement antipaludique. La parasitémie est en règle négative mais la sérologie (IFI) est fortement positive.

La distinction entre ces 2 profils tend à disparaître à mesure que la physiopathologie de ces formes chroniques immunoparasitaires est mieux comprise. Le traitement est le même.

Toute splénomégalie, quand elle est volumineuse, expose au risque de rupture de la rate.

3.3 Les formes étiologiques du paludisme

3.3.1 Le paludisme à *Plasmodium malariae* :

Il est surtout caractérisé par le rythme quarte des accès de fièvre périodique. En l'absence de traitement, une parasitémie érythrocytaire extrêmement basse, indétectable par les méthodes classiques peut persister des années, jusqu'à 20 ou 30 ans, et déterminer brusquement, à l'occasion d'une infection intercurrente, une fièvre

quarte.

La néphrite quartane est une atteinte glomérulaire sévère réalisant syndrome néphrotique avec œdème, hypo albuminémie et protéinurie massive. Son pronostic est réservé malgré un traitement du paludisme et de la néphropathie [9].

3.3.2 Le paludisme à *Plasmodium vivax* :

P. vivax détermine habituellement des accès fébriles sans gravité. La symptomatologie est typique, souvent moins intense que celle déterminée par *P. falciparum*, avec rarement des tableaux de fièvre rémittente. On n'observe jamais d'accès pernicieux.

Les rechutes à fièvre périodique sont fréquentes, typiques dans leur expression de fièvre tierce bénigne, et surviennent en l'absence de traitement radical, à un rythme variable selon les souches : tous les mois et demi, tous les 6 mois, ou tous les 9-10 mois. On peut les observer 2 à 4 ans après la dernière infection voire même 20 ans.

3.3.3 Le paludisme à *Plasmodium ovale*

Proche du paludisme à *P. vivax*, il en partage la bénignité. L'incubation varie de 15 jours à plusieurs mois. L'accès de primo- invasion est souvent fruste et ignoré, voire absent. Les rechutes évoluent sur un rythme de fièvre tierce bénigne.

3.3.4 Le paludisme à *Plasmodium knowlesi* :

Plasmodium knowlesi provoque une symptomatologie proche de *P. falciparum* exception faite du coma. Cette forme est caractérisée par la multiplication rapide du parasite qui se fait toutes les 24H.

P. knowlesi ressemble morphologiquement à *P. falciparum* au stade de trophozoïtes et à *P. malariae* dans sa forme mature schizontes [4,10].

3.4 Les formes du Paludisme selon le terrain :

3.4.1 Paludisme chez l'enfant :

Dans les régions où la transmission du paludisme est intense, les enfants de moins de 5 ans risquent tout particulièrement de contracter l'infection, de tomber malades et d'en mourir. Plus des deux tiers (70%) des décès dus au paludisme surviennent dans cette

tranche d'âge. Le paludisme reste la première cause de convulsion fébrile chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique noire.

3.4.2 Paludisme congénital : [11–13]

Il n'existe aucun consensus clair sur la définition du paludisme congénital.

Le paludisme congénital peut survenir quand les parasites traversent le placenta soit pendant la grossesse, soit au moment de l'accouchement.

Il est généralement défini comme la présence de formes asexuées de *Plasmodium* dans le sang périphérique au cours des sept premiers jours de la vie ou plus tard s'il n'y a aucune possibilité d'infection postnatale par les piqûres d'anophèles.

Il faut distinguer :

Le paludisme congénital infestation qui se caractérise par l'existence d'une parasitémie sans aucune manifestation clinique avec une clairance parasitaire spontanée en deux ou trois jours.

Le paludisme congénital maladie qui se caractérise par la persistance d'une parasitémie avec des manifestations cliniques. Son évolution est spontanée et souvent fatale.

3.4.3 Paludisme de la femme enceinte :

Le paludisme est beaucoup plus fréquent chez la femme enceinte, surtout pendant le troisième trimestre et à l'accouchement. Des complications aiguës et graves sont notées : mortalité fœto-maternelle, accès pernicieux palustre dans les régions d'endémie instable. En zone de paludisme stable, l'anémie chez la mère et le retard de croissance fœtale sont responsables d'un petit poids de naissance, principalement marqué chez les primipares. La fréquence de l'hypoglycémie sévère après début du traitement par la quinine favorise la libération d'insuline, l'œdème pulmonaire, et l'anémie.

La prophylaxie pendant la grossesse dans les zones d'endémie est systématique [14].

3.4.4 Paludisme chez le drépanocytaire :

Le paludisme est moins fréquent chez le drépanocytaire homozygote, mais tout accès palustre est grave ; il se comporte comme s'il se trouvait sur terrain splénectomisé ou immunodéprimé.

3.4.5 Paludisme chez les porteurs du VIH/SIDA : [15]

Les zones d'endémie du VIH et du paludisme se superposent en Afrique subsaharienne, Asie du Sud- Est, Amérique Latine et Caraïbes.

L'impact de l'infection à VIH sur l'infection palustre est modulé par le degré d'immunodépression des patients mais aussi par leur état d'immunité vis-à-vis du *Plasmodium*. L'infection à VIH augmente l'incidence des accès palustres d'autant plus que l'immunodépression est plus profonde, avec une augmentation de la gravité des accès et de la mortalité uniquement en zone de paludisme instable. Au cours des accès graves, le niveau de parasitémie n'est cependant pas plus important chez les patients infectés par le VIH que chez les patients non infectés. Au cours de la grossesse, on observe une augmentation de l'incidence des accès palustres, de la morbidité maternelle et de la morbi-mortalité foetale et néonatale. Le cotrimoxazole ou l'association sulfadoxine-pyriméthamine diminuent le risque de paludisme chez le patient VIH, notamment chez la femme enceinte. L'infection à VIH accroît le risque d'échecs thérapeutiques, surtout avec l'association sulfadoxine-pyriméthamine, échecs liés à une réinfection ou à une recrudescence parasitaire.

L'impact du paludisme sur l'infection par le VIH est moins bien établi. L'existence d'une parasitémie est associée à une majoration transitoire de la charge virale VIH, surtout lorsque le niveau de parasitémie est élevé et que le patient est fébrile. Lors de la grossesse, l'existence d'une placentite parasitaire est associée à une charge VIH plasmatique et placentaire plus importante, indépendamment du degré d'immunodépression

Eu égard à la prévalence élevée de ces deux infections, une augmentation même modérée du risque de transmission voire de progression de l'infection par le VIH a des conséquences majeures en termes de santé publique. Une prise en charge intégrée du paludisme et de l'infection VIH dans les régions où les deux infections coexistent est

fondamentale.

3.4.6 Paludisme sous chimioprophylaxie

La survenue d'un paludisme sous prophylaxie médicamenteuse est actuellement une éventualité envisageable. Cela peut être la conséquence d'une chimioprophylaxie inadaptée à la zone géographique (niveau de résistance élevée) ou, plus souvent encore, d'une chimioprophylaxie mal suivie (prise de manière irrégulière ou arrêtée trop tôt après le retour). Mais une chimioprophylaxie, même bien conduite, ne doit pas écarter le diagnostic. Le tableau clinique peut être trompeur (fièvre absente ou peu élevée) et le diagnostic biologique difficile (parasitémie très faible, morphologie parasitaire altérée).

4 Diagnostic biologique du paludisme :

4.1 Les méthodes directes :

Le diagnostic de certitude du paludisme est posé par la mise en évidence du parasite dans le sang. Cette certitude permet un traitement adapté des cas de paludisme et ainsi éviter une utilisation abusive des antipaludiques.

4.1.1 La goutte épaisse :

La goutte épaisse est la technique de référence du diagnostic du paludisme. Elle permet le dépistage d'une parasitémie moindre car les éléments du sang sont concentrés sur une surface beaucoup plus petite. C'est une excellente technique mais de réalisation délicate nécessitant une bonne expérience pour examiner la lame au microscope. La goutte épaisse détecte des parasitémies faibles de l'ordre de 10 à 20 parasites par microlitre de sang [16].

4.1.2 Frottis mince :

C'est l'étalement de sang en couche mince et régulière. Le frottis mince permet l'identification de l'espèce selon les critères morphologiques des parasites et des hématies parasitées. Il permet également de calculer la parasitémie exprimée en pourcentage d'hématies parasitées qui est très utile en cas d'infection à *P. falciparum*.

Le seuil de détection du frottis mince est de 100 parasites/ul de sang, il doit être systématiquement associé à la goutte épaisse qui détecte les parasitémie faibles.

Sa sensibilité et fiabilité dépendent directement de l'expérience du microscopiste et du niveau de parasitémie du sujet infecté. Sa réalisation rapide est un avantage certain.

4.1.3 QBC (Quantitative Buffy Coast)

Le principe de cette technique microscopique de fluorescence repose sur l'utilisation d'un fluorochrome (**l'acridine orange**) capable de se fixer sur le noyau du parasite. La recherche du plasmodium se fait dans 50 ul de sang recueilli dans un tube à hématocrite, après concentration par centrifugation et lecture au microscope à fluorescence.

Sa sensibilité serait comparable à celle de la goutte épaisse pour des parasitémie supérieures à 100/ul. Elle diminue considérablement pour les parasitémies moindres de l'ordre de 41 à 93%.

Elle ne permet ni une identification précise de l'espèce, ni une numération parasitaire.

4.1.4 La PCR : Polymerase chain reaction

C'est un processus d'amplification de l'ADN parasite utilisant des stades de dénaturation et d'amplification du matériel génétique. Son coût élevé limite sa diffusion.

L'utilisation de la sonde à ADN : Elle permet de reconnaître dans un prélèvement de sang, après marquage préalable par un radioscope ou une enzyme, les fragments du génome du parasite.

Ces méthodes permettent un diagnostic rapide.

4.2 Les méthodes indirectes :

4.2.1 Les méthodes sérologiques :

Dans le cadre du diagnostic des accès palustres aigus la sérologie a peu de place en raison de l'apparition tardive des anticorps antipalustres par rapport à l'émergence des parasites dans le sang. Le diagnostic sérologique se heurte également à des difficultés d'interprétation.

Le diagnostic immunologique est indiqué dans certaines formes cliniques telles que le paludisme viscéral évolutif et la splénomégalie palustre hyper immune au cours desquels les anticorps sont très élevés alors que les recherches parasitologiques sont souvent négatives.

Les différentes techniques utilisées sont :

- L'immunofluorescence indirecte ;
- L'immunoélectrophorèse ;
- L'immuno-enzymologie (ELISA) ;
- L'hémagglutination.

4.2.2 Les tests de diagnostic rapide (TDR)

□ Définition :

Un test de diagnostic rapide du paludisme est un dispositif d'immunochromatographie sur membrane avec migration latérale permettant de détecter des protéines spécifiques, à savoir la protéine 2 riche en histidine (HRP2), la lactate déshydrogénase parasitaire (pLDH) et l'aldolase produites au cours du cycle de développement des plasmodies chez l'hôte humain.

□ Principes :

Les TDR sont basés sur l'immunochromatographie qui permet de déceler des antigènes spécifiques du parasite dans un échantillon de sang prélevé par ponction digitale.

La goutte de sang est déposée sur une des extrémités d'une membrane de nitrocellulose fixée à un support en plastique ou en carton.

Si le sang renferme l'antigène cible, l'anticorps marqué se lie d'abord à l'antigène parasitaire et le complexe antigène-anticorps qui en résulte est capturé sur la bandelette par une bande d'anticorps fixés formant une ligne visible.

Sur la bandelette doit toujours apparaître une ligne visible appelée bande contrôle ou témoin pour la validité du TDR.

L'anticorps marqué spécifique de l'antigène cible est présent à l'extrémité de la bandelette de nitrocellulose ou dans un puits fourni avec celle-ci. L'anticorps spécifique de l'antigène cible est fixé à la bandelette sur une ligne fine (Test).

Après 10 à 15 minutes, un résultat négatif se traduit par l'apparition d'un seul trait rose (ligne contrôle) tandis qu'un résultat positif apparaît en deux traits roses (ligne de contrôle et ligne test)

Les TDR sont d'exécution et d'interprétation relativement faciles ; ils fournissent des résultats rapidement, nécessitent une formation limitée et permettent la pose d'un diagnostic de paludisme au niveau communautaire.

S'il existe des variations entre les quelques 200 produits de TDR disponibles sur le marché, les principes des tests restent similaires.

5 Prise en charge du paludisme :

Le but du traitement est de guérir le malade, prévenir les complications et au cas échéant prendre en charge ces complications. Pour cela les moyens disponibles sont :

5.1 Les schizonticides :

Il existe des schizonticides naturels composés de la quinine et de l'artémisinine et des schizonticides de synthèse comprenant les amino-4-quinoléines, les amino-alcools, les antifoliniques et les antifoliques.

▪ La quinine :

C'est la première molécule antipaludique découverte en 1820. Elle a une action rapide et brève d'où son grand intérêt dans les cas d'urgence. L'organisation mondiale de la santé préconise une posologie quotidienne de 25 mg/kg/jour de quinine base en trois perfusions intraveineuses dans du sérum glucosé 10%. En pratique elle est administrée en raison de 8mg/kg/8h.

En zone d'endémie, indemne de résistance à la quinine, une administration toutes les 12 heures est possible [17].

▪ L'artémisinine et ses dérivés :

Cette molécule est extraite d'une plante médicinale de la tradition chinoise connue sous le nom de : **Armoise douce ou Annuelle** (*Artemisia annua*).

Son activité antipalustre a été découverte depuis les années 1970. Depuis 2001 elle a été introduite en combinaison thérapeutique dans les stratégies de prise en charge du paludisme [18].

- L'artésunate :

C'est un dérivé hémisuccinate de la Dihydroartémisinine. Il est actuellement recommandé par l'OMS comme le traitement de référence dans la prise en charge du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* en utilisation intraveineuse.

Il se présente en poudre de 60 mg avec solvant pour solution injectable en IV directe avec une vitesse d'injection de 3ml par minute.

Sa posologie est de 2,4mg/kg à heure 0, heure 12, heure 24 et toutes les 24 heures. Le relais est pris par un antipaludique oral dès que possible.

Par voie orale l'artésunate se présente sous forme de comprimé de 50, 100 et 200 mg avec une posologie de 4 mg/Kg/jour.

L'artésunate est contre indiqué au premier trimestre de la grossesse [19].

- Artéméter

C'est un dérivé méthyl-éther. Il existe sous forme de comprimé dosé à 50 mg, de gélule à 40 mg et sous forme de soluté injectable en ampoules de 40 et 80 mg.

Il réduit le portage gamétocytaire. Il n'a pas d'action sur les hypnozoïtes.

Les concentrations plasmatiques maximales moyennes sont atteintes 1 à 2 h après la prise orale. La demi - vie plasmatique moyenne est de 2 à 3 h. L'activité antipaludique plasmatique est sensiblement plus élevée après une injection intramusculaire qu'après une prise par voie orale.

▪ Les amino-4-quinoléines :

- La Chloroquine :

Ce sont des molécules de synthèse les plus largement distribuées et la chloroquine représente assurément l'un des produits ayant été le plus utilisé au monde au cours de ces cinquante dernières années. La large diffusion de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine est devenue un facteur limitant son emploi.

Elle est abandonnée dans de nombreux pays notamment au Sénégal où, le taux de chloroquinorésistance dépasse le seuil toléré par l'OMS [20].

- L'Amodiaquine :

L'amodiaquine a été délaissée à cause de sa grande toxicité quand elle est utilisée en prophylaxie. Cependant, l'amodiaquine semble être un bon médicament pour traiter le paludisme en Afrique mais jamais en monothérapie. Elle est efficace sur les parasites présentant une résistance modérée à la chloroquine.

L'amodiaquine se présente sous forme de comprimés dosés à 150 et 200 mg et sous forme de suspension buvable à 5 mg d'Amodiaquine par 5 ml. La posologie curative est de 10 mg/Kg/jour pendant 3 jours.

▪ Les amino-alcools :

- La méfloquine :

C'est une molécule active sur les souches de *Plasmodium falciparum* multi-résistantes.

Elle est très proche de la quinine et possède une action schizonticide tissulaire excellente.

La posologie curative est de 25 mg/Kg en 3 prises espacées de 8 heures.

La très longue demi-vie de la méfloquine reste cependant un atout pour son utilisation en prophylaxie les zones de chloroquinorésistance.

- **L'halofantrine :**

Elle reste efficace sur les souches chloroquino-résistantes.

L'halofantrine est contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante à l'absence de données suffisantes. L'halofantrine est potentiellement mortelle et ne doit pas être administrée en cas de prolongement de l'espace QT, en cas de problèmes cardiaques connus.

▪ **Les antifoliniques :**

Ce sont des produits qui agissent sur la synthèse des acides nucléiques des plasmodies par inhibition de la dihydrofolate réductase, enzyme nécessaire à la croissance de l'hématozoaire. Même s'ils sont parfois utilisés seuls, leur efficacité modérée (voire nulle sur *P. vivax* pour les sulfamides), associée à des effets secondaires parfois graves (agranulocytose, anémie, leucopénie, épidermolyse...) et à la sélection rapide de souches résistantes font qu'ils doivent être utilisés en association.

- **Le proguanil (Paludrine ®) :**

Il est utilisé en prophylaxie seule ou en association avec la chloroquine du fait des nombreuses résistances.

- **La pyriméthamine (Daraprim ®) :**

La pyriméthamine est un schizonticide lent, le plus utilisé dans la prophylaxie antipaludique de nos jours.

▪ **Les antifoliques :**

Ils agissent en bloquant la transformation de l'acide para-amino-benzoïque (PABA) en acide folique par action sur la dihydrofolate synthétase.

On distingue les sulfamides (sulfadoxine) et les sulfones (dapsonne).

5.2 Les gamétocytocides :

Ce sont des amino-8-quinoléines. Leur mode d'action se fait par inhibition de la synthèse de l'ADN des gamétocytes sanguins, empêchant leur transformation en gamètes chez le moustique. Ils entravent ainsi le cycle sporogonique et la transmission de l'espèce plasmodiale. Cette classe de produit est la seule réellement active sur les formes hépatiques (schizontes et hypnozoïtes) et les formes sexuées du parasite.

Les principales molécules sont la Primaquine et la tafénoquine. La primaquine depuis 2012 est recommandée en dose faible en association avec les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans les programmes d'élimination du paludisme.

▪ Les Antibiotiques :

Il s'agit essentiellement des cyclines et des macrolides. Ils possèdent une faible activité schizonticides et sont généralement associés à la quinine ou aux amino-4-quinoléines selon les régions.

▪ Les associations d'antipaludiques :

Comme dans la prise en charge des affections bactériennes, l'association de plusieurs molécules antipaludiques vise à améliorer l'efficacité du traitement, dans certains cas par synergie potentialisatrice, en rendant de toute façon hautement improbable l'émergence de résistance.

- Fansidar[®]

Elle est l'association de la sulfadoxine et pyriméthamine (SP), une association à dose fixe et traitement à dose unique (Fansidar : 500mg/25 mg par comprimé) occupe une place importante dans les schémas thérapeutiques à cause de son coût très bas et de son efficacité en zone de chloroquinorésistance modérée. Elle a été utilisée pour remplacer la chloroquine comme médicament de première intention dans le traitement de l'accès palustre simple jusque récemment en 2004-2006 [21].

- Fansimef[®] :

Il associe la sulfadoxine, la pyriméthamine et la méfloquine. Utilisé en zone de poly chimiorésistance à la posologie d'un demi comprimé par 10 kg de poids.

- Maloprim[®]

L'association pyriméthamine-dapsone a été largement utilisée en prophylaxie chez les

enfants. Elle a été bien tolérée avec des effets variables à long terme [22].

- **La Savarine[®]** :

L'association chloroquine-proguanil (100 mg/200mg par comprimé, respectivement) est recommandée chez l'adulte dans les zones de chloroquinorésistance modérée. Elle est efficace et bien tolérée chez les femmes enceintes.

Elle est préconisée dans la prophylaxie des sujets non immuns, à la posologie d'un comprimé par jour.

▪ **Les nouvelles combinaisons thérapeutiques :**

Définitions :

Le traitement par combinaison d'antipaludiques consiste dans l'administration simultanée de deux schizonticides sanguins ou davantage dont les modes d'action sont indépendants et dont les cibles biochimiques intra parasitaires sont différentes.

Le traitement combiné à base d'artémisinine (CTA) est une combinaison thérapeutique d'antipaludiques dans laquelle figure un dérivé de l'artémisinine.

Il existe des combinaisons fixes dans lesquelles les principes actifs sont associés à l'intérieur d'une même forme galénique et des combinaisons libres où l'administration des médicaments se fait de façon simultanée.

Les combinaisons libres

Artésunate + Amodiaquine

Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine

Artésunate + Chloroquine

Chloroquine + sulfadoxine-pyriméthamine

Les combinaisons fixes

Artéméther + Luméfantrine

Artésunate + Amodiaquine

Dihydroartémisinine + Pipéraquline

Autres combinaisons :

Autres combinaisons

Chlorproguanil + Dapsone

Atovaquone + proguanil

Chlorproguanil + Dapsone + artésunate.

5.3 Les moyens symptomatiques et adjuvants :

Ils sont mis en place selon le tableau clinique qui se présente et sont fonction de complications éventuelles. Ce sont entre autres :

- ✓ Antipyrétiques et antalgiques ;
- ✓ Anticonvulsivants : Diazépam (0,15 mg /kg en IV)
- ✓ Solutés (sérum glucosé, macromolécules)
- ✓ Antiémétiques
- ✓ Sang iso groupe, iso rhésus : si anémie sévère
- ✓ Oxygène : en cas de coma profond
- ✓ Epuration extra rénale : en cas d'insuffisance rénale oligo-anurique prolongée et hyper azotémie

5.4 Les Indications thérapeutiques :

5.4.1 Accès palustre simple :

Les indications thérapeutiques dépendent de la résistance locale. Conformément aux directives du programme national de lutte contre le paludisme la prise en charge du paludisme au Sénégal, fait appel à l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) et plusieurs sont actuellement recommandées par ledit programme comprenant les associations :

Artéméther-Luméfantrine (AL),

Artésunate-Amodiaquine (ASAQ),

Dihydroartémisinine-Pipéraquline (DHAP).

5.4.2 Les formes graves :

La prise en charge des formes graves fait appel en premier choix à l'artésunate en intraveineuse à la posologie de 2,4 mg/kg à H0, H12, H24 puis toutes les 24h jusqu'à

la possibilité de voie orale. La quinine reste le premier choix chez la femme enceinte. Les sels de quinine sont administrés en perfusion dans du sérum glucosé 10%, à la dose de 8 mg/Kg toutes les 8 heures pendant 7 jours avec relais per os dès que possible.

L'Arthémeter en intramusculaire est aussi utilisable en pré-transfert.



Méthodologie

6 Méthodologie

6.1 Cadre d'étude :

Les investigations réalisées dans le cadre cette étude ont été menées au niveau du poste de santé de santé de Dégo (site sentinelle du PNLP). Le poste de Dégo est situé au niveau de la banlieue de Dakar, dans le district sanitaire de Pikine. Il s'agit d'une localité caractérisée par la présence de nombreux gîtes larvaires en raison de la proximité avec les Niayes de Dakar. La transmission du paludisme dans cette localité peut ainsi persister pendant près de 5 mois. Ce poste est équipé d'un laboratoire de parasitologie pour la confirmation biologique du paludisme, et d'un laboratoire de biochimie. Il existe entre autres des salles pour examen médical et observation des patients.

6.2 Période d'étude

La présente étude s'est déroulée sur deux saisons de transmission du paludisme de septembre 2014 à février 2015 et de septembre 2015 à mars 2016.

6.3 Schéma et population d'étude :

6.3.1 Schéma d'étude

La présente étude est un essai clinique randomisé, ouvert, évaluant la tolérance de l'addition d'une faible dose (**0,25 mg/kg**) de primaquine au traitement habituel du paludisme par les CTA chez les adultes souffrant d'accès palustre simple à *P. falciparum* au Sénégal. Les trois CTA les plus couramment utilisées au Sénégal ont été évaluées (**Dihydroartémisine-pipéraquine, Arthéméter-luméfantrine, Artésunate-Amodiaquine**).

6.3.2 Critère de jugement principal

Le pourcentage de variation du taux d'hémoglobine entre jour 0 et jour 7 après traitement du paludisme a été utilisé comme critère principal de jugement.

6.3.3 Critères secondaires de jugement

- Variation absolue et relative du taux d'hémoglobine entre jour 0 et jours 4, 14, 28 après traitement par CTA et primaquine chez les patients déficients et non déficients en G6PD.

- Taux moyen d'hémoglobine aux jours 4, 7, 14 et 28 après traitement pour chaque groupe ;
- Incidence des événements indésirables après traitement aux CTA et à la primaquine dans chaque groupe ;
- Prévalence de la déficience en G6PD chez les patients souffrant d'accès palustre simple à *P. falciparum*.

6.3.4 Critère d'inclusion

- Sujets adultes présentant un accès palustre simple à *P. falciparum* vus en consultation au niveau des postes de santé de Dégo.
- Infection mono-spécifique à *P. falciparum* avec une densité parasitaire allant de 1000 à 100 000 trophozoïtes / μ L.
- Absence d'une pathologie chronique connue à type de diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale ou d'affection hépatique.

6.3.5 Critères de non inclusion

- Allergie connue à l'un des médicaments de l'étude ;
- Patients présentant une anémie sévère (taux d'hémoglobine < 8 g/dl) au moment du screening ;
- Femmes enceintes ou femmes allaitantes ;

6.4 Collecte de données

6.4.1 Plan de recrutement des participants à l'étude

Après inclusion, les participants à l'étude ont été randomisés pour recevoir, soit un traitement à base de CTA plus 1 dose de primaquine ou un traitement à base de CTA seule. Une stratification a été effectuée sur le type de CTA à administrer :

Strate 1 : Artéméther-Luméfantrine (AL) ;

Strate 2 : Artésunate – Amodiaquine (ASAQ) ;

Strate 3 : Dihydroartémisine – Pipéraquine (DHAP) ;

Strate 4 : Artéméther-Luméfantrine + Primaquine (AL + PQ) ;

Strate 5 : Artésunate – Amodiaquine + Primaquine (ASAQ + PQ) ;

Strate 6 : Dihydroartémisine – Pipéraquine + Primaquine (DHAP + PQ).

Le recrutement et le suivi des participants ont été effectués au cours de la période de transmission du paludisme de septembre 2014 à février 2015.

6.4.2 Traitements des participants à l'étude

Tous les sujets inclus dans l'étude ont reçu 3 jours de traitement avec un CTA (AL ou ASAQ ou DHAP) ; les sujets des strates 4, 5 et 6 ont reçu en plus du traitement par les CTA, 1 comprimé de primaquine dosé à 15 mg ce qui correspond à la dose de 0,25mg/kg selon la recommandation de l'OMS).

Une procédure de randomisation par bloc de 18 avec stratification sur le type de CTA a été utilisée. La primaquine a été administrée en même temps que la première dose de CTA (jour 0) sous la supervision directe de l'équipe de recherche. Les patients ont ensuite été mis en observation pendant une période de 30 minutes. En cas de vomissements au cours de cette période d'observation, le traitement a été ré-administré.

6.4.3 Suivi des participants

Pour chaque patient inclus, un examen clinique a été effectué à l'inclusion ; les visites suivantes ont été programmées aux jours 4, 7, 14 et 28. Des visites additionnelles ont été effectuées chaque fois que l'état du malade en nécessitait. A chaque visite de suivi, une mesure du taux d'hémoglobine a été effectuée. Le dosage de l'hémoglobine a été fait à l'aide d'un hémoglobinomètre portatif (**Hémocue Hb 301**). Les patients ont été interrogés et examinés à la recherche d'événements indésirables. La surveillance des événements indésirables au cours de cette étude était basée essentiellement sur le protocole PROMPT (*Primaquine Roll Out Monitoring Pharmacovigilance Tool*) développé par le Malaria Elimination Initiative (Global Health Group – University of San Francisco en collaboration avec le Centre for Disease Control (CDC - Atlanta – USA). PROMPT est un outil standardisé permettant une collecte de données sur la tolérance et la toxicité hématologique de la primaquine. Cet outil comporte un formulaire de collecte de données, une fiche d'information du patient sur les risques liés à la primaquine ainsi qu'une description sommaire des signes évocateurs d'une hémolyse aigue.

Le taux d'hémoglobine a été mesuré à l'inclusion des participants (jour 0) puis aux jours 4, 7, 14 et 28 après traitement. Un dépistage de la déficience en G6PD a été effectué à l'inclusion des patients. Une goutte de sang fut prélevée sur papier filtre (Wathman 3M) et conservée en vue de la réalisation ultérieure d'une mesure de l'activité enzymatique et d'un génotypage chez les patients pour qui le test rapide s'est révélé positif. Des confettis ont également été réalisés aux jours 0, 7, 14, 28 pour la détection de gamétocytes par méthodes moléculaires (Tableau 1).

6.4.4 Méthodes biologiques

La recherche de formes sexuées et asexuées de *P. falciparum* a été effectuée par microscopie et par techniques moléculaires. Une goutte épaisse et un frottis mince sont préparés puis colorés au Giemsa. La densité parasitaire a été déterminée en comptant le nombre de trophozoïtes pour 200 leucocytes et le nombre de gamétocytes pour 500 leucocytes puis convertis en nombre de parasites / μL en assumant qu'un μL de sang renferme environ 8000 leucocytes. L'absence de parasites au niveau de 200 champs microscopiques sera considérée comme négative.

Le portage sub-microscopique de formes asexuées a été détecté par la technique de PCR nichée avec amplification du gène *mSP1* de *P. falciparum* tandis que le portage sub-microscopique de gamétocytes a été détecté par PCR quantitative en utilisant une technique QT-NASBA (*quantitative nucleic acid sequence-based amplification*) [23–25].

Tableau I: Résumé des procédures de l'étude

Activités envisagées	Période de suivi						
	J0	J1	J2	J3	J7	J14	J28
Vérification des critères d'inclusion	✓						
Consentement éclairé	✓						
Examen clinique	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Administration d'une faible dose de Primaquine	✓						
Traitement par CTA	✓	✓	✓				
Mesure du taux d'hémoglobine	✓				✓	✓	✓
Suivi des effets secondaires	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Goutte épaisse et frottis	✓				✓	✓	✓
Confettis sur papier filtre	✓				✓	✓	✓
Test de grossesse pour les femmes en âge de procréer	✓						✓
Dépistage de la déficience en G6PD	✓						

6.5 Méthodes statistiques

6.5.1 Taille d'échantillon

L'analyse primaire des résultats de l'étude était basée sur une évaluation du pourcentage de variation du taux d'hémoglobine entre jour 0 et jour 7 chez les patients présentant un accès palustre simple et traités par CTA seules ou CTA plus faible dose de primaquine. Pour cette analyse, les patients des strates 1, 2, 3 ont été regroupés et comparés aux patients des strates 4, 5 et 6. Pour détecter une différence de 10% de variation du taux d'hémoglobine entre jour 0 et jour 7 de traitement, 141 sujets étaient nécessaires au niveau du bras traité par CTA seules contre 141 au niveau du bras traité par CTA et primaquine, conférant ainsi une puissance statistique à 80% et une précision de 5%. En tenant compte de 6% de perdus de vues, 150 sujets dans chaque bras ont été requis soit une taille d'échantillon de **300 sujets adultes**. Les 150 sujets inclus ont été répartis de façon égale entre les 3 groupes de CTA à savoir **50** dans chaque strate. Ceci permît une détection de 18% de variation du niveau d'hémoglobine

entre jour 0 et jour 7 de traitement en comparant les sujets ayant reçu une CTA donnée, aux sujets ayant reçu cette CTA plus la primaquine.

6.5.2 Saisie, gestion et analyse des données

Les données ont été doublement saisies sur Access. Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel STATA. Les variables qualitatives sont décrites en termes d'effectif et de pourcentage de données renseignées. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et d'écart type pour les variables ayant une distribution normale ; autrement la médiane et l'étendue interquartile ont été utilisées. Pour l'analyse du critère de jugement principal de l'étude (pourcentage de variation du taux d'hémoglobine entre jour 0 et jour 7 après traitement du paludisme), une analyse en intention de traiter (ITT) et une analyse en per-protocole (PP) ont été effectuées. Les variations moyennes du taux d'hémoglobine de j0 à j7 ont été calculées et comparées entre les deux groupes d'étude (CTA seules versus CTA plus primaquine) et comparées en utilisant le test t de Student. Les analyses ont été ajustées sur le statut de la G6PD. Des comparaisons selon les strates ont également été effectuées.

Pour l'évaluation des autres critères de tolérance tels que l'évolution du taux d'hémoglobine de jour 0 à jour 28, des analyses similaires ont été effectuées.

La fréquence des événements indésirables ainsi que la prévalence du portage de gamétocytes ont été déterminées et comparées entre groupe de traitement en utilisant le test du Chi Carré de Pearson. Le niveau de significativité des tests utilisés a été de 0.05 en situation bilatérale.

6.6 Considérations éthiques

Le protocole d'étude ainsi que ses annexes ont été soumis à l'approbation du Conseil National d'Ethique et de Recherche en Santé (CNER) qui a émis un avis favorable. Sur le terrain, des réunions ont été organisées avec les autorités médicales des districts sanitaires de Pikine et Ndoffane afin d'expliquer tous les aspects envisagés dans le cadre de l'étude. Un consentement libre et éclairé a été requis pour chaque patient éligible, avant toute investigation sur ce dernier. Un système de référence-contre référence a été mis en place entre le poste de santé de Dégo et l'hôpital Roi Baudouin de Guédiawaye. Les patients inclus dans l'étude, pour qui l'état clinique nécessitait un transfert vers l'hôpital (soit du fait de la déficience en G6PD soit du fait d'un effet

secondaire après prise des médicaments de l'étude), ont été acheminés vers l'hôpital de référence et leur prise en charge assurée par l'étude.

6.7 Autres considérations

6.7.1 Suivi et gestion des événements indésirables

Les principaux effets secondaires liés à la prise de primaquine sont les douleurs abdominales, les éruptions cutanées et la sensation de fatigue. Les événements indésirables graves les plus fréquents après prise de primaquine, restent dominés par l'hémolyse aigue, et la méthémoglobinémie. Ces situations se traduisent par la présence d'urines de teinte sombre, une cyanose plus accentuée au niveau des lèvres ou de la langue, une fatigabilité accrue, des vertiges. Ces principaux symptômes ont été expliqués au niveau de la fiche d'information qui a été fournie au patient (voir annexes). Il a été demandé au patient de retourner à la structure sanitaire à tout moment (sans attendre les jours programmés de visite) en cas d'apparition d'un de ces symptômes. Devant la présence de signes évocateurs d'hémolyse aigue, les médecins de l'étude effectuaient systématiquement une mesure du taux d'hémoglobine à l'aide d'un hémoglobinomètre portatif. Si l'état du malade nécessite une transfusion sanguine, ce dernier était acheminé au niveau de l'hôpital Roi Baudouin de Guédiawaye.

AL, ASAQ, DHAP, constituent les molécules de première intention dans la prise en charge du paludisme simple au Sénégal. Ces médicaments sont bien tolérés et les effets secondaires liés à leur prise sont dominés par : les vertiges, les céphalées, les nausées, l'anorexie, les douleurs abdominales, le prurit.

6.7.2 Comité indépendant de suivi des événements indésirables

Un comité indépendant de surveillance des événements indésirables a été mis en place au niveau du département de parasitologie de la Faculté de Médecine de l'UCAD. Ce comité était composé d'un médecin spécialiste en hématologie, d'un médecin infectiologue, d'un médecin épidémiologiste et d'un médecin spécialiste en parasitologie. Des réunions périodiques du DSMB étaient organisées pour statuer sur les données de tolérance de l'étude. Les rapports périodiques du DSMB seront mis à la disposition du CNER.



Résultats

7 Résultats

7.1 Caractéristiques générales de la population d'étude

Panorama des patients de l'étude :

Au total un effectif de 402 sujets a été screené. Parmi ce nombre 274 répondaient aux critères d'inclusion avec 139 pour le bras des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine seules et 135 pour CTA plus primaquine.

Tableau II: Données socio-démographiques des patients

Paramètres	Global	ACT	ACT plus Primaquine
Age (année) (moyenne, Ecart type)	29,6 ± 11,5	28,3 ± 11,1	30,9 ± 11,9
18 - 25 ans (n, %)	137 (50)	76 (54,7)	61 (45,2)
26 - 35 ans (n, %)	71 (25,9)	35 (25,2)	36 (26,7)
36 - 45 ans (n, %)	33 (12,0)	15 (10,8)	18 (13,3)
45 ans et plus (n, %)	33 (12,0)	13 (9,4)	20 (14,8)
Poids (Kg) (moyenne, Ecart type)	65,3 ± 11,5	65,1 ± 11,3	65,5 ± 11,8
IMC (moyenne, Ecart type)	21,3 ± 4,2	21,2 ± 4,5	21,5 ± 4,0
Normal et obèse (n, %)	210 (76,6)	106 (76,3)	104 (77,0)
Maigre (n, %)	64 (23,4)	33 (23,7)	31 (22,9)
Homme (n, %)	202 (73,7)	102 (73,4)	100 (74,1)
Femme (n, %)	72 (26,3)	37 (26,6)	35 (25,9)

L'âge moyen de notre population d'étude était de 29,6 ans. La tranche d'âge [18 – 25] ans était la plus représentative avec 50% des inclus. Vingt-trois pourcents étaient en insuffisance pondérale. Les hommes étaient majoritaires avec un sex ratio de 2,81.

Tableau III: Données biologiques des patients

Paramètres	Global	ACT	ACT plus primaquine
Parasitémie (Médiane, Q25 - Q75)	15 611 (6685 – 31704)	15 766 (6760 - 32061)	15 180 (6680 - 31 615)
Moins de 5000 trophozoïtes/ μ l	55 (20,1)	29 (21,0)	26 (19,3)
5000 à 25 000 trophozoïtes/ μ l	126 (46,2)	63 (45,6)	63 (46,7)
Plus de 25 000 trophozoïtes/ μ l	92 (33,7)	46 (33,3)	46 (34,1)
Hémoglobine (moyenne, Ecart type)	13,4 \pm 1,9	13,5 \pm 1,8	13,4 \pm 1,9
Anémie (Hb <11g/dl) (n, %)	32 (11,7)	16 (11,5)	16 (11,9)
G6PD déficient (n, %)	54 (19,7)	24 (17,3)	30 (22,2)

A l'inclusion la parasitémie moyenne tous bras confondus était de 15611 trophozoïtes par microlitre de sang.

Le taux d'hémoglobine moyen était de 13,4 g/dl avec un écart type de \pm 1,9.

Dans la population globale 11,7% présentaient une anémie et 19,7% étaient déficients en G6PD.

7.2 Administration de la primaquine

L'essentiel des patients sous primaquine ont consommé une dose selon le poids entre 0,2 et 0,3 mg par kilogramme poids.

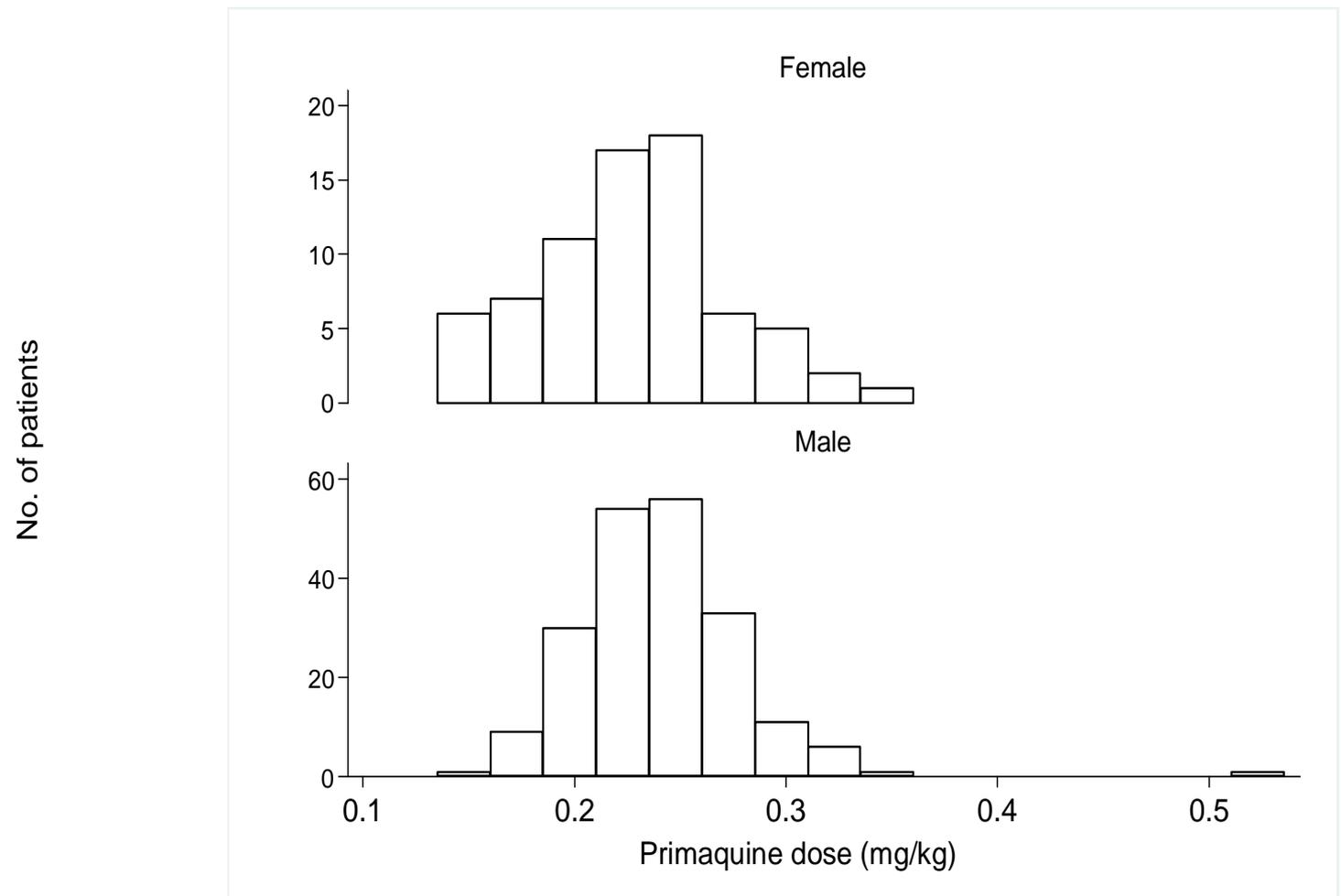


Figure 1: Posologie moyenne de la primaquine administrée aux patients de l'étude

Tableau IV: Estimation ponctuelle de la variation du taux d'hémoglobine au 3^{ème} jour par bras de traitement

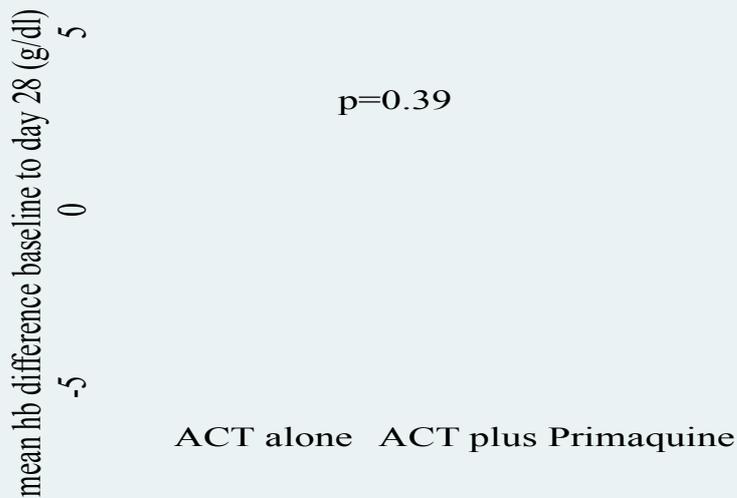
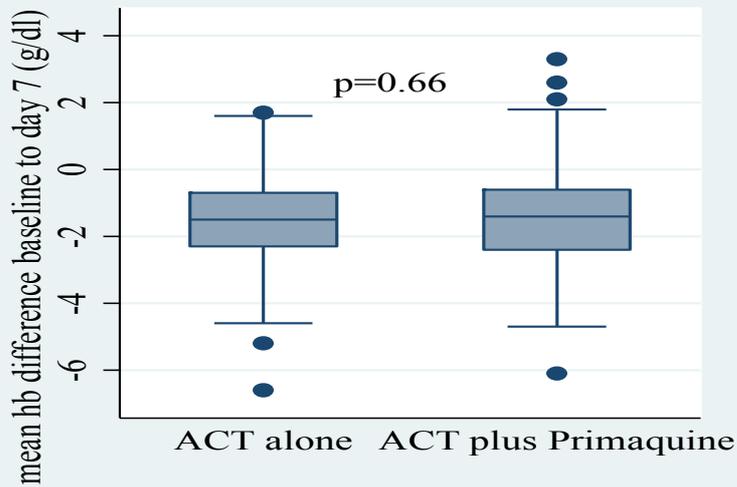
Paramètres	CTA seule (N=140)	ACT plus primaquine (N=135)	Hb différence (95%CI)	P value
Tous les participants				
Hémoglobine à J3 (moyenne, écart type)	11,95 ±1.6	12,05 ±1.8	0.09 (-0,51 ;0.31)	0,64
Anémie à J3 (Hb<11g/dl)	37 (26,4%)	37 (27,4%)	01% (-11,5 ;9,5)	0,96
Anémie sévère à J3 (Hb<8g/dl)	00	00	00	--
Sujets non déficients en G6PD				
Hémoglobine à J3 (moyenne, écart type)	11,9 ± 1.6	12,2 ±1.7	0.21 (-0,67 ;0,25)	0,37
Anémie à J3 (Hb<11g/dl)	29/116 (25%)	26/105 (24,8%)	0,2% (-11,2 ;11,6)	0,98
Anémie sévère à J3 (Hb<8g/dl)	00	00	00	--
Patients déficients en G6PD				
Hémoglobine à J3 (moyenne, écart type)	11,7 ±1,7	11,5 ±1,7	0.21 (-0,74 ;1,17)	0,65
Anémie à J3 (Hb<11g/dl)	08/24 (33,3%)	11/30 (36,7%)	4.3% (-29,9 ;21,3)	0,96
Anémie sévère à J3 (Hb<8g/dl)	00	00	00	--

Au troisième jour de traitement aucun changement significatif du taux d'hémoglobine n'a été rapporté.

7.3 Impact du traitement sur la variation du taux d'hémoglobine à J7

7.3.1 Modification globale de l'hémoglobine à j7

A j7 de suivi il n'y avait pas une différence significative du taux d'hémoglobine moyen entre ceux ayant pris CTA seule et ceux avec CTA plus primaquine (P=0,66)



s CTA et

ients en G6PD

s en G6PD

	ce Hb (CI)	P value
ACT alone	(-2,8 ; 0,13)	0,18
ACT plus Primaquine	(-2,8 ; 0,13)	0,30
	(-2,8 ; 18,0)	

Anémie sévère à J7 (Hb<8g/dl)	00	01/105	0.95%	0,29
		(0,95%)	(-2,8 ; 0,95)	

A J7 de suivi chez les sujets non déficients en G6PD :

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée quant à la survenue de l'anémie modérée ou sévère avec respectivement un p=0,30 et 0,29.

7.3.3 Modification de l'hémoglobine à j7 chez les sujets déficients en G6PD

Tableau VI: Taux d'Hb à J7 chez les sujets déficients en G6PD

Paramètres	CTA seule (N=140)	CTA plus primaquine (N=135)	Différence Hb (95%CI)	P value
Taux d'hémoglobine à J7 (moyenne, écart type)	12,1 ± 1,7	11,3 ± 1,6	0.82 (-0,06 ; 1,69)	0,07
Anémie à J7 (Hb<11g/dl)	06/24 (25%)	15/30 (50%)	-25 (-0.49 ; -0,009)	0,06
Anémie sévère à J7 (Hb<8g/dl)	00	00	00	--

La moitié des sujets ayant un déficit en G6PD et sous CTA + Primaquine ont présenté une anémie modérée mais sans un lien statistiquement significatif (P=0,06)

7.3.4 Evolution du taux d'hémoglobine au cours du suivi des patients

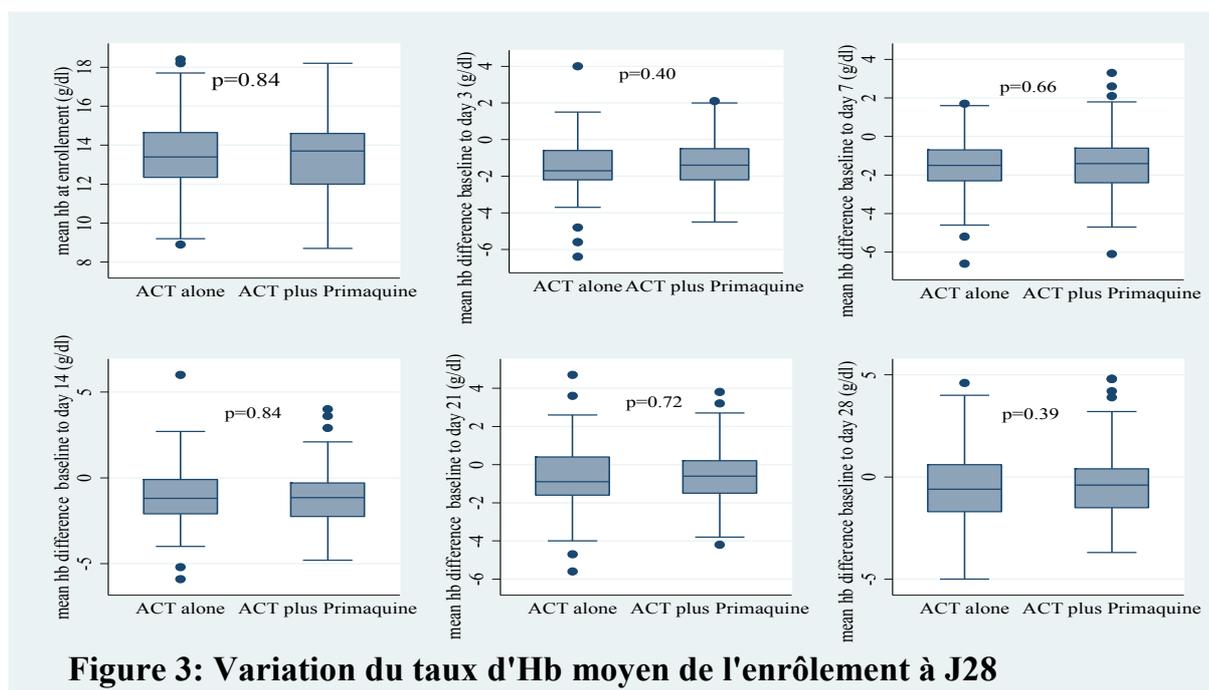


Figure 3: Variation du taux d'Hb moyen de l' enrôlement à J28

De l' enrôlement à J28 de suivi aucune différence n'a été retrouvée en rapport avec une baisse du taux d'hémoglobine moyen entre ceux traités par CTA et ceux par CTA plus primaquine. Tous les P étaient supérieurs à 0,05.

7.3.5 Fréquence de l'anémie après traitement à la primaquine

L'analyse de l'incidence cumulée de l'anémie par la méthode de Kaplan MEIR n'avait pas montré de différence significative entre les deux groupes de traitement

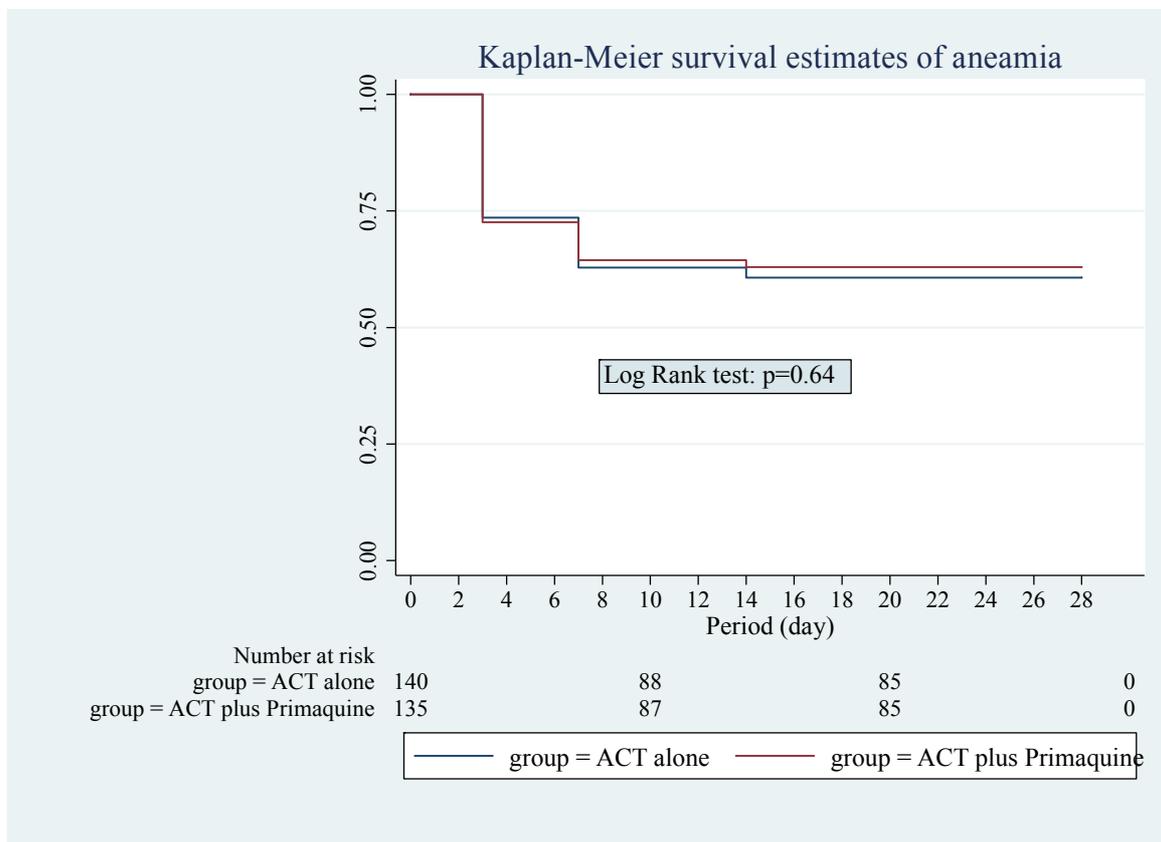


Figure 4: Comparaison de l'incidence cumulative de l'anémie (Hb<11g/dl) par bras de traitement Durant 28 jours de

7.4 Principaux effets secondaires notés chez participants

Tableau VII: Répartition des sujets selon la survenue de l'asthénie et des vertiges

	J1		J2		J3		J7		J14		J21		J28	
	CTA	CTA + PQ	ACT	CTA + PQ	ACT	CTA + PQ	ACT	CTA + PQ	ACT	CTA + PQ	ACT	CTA + PQ	ACT	CTA + PQ
Asthénie	12 (8,6)	10 (7,4)	7 (5,0)	7 (5,2)	4 (2,9)	4 (3,0)	00	2 (1,5)	00	3 (2,2)	1 (0,7)	3 (2,2)	2 (1,4)	00
p value	0,85		0,73		0,97		0,15		--		0,30		--	
Vertiges	12 (8,6)	10 (7,4)	8 (5,8)	8 (5,9)	11 (7,9)	6 (4,4)	6 (4,3)	3 (2,2)	8 (5,8)	6 (4,4)	3 (2,2)	2 (1,5)	4 (2,9)	2 (1,5)
p value	0,85		0,73		0,23		0,33		0,62		0,67		0,43	

Les cas d'asthénie et de vertiges recensés tout au long des 28 jours de suivi n'avaient pas de lien significatif avec la prise de la primaquine.

Tableau VIII ; Répartition des sujets selon les troubles digestifs

	J1		J2		J3		J7		J14		J21		J28	
	CTA	CTA + PQ	ACT	CTA +PQ	ACT	CTA +PQ	ACT	CTA +PQ	CTA	CTA +PQ	CTA	CTA +PQ	CTA	CTA +PQ
Douleur abdominale	20 (14,4)	11 (8,2)	6 (4,3)	11 (8,2)	1 (0,7)	3 (2,2)	1 (0,7)	4 (2,9)	3 (2,2)	00	00	00	00	00
p value	0,23		0,32		0,30		0,17		--		--		--	
Nausée	9 (6,5)	16 (11,9)	2 (1,4)	2 (1,5)	1 (0,7)	00	00	00	00	1 (0,7)	00	00	00	00
p value	0,29		0,73		--		--		--		--		--	
Vomissement dans les 24 H	3 (2,2)	2 (1,5)	1 (0,7)	00	00	1 (0,7)	00	00	00	00	00	00	00	00
p value	0,84		--		0,31		--		--		--		--	
Diarrhée	2 (1,4)	2 (1,5)	1 (0,7)	2 (1,5)	1 (0,7)	00	00	00	00	00	00	00	00	00
p value	0,92		0,61		--		--		--		--		--	

Les effets indésirables à type de douleur abdominale, de nausée, diarrhée et vomissement dans les premières 24 heures était plus fréquents au premier jour. Mais aucun lien n'existait entre ces signes et la prise médicamenteuse.

Tableau IX: Répartition des sujets selon les effets secondaires cutanéomuqueux

	J1		J2		J3		J7		J14		J21		J28	
	CTA	CTA + PQ	ACT	CTA + PQ	ACT	CTA + PQ	ACT	CTA + PQ	ACT	CTA + PQ	ACT	CTA + PQ	ACT	CTA + PQ
Pâleur	15 (10,8)	23 (17,0)	25 (18,0)	25 (18,5)	17 (12,2)	27 (20,0)	17 (12,2)	18 (13,3)	13 (9,4)	13 (9,6)	9 (6,5)	8 (5,9)	9 (6,5)	9 (6,7)
p value	0,31		0,91		0,08		0,80		0,94		0,85		0,95	
Prurit	1 (0,7)	00	2 (1,4)	1 (0,7)	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
p value	--		0,58		--		--		--		--		--	
Cyanose	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
p value	--		--		--		--		--		--		--	

Les manifestations cliniques cutanéomuqueuses étaient dominées par la pâleur avec 38 cas dont la fréquence a réduit au fil du suivi. Il n'existait pas de lien statistiquement significatif avec la prise de primaquine.

Tableau X: Répartition des sujets selon la coloration sombre des urines

	J1		J2		J3		J7		J14		J21		J28	
	CTA	CTA + PQ	ACT	CTA +PQ	ACT	CTA +PQ	ACT	CTA +PQ	ACT	CTA +PQ	ACT	CTA +PQ	ACT	CTA +PQ
Couleur sombre d'urine*	46 (33,1)	79 (58,5)	16 (11,5)	33 (24,4)	2 (1,4)	6 (4,4)	00	1 (0,7)	00	00	00	00	00	00
p value	0,001		0,005		0,14		--		--		--		--	
Grade 3	29 (20,9)	40 (29,6)	11 (7,9)	22 (16,3)	2 (1,4)	5 (3,7)	00	1 (0,7)	00	00	00	00	00	00
p value	0,09		0,03		0,24		--		--		--		--	
Grade 4	10 (7,2)	26 (19,3)	4 (2,9)	9 (6,7)	00	1 (0,7)	00	00	00	00	00	00	00	00
p value	0,003		0,14		--		--		--		--		--	
Grade 5	1 (0,7)	2 (1,5)	00	1 (0,7)	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
p value	0,52		--		--		--		--		--		--	
Grade 6	6 (4,3)	9 (6,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00

La coloration sombres des urines était l'effet secondaire le plus noté ayant un lien statistiquement significatif (P=0,001) et plus spécifiquement pour le grade 3 et 4.



Discussion

8 Discussion

Dans le cadre des objectifs de pré-élimination et d'éradication du paludisme l'utilisation des molécules gamétocytocides s'avère être un des moyens majeurs. En effet depuis 2012 l'organisation mondiale de la santé avait recommandé l'adjonction d'une dose faible de la primaquine en prise unique aux CTA dans les régions en phase de pré-élimination du paludisme pour réduire la charge gamétocytaire dans la population anophélienne.

La présente étude menée a permis de démontrer que l'utilisation de la primaquine associée aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine à la dose de 0,25mg/Kg chez les déficients en G6PD ou non était bien tolérée dans notre contexte africain.

8.1 Evolution du taux d'hémoglobine au cours du suivi :

L'anémie a été définie comme étant un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl chez tout patient.

Tout taux d'hémoglobine inférieur à 8g/dl a été retenu comme une anémie sévère.

Plasmodium falciparum peut infecter toutes les hématies de tout âge, avec des niveaux de parasitémie souvent excédant 50% et la probabilité d'hémolyse est très élevée avec une anémie sévère.

A l'inclusion le taux moyen de l'hémoglobine était de $13,5 \pm 1,8$ g/dl pour les patients ayant reçu des CTA seules et de $13,4 \pm 1,9$ g/dl pour ceux recevant la primaquine associée aux CTA. Il n'existait aucune différence entre les deux bras.

Au troisième jour de traitement le taux moyen d'hémoglobine a baissé d'environ 2g dans tous les bras, chez les déficients en G6PD comme chez les non déficients. Aucun cas d'anémie sévère n'a été noté. Il n'y avait pas de relation statistique entre cette baisse et la prise de primaquine et non plus avec le déficit. Par contre l'anémie modérée était plus fréquente chez les déficients en G6PD à J3 avec 33,3% et 36,7% respectivement dans les bras CTA seule et CTA+PQ que chez les non déficients avec 25% pour le bras CTA seule et 24,8% pour celui de CTA+PQ. Cette différence ne

saurait être imputable au statut de G6PD d'autant plus que même au cours du paludisme en Afrique l'anémie constatée est multifactorielle.

Au septième jour de traitement, les cas d'anémie modérée avaient dépassé le double de l'inclusion dans les deux bras CTA seule et CTA+PQ passant respectivement de 11,5% à 31% et de 11,9% à 24,8%. Malgré ces écarts il n'existe pas de lien significatif en rapport avec la prise de la primaquine ($P > 0,05$).

Un seul cas d'anémie sévère a été noté dans le bras CTA+PQ sans lien établi avec la prise médicamenteuse.

Des résultats similaires ont été obtenus par Dicko A et al au Mali où l'administration de la primaquine fut faite chez les hommes âgés de 5 à 50 ans. Durant cet essai aucune anémie statistiquement significative n'est survenue en rapport avec la prise d'une dose unique de la primaquine de 0,25 mg/Kg [26].

Dans une étude menée au Burkina Faso dans le district de Saponé la baisse du taux d'hémoglobine aux 3^{ème} et 7^{ème} jours de traitement antipalustre avec CTA et CTA+ dose unique de 0,25mg/kg de primaquine a été notée chez les enfants de 2 à 15 ans mais sans relation avec la prise ou non de la primaquine [27].

L'incidence cumulée de l'anémie par la méthode de Kaplan MEIR révèle que la baisse du taux d'hémoglobine est notée à partir du troisième jour après administration des CTA avec ou sans primaquine. Cette réduction se poursuit jusqu'au 14^{ème} jour après traitement pour ensuite se stabiliser. Durant toute cette évolution les deux bras restent superposables sans différence statistique avec un $P=0,64$. Ce résultat est conforme aux données de la littérature qui rapporte une baisse insignifiante du taux d'hémoglobine après prise d'une faible dose de primaquine au Myanmar et en Tanzanie [28,29].

Une étude randomisée en double aveugle menée en Ouganda chez des enfants de 1 à 10 ayant une fonction enzymatique G6PD normale avait mis en évidence l'innocuité de la primaquine associée à l'Artéméther + Luméfántrine avec des doses respectives de 0,1mg/kg, 0,4mg/kg et 0,75mg/kg en comparaison avec un placebo. Les baisse du taux d'hémoglobine n'avaient pas de rapport significatif avec la primaquine [30].

8.2 Les troubles gastro-intestinales : Douleurs abdominales, diarrhée, nausée et vomissement à la 1^{ère} heure [31].

La toxicité gastro-intestinale de la primaquine est dose dépendante. La tolérance de la molécule semble être meilleure après la prise de repas. Des douleurs abdominales ou crampes sont régulièrement rapportées lorsque la primaquine est prise à jeun [32,33].

Dans notre étude 31 cas (N=274) de douleurs abdominales ont été rapportés dont 14,4% des sujets traités avec CTA seule et 8,2% avec CTA+PQ. Les vomissements dans les 30 premières minutes ont concerné 5 patients au total soit 1,8% des patients. Il n'y avait pas de lien statistique significatif avec la prise de primaquine ($p>0,05$)

Une étude pilote récente menée au Swaziland pour évaluer la tolérance d'une faible dose unique de primaquine associée à l'Artéméther + Luméfantrine a noté peu d'effets secondaires gastro-intestinaux de la primaquine. Sur 102 patients seuls 11 avaient présenté des effets secondaires avec 27% de vomissement et 18% de diarrhée. Aucun vomissement dans les 30 premières minutes n'a été notée [34].

L'étude menée à Sumatra (Indonésie) entre 2008 et 2010 utilisant 0,75 mg de PQ + DHP comparé à la DHP avait retrouvé dans le premier bras au septième jour post-traitement 2,6% de douleurs abdominales ; 0,6% de vomissement et le même pourcentage de diarrhée. Aucun n'était en rapport avec l'utilisation de la primaquine avec des $P>0,05$ [35].

8.3 L'asthénie, les vertiges et la pâleur

Représentaient respectivement 16% ; 16% et 27,8% des effets secondaires à l'introduction de la primaquine. Des relations significatives n'ont pas été établies avec la primaquine. Ceci corrobore avec la plupart des études disponibles ayant évalué la tolérance de l'utilisation de la primaquine [27,28,36,37].

En effet ces signes font partie en dehors de toute prise médicamenteuse des manifestations du paludisme séparément ou regroupés.

Le seul effet secondaire ayant un lien statistiquement significatif avec la prise de la primaquine était la **couleur foncée des urines** avec $P<0,001$. Les grades concernés

sont les 3 et 4. Au total 121 patients ont présenté cet effet secondaire à j1 dont 58,5% de ceux ayant pris la CTA + primaquine.

Le grade 3 était respectivement 20,9% et 29,6% dans les bras CTA seule et CTA + PQ.

Quant au grade 4 il a concerné 7,2% dans le bras CTA et 19,3% dans celui CTA + PQ.

Cette coloration des urines disparaissait progressivement au cours du suivi. A partir du septième jour aucun cas n'était retrouvé. Elle a surtout concerné les trois premiers jours de l'administration de la primaquine. Ce résultat démontre l'importance de la surveillance de la fonction rénale et hématologique les premiers jours de la prise de primaquine.

Dans l'étude du Swaziland 36% des 11/102 patients présentant des effets secondaires étaient à type d'urine foncée [28].

Contrairement à notre étude celle de Dicko et al au Mali avait retrouvé un seul cas d'urine de couleur foncée sur 17 patients exposés à une dose unique de 0,5mg/kg sans rapport avec la prise médicamenteuse [12]. Ceci pourrait s'expliquer par la plus grande taille de notre étude.



Conclusion et Recommandations

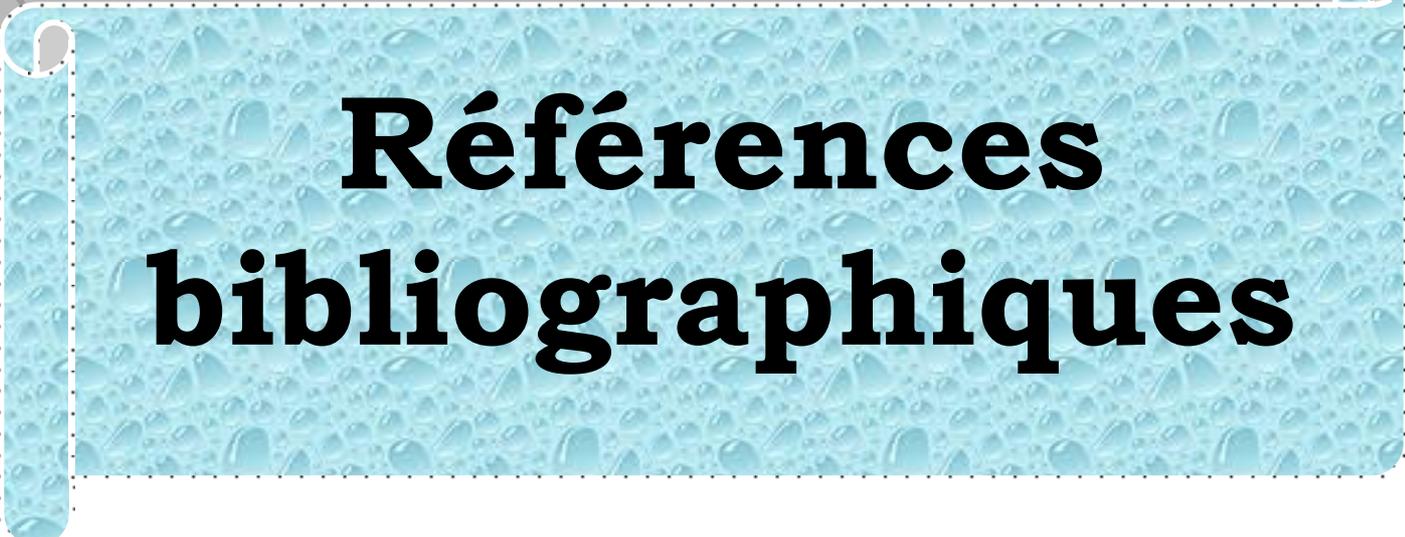
9 Conclusion

L'utilisation de la primaquine en association avec les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine est une des voies accessibles dans le cadre de l'élimination du paludisme en Afrique.

Son administration chez les déficients en G6PD provoque plus d'anémie que chez les non déficients.

La coloration foncée des urines qui est un signe de l'hémoglobinurie est un effet secondaire en lien avec cette molécule mais rapidement résolutive au cours du suivi.

Pour vulgariser l'utilisation de la primaquine en Afrique d'autres études de grandes envergures et multicentriques sont nécessaires pour cerner davantage tous les évènements indésirables qui pourraient survenir dans le cadre de son utilisation par les programmes nationaux de lutte contre le paludisme.



Références bibliographiques

10 Références

1. OMS | Rapport 2015 sur le paludisme dans le monde [Internet]. WHO. [cited 2017 Jun 12]. Available from: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/fr/>
2. Programme National de Lutte Contre le Paludisme [Internet]. [cited 2017 Jun 14]. Available from: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:MoVg_WXXtZIJ:www.sante.gouv.sn/ckfinder/userfiles/files/bulandquinze.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=sn
3. OMS | Note d'orientation sur la primaquine en dose unique comme gamétocytocide dans le paludisme à Plasmodium falciparum [Internet]. WHO. [cited 2017 Jun 12]. Available from: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/policy-brief-single-dose-primaquine-pf/fr/>
4. Singh B, Kim Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SSG, Cox-Singh J, et al. A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. *Lancet Lond Engl*. 2004 Mar 27;363(9414):1017–24.
5. PNLP_PSN_VFF_03-02-2016.pdf [Internet]. [cited 2017 Jun 12]. Available from: http://www.pnlp.sn/wp-content/uploads/2016/08/PNLP_PSN_VFF_03-02-2016.pdf
6. Kiszewski A, Mellinger A, Spielman A, Malaney P, Sachs SE, Sachs J. A global index representing the stability of malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg*. 2004 May;70(5):486–98.
7. Brasseur P, Agnamey P, Gaye O, Vaillant M, Taylor WRJ, Olliaro PL. Efficacy and safety of artesunate plus amodiaquine in routine use for the treatment of uncomplicated malaria in Casamance, southern Sénégal. *Malar J*. 2007 Nov 15;6:150.

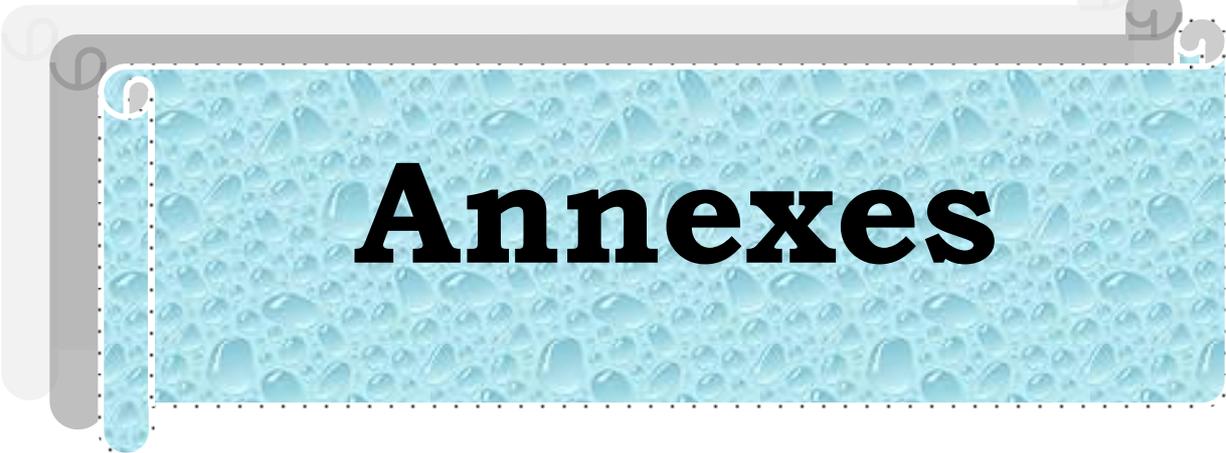
8. WHO | Guidelines for the treatment of malaria. Third edition [Internet]. WHO. [cited 2017 Jun 14]. Available from: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
9. Barsoum RS. Tropical parasitic nephropathies. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1999;14 Suppl 3:79–91.
10. Sulistyaningsih E, Fitri LE, Löscher T, Berens-Riha N. Diagnostic Difficulties with Plasmodium knowlesi Infection in Humans. *Emerg Infect Dis.* 2010 Jun;16(6):1033–4.
11. Darie H, Haba M. [Congenital malaria]. *Med Trop Rev Corps Sante Colon.* 1992 Jun;52(2):175–8.
12. Loke YW. Transmission of Parasites Across the Placenta. *Adv Parasitol.* 1982 Jan 1;21:155–228.
13. Cartographie du paludisme au Togo [Internet]. [cited 2017 Jun 14]. Available from: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:k0DrapMvFpUJ:https://malariaafrica.files.wordpress.com/2008/03/cartographie-du-paludisme-au-togo.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=sn>
14. Cot M, Deloron P. Paludisme associé à la grossesse : conséquences et perspectives d'intervention. Imbert P, editor. *Médecine Trop.* 2003;63(4/5):369–80.
15. epillytrop2016.pdf [Internet]. [cited 2017 Jun 14]. Available from: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>
16. Masson E. Diagnostic du paludisme : frottis sanguin, goutte épaisse et tests antigéniques [Internet]. EM-Consulte. [cited 2017 Jun 14]. Available from: <http://www.em-consulte.com/article/176833/article/diagnostic-du-paludisme-frottis-sanguin-goutte-epa>

17. Evaluation de la morbidité palustre et de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement des accès simples à *plasmodium falciparum* : étude menée au niveau du district sanitaire de Richard-Toll [Internet]. [cited 2017 Jun 14]. Available from: <http://www.sist.sn/gsd/collect/butravau/tmp/THM41750.html>
18. WHO_CDS_RBM_2001.33_fre.pdf [Internet]. [cited 2017 Jun 14]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67811/1/WHO_CDS_RBM_2001.33_fre.pdf
19. WHO | Guidelines for the treatment of malaria. Third edition [Internet]. WHO. [cited 2017 Jun 12]. Available from: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
20. Foley M, Tilley L. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance and prospects for new agents. *Pharmacol Ther.* 1998 Jul;79(1):55–87.
21. WHO | A strategic framework for malaria prevention and control during pregnancy in the African region (archived) [Internet]. [cited 2017 Jun 14]. Available from: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:kK28V_cIlgPEJ:www.who.int/malaria/publications/atoz/afr_mal_04_01/en/+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=sn
22. Greenwood AM, Menendez C, Alonso PL, Jaffar S, Langerock P, Lulat S, et al. Can malaria chemoprophylaxis be restricted to first pregnancies? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994 Dec;88(6):681–2.
23. Snounou G, Zhu X, Siripoon N, Jarra W, Thaithong S, Brown KN, et al. Biased distribution of *msp1* and *msp2* allelic variants in *Plasmodium falciparum* populations in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999 Aug;93(4):369–74.

24. Schneider P, Wolters L, Schoone G, Schallig H, Sillekens P, Hermsen R, et al. Real-time nucleic acid sequence-based amplification is more convenient than real-time PCR for quantification of *Plasmodium falciparum*. *J Clin Microbiol*. 2005 Jan;43(1):402–5.
25. Boom R, Sol CJ, Salimans MM, Jansen CL, Wertheim-van Dillen PM, van der Noordaa J. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J Clin Microbiol*. 1990 Mar;28(3):495–503.
26. Primaquine to reduce transmission of *Plasmodium falciparum* malaria in Mali: a single-blind, dose-ranging, adaptive randomised phase 2 trial (vol 16, pg 674, 2016) [Internet]. ResearchGate. [cited 2017 Jun 10]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/312280690_Primaquine_to_reduce_transmission_of_Plasmodium_falciparum_malaria_in_Mali_a_single-blind_dose-ranging_adaptive_randomised_phase_2_trial_vol_16_pg_674_2016
27. Gonçalves BP, Tiono AB, Ouédraogo A, Guelbéogo WM, Bradley J, Nebie I, et al. Single low dose primaquine to reduce gametocyte carriage and *Plasmodium falciparum* transmission after artemether-lumefantrine in children with asymptomatic infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Med*. 2016;14:40.
28. Bancone G, Chowwiwat N, Somsakchaicharoen R, Poodpanya L, Moo PK, Gornsawun G, et al. Single Low Dose Primaquine (0.25 mg/kg) Does Not Cause Clinically Significant Haemolysis in G6PD Deficient Subjects. *PloS One*. 2016;11(3):e0151898.
29. Mwaiswelo R, Ngasala BE, Jovel I, Gosling R, Premji Z, Poirot E, et al. Safety of a single low-dose of primaquine in addition to standard artemether-lumefantrine regimen for treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Tanzania. *Malar J*. 2016;15:316.
30. Eziefula AC, Bousema T, Yeung S, Kanya M, Owaraganise A, Gabagaya G, et al. Single dose primaquine for clearance of *Plasmodium falciparum* gametocytes

in children with uncomplicated malaria in Uganda: a randomised, controlled, double-blind, dose-ranging trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Feb;14(2):130–9.

31. GENTILINI. Médecine tropicale - 6e édition. Lavoisier; 2012. 1334 p.
32. Oliver M, Simon F, Monbrison F de, Beavogui AH, Pradines B, Ragot C, et al. Le nouvel âge de la primaquine contre le paludisme. /data/revues/0399077X/00380004/08000322/ [Internet]. 2008 May 14 [cited 2017 Jun 12]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/160978>
33. Bouchaud O. Mémento thérapeutique du paludisme en Afrique. Doin; 2008. 144 p.
34. Development of a pharmacovigilance safety monitoring tool for the rollout of single low-dose primaquine and artemether-lumefantrine to treat *Plasmodium falciparum* infections in Swaziland: a pilot study | *Malaria Journal* | Full Text [Internet]. [cited 2017 Jun 12]. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-016-1410-7>
35. Sutanto I, Suprijanto S, Kosasih A, Dahlan MS, Syafruddin D, Kusriastuti R, et al. The effect of primaquine on gametocyte development and clearance in the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria with dihydroartemisinin-piperaquine in South sumatra, Western indonesia: an open-label, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 Mar;56(5):685–93.
36. White NJ. Primaquine to prevent transmission of *falciparum* malaria. *Lancet Infect Dis*. 2013 Feb;13(2):175–81.
37. Schmidt LH, Fradkin R, Vaughan D, Rasco J. Radical Cure of Infections with *Plasmodium cynomolgi*: a Function of Total 8-Aminoquinoline Dose*. *Am J Trop Med Hyg*. 1977 Nov 1;26(6):



Annexes

Formulaire de consentement éclairé

Titre de l'étude: Etude de la tolérance de l'administration d'une faible dose de primaquine combinée au traitement par les dérivés d'artémisinine au cours du paludisme simple au Sénégal.

Je soussigné (e),

Prénom et Nom :

Adresse :

Participant / Représentant légal du participant.....

Accepte par la présente de participer à la recherche :

Etude de la tolérance de l'administration d'une faible dose de primaquine combinée au traitement par les dérivés d'artémisinine au cours du paludisme simple au Sénégal.

Conduite par le Service de Parasitologie de la faculté de Médecine de l'Université Cheikh Anta DIOP de Dakar.

J'ai bien pris connaissance de l'objectif de cette étude et les conditions de sa réalisation m'ont été clairement expliquées par le médecin investigateur.

Les données de cette étude resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes qui collaborent à la recherche, désignés par l'investigateur principal ou le Comité d'Ethique.

J'ai lu et reçu copie de ce formulaire et j'accepte d'y participer.

Fait à le / / ____/ ____/ ____

Signature du participant ou de son représentant légal :

Signature de l'investigateur ayant conduit le consentement

Lettre d'information des participants

Le service de Parasitologie de Faculté de Médecine de Dakar, dans le cadre de ses activités de recherche, envisage de mener au niveau du district sanitaire de Pikine une étude pour évaluer la tolérance de l'addition d'une faible dose de primaquine aux médicaments habituellement utilisés pour traiter le paludisme. La primaquine est un médicament qui permet de réduire la transmission de la maladie au niveau de la communauté. Si vous prenaient de la primaquine, elle ne vous guérira pas de votre épisode de paludisme actuel, mais elle vous empêchera de contaminer les personnes qui vivent dans votre entourage immédiat.

Nous avons besoin de 300 volontaires souffrant d'accès palustre et vous invitons à participer à cette étude. Parmi ces 300 volontaires, 150 recevront une combinaison à base de dérivé d'artémisinine (le traitement couramment utilisé au cours du paludisme au Sénégal) plus une faible dose de primaquine ; les 150 autres, ne recevront que la combinaison à base de dérivé d'artémisinine. La procédure d'attribution des traitements se fera par hasard. Si vous acceptez de participer à cette étude, les membres de l'équipe de recherche feront un prélèvement d'une goutte de sang pour la recherche de parasite responsable de paludisme, mais aussi pour la mesure de votre taux d'hémoglobine. Le taux d'hémoglobine permet de savoir si vous êtes anémié ou non. Les prélèvements de sang sont minimes mais peuvent entraîner une douleur au niveau de la zone de pique. La prise de combinaison à base de dérivé d'artémisinine est généralement bien tolérée mais peut entraîner quelques effets secondaires comme : les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, des éruptions cutanées. La prise de primaquine peut entraîner une sensation de fatigue, des douleurs abdominales. La dose qui sera administrée aux participants de l'étude est une dose faible. Nous pensons qu'elle est bien tolérée. Mais ce médicament peut entraîner une destruction des globules rouges surtout lorsque le sujet présente une maladie du globule appelée déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase. La destruction massive des globules rouges se traduit par certains signes comme : des urines sombres, une coloration noirâtre de la langue, une fatigabilité accrue, des vertiges. Si vous

constater ces signes après la prise de primaquine, revenez immédiatement chez le Médecin de l'étude qui prendra toutes les mesures nécessaires à votre prise en charge. Si vous participez à l'étude, le médecin de l'étude vous examinera tous les jours pendant les 3 premiers jours de l'étude ; ensuite vous serez revu par le médecin une fois par semaine pendant 1 mois.

A chaque visite, une goutte de sang sera prélevée pour voir si le paludisme a disparu de votre organisme. Les médicaments nécessaires à votre prise en charge vous seront fournis gratuitement. Si vous acceptez de participer à cette étude, nous vous poserons des questions sur votre situation sociodémographique, vos antécédents médicaux personnels et familiaux. Les informations vous concernant feront l'objet d'un traitement informatisé sans tenir compte de votre identité. Votre participation à l'étude est libre, vous pouvez si vous le souhaitez, interrompre votre participation à l'étude. Nous pourrions être amenés à diffuser les résultats de cette recherche dans le cadre de conférences internationales ou sous forme d'articles scientifiques. Dans tous les cas, il ne sera aucunement fait mention de votre identité.

Si vous consentez à participer à notre étude, je vous demanderai de signer pour moi le formulaire de consentement éclairé. Vous pouvez à tout moment contacter le Docteur Roger TINE du Service de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Dakar pour toute information complémentaire sur l'étude. Son numéro de téléphone est le suivant : 77 658 55 96 ou 33 825 19 98. Si vous avez besoin de plus d'information concernant vos droits au cours d'une étude clinique, vous pouvez contacter le Docteur Samba Cor SARR, Responsable du Comité National d'Ethique et de Recherche en Santé (CNERS) du Sénégal. Tel : +221 77 647 09 99.

CAHIER D'OBSERVATION

Identification du patient

1. ID du participant : - Initiales du patient:
3. Sexe : Masculin 4. Féminin
5. Date de Naissance : / / ou 6. Age approximatif : ans
7. Ethnie : Wolof Sérère Diola peulh Bambara Manjack
Autre (préciser) : / _____ /
8. Poids : Kg 9. Taille : cm 10. TA : mmHg
11. Adresse :
12. Téléphone :

Screening :

13. Motifs de consultation :
13.1 / _____ / 13.2 / _____ /
13.3 / _____ / 13.4 / _____ /
14. Durée d'évolution de la symptomatologie Jours
15. Allergies médicamenteuses connues :
15.1 Allergie à l'artémisinine : Oui Non Ne sait pas
15.2 Allergie à la primaquine : Oui Non Ne sait pas
16. Antécédent de paludisme dans les 15 jours : Oui Non
17. Notion de prise d'antipaludiques dans les 15 derniers jours : Oui Non
17.1 Si oui, préciser la ou les molécules / _____ /
18. Antécédent d'hémolyse dans la famille : Oui Non Ne sait pas
18.1 Si oui, l'hémolyse serait-elle d'origine :
 médicamenteuse Alimentaire Infectieuse
 Autres (préciser) / _____ / Ne sait pas
19. Existe t-il une notion de déficience en G6PD au sein de la famille ?
 Oui Non Ne sait pas.
20. Antécédents médicaux personnels :
20.1 Diabète : Oui Non 20.2 HTA : Oui Non
20.3 Antécédents de transfusion sanguine Oui Non
20.4 : Autres antécédents (préciser).....

20. Taux d'hémoglobine (Heamocue) / _____ / g/dl

21. Test de grossesse (femme en âge de procréer) : Positif Négatif

22. Microscopie :

22.1 Parasitémie : / _____ / trophozoites / μ L

22.2 Gamétocytes : Oui Non Si oui nombre : / _____ /

22.3 Espèce plasmodiale : P.f P.m P. o Infection mixte / _____ /

23. Inclusion* : Oui Non Si oui, Date d'inclusion |__|__|__|

Initiales Investigateur :

**Vérifier que le patient remplit tous les critères d'inclusion*

CAHIER D'OBSERVATION – J0

ID du patient |__|__|__|_|_|

Initiales du patient: |__|__|__|

Visite 1

Date: |__|_|_| | |__|_|_|_| | |__|_|_|_|_|
Jour mois année

Tableau Clinique à J0

Température axillaire: |__|_|_| . |__|_| °C Poul : |__|_|_|_| batt / min

TA : |__|_|_|_| mmHg

Symptômes en rapport avec le paludisme

	Oui	Non
Frissons	/__ /	/__ /
Céphalées	/__ /	/__ /
Pâleur	/__ /	/__ /
Ictère	/__ /	/__ /
Hépatomégalie	/__ /	/__ /
Splénomégalie	/__ /	/__ /
Autres	/__ /	/__ /

Si autres, préciser :

.....
.....

Données biologiques

Parasitémie : / _____ / trophozoites / μ L

Gamétocytes : Oui Non Si oui nombre : / _____ /

Papier filtre pour PCR : Oui Non

Hémoglobine J0 (Heamocue): / _____ / g/dl

Dépistage de la déficience en G6PD: Oui Non

Test G6PD utilisé: _____

Résultats du test G6PD : Normal Déficient Invalid

Administration des Traitements

Coartem	Oui / ___/				Non / ___/	
Si oui,						
	Nb de cp	Heure administration	Vomissement durant les 30 minutes		Si oui, dose de remplacement	heure d'administration de la dose de remplacement
			Oui	Non		
Dose 1						
Dose 2						

ASAQ	Oui / ___/				Non / ___/	
Si oui,						
	Nb de cp	Heure administration	Vomissement durant les 30 minutes		Si oui, dose de remplacement	heure d'administration de la dose de remplacement
			Oui	Non		
Dose 1						

DHAP	Oui / ___/				Non / ___/	
Si oui,						
	Nb de cp	Heure administration	Vomissement durant les 30 minutes		Si oui, dose de remplacement	heure d'administration de la dose de remplacement
			Oui	Non		
Dose 1						

Primaquine	Oui / ___/				Non / ___/	
Si oui,	Nb de cp	Heure administration	Vomissement dans les 30 minutes		Si oui, dose de remplacement	Heure d'administration de la dose de remplacement
			Oui	Non		
Dose unique						

Médicaments concomitants – J0 : Oui / ___ / Non / ___ / Si oui, préciser :

Nom du médicament	Dose	Unité	Nombre d'administration journalière	Voie d'administration	Date de début	Date d'arrêt	En cours	Indication
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	

Initiales Investigateur :

CAHIER D'OBSERVATION – J1

ID du patient |__|__|__|_|_|

Initiales du patient: |__|__|__|_|

Visite 2

Date: |__|_| |__|_|_| |__|_|_|_|_|
Jour mois année

Tableau clinique à J1

Température axillaire: |__|_|_|. |__|_| °C Poul : |__|_|_|_| batt / min

TA : |__|_|_| mmHg

Symptômes en rapport avec le paludisme

	Oui	Non
Frissons	_ _ /	_ _ /
Céphalées	_ _ /	_ _ /
Pâleur	_ _ /	_ _ /
Ictère	_ _ /	_ _ /
Hépatomégalie	_ _ /	_ _ /
Splénomégalie	_ _ /	_ _ /
Autres	_ _ /	_ _ /

Si autre, préciser :

.....

Parasitémie / _____ / Trophozoites / µL Gamétocytes : Oui Non
 Si oui nombre : / _____ /

Effets secondaires : OUI /___/ NON /___/

Si oui, quels sont les symptômes observés?

	Oui	Non	Si oui, quelle est l'intensité du symptôme*?		
			Légère	Modérée	Sévère
Asthénie					
Vertiges					
Douleurs abdominales					
Nausées					
Vomissements					
Diarrhée					
Anémie ou pâleur des muqueuses					
Eruptions cutanées					
Cyanose					
Autres symptômes (préciser)					
Urines sombres					
Si Oui Grade** / _____ /					

*Léger: le symptôme n'entraîne une limitation des activités usuelles. Modérée: le symptôme entraîne une réduction de l'activité physique usuelle. Sévère: les conditions cliniques du patients requièrent une consultation médicale ou une hospitalisation.

**Selon la gradation de Hillman (voir SOP)

Traitement

Coartem	Oui / ___/				Non / ___/	
Si oui,						
	Nb de cp	Heure administration	Vomissement durant les 30 minutes		Si oui, dose de remplacement	heure d'administration de la dose de remplacement
			Oui	Non		
Dose 3						
Dose 4						

ASAQ	Oui / ___/				Non / ___/	
Si oui,						
	Nb de cp	Heure administration	Vomissement durant les 30 minutes		Si oui, dose de remplacement	heure d'administration de la dose de remplacement
			Oui	Non		
Dose 2						

DHAP	Oui / ___/				Non / ___/	
Si oui,						
	Nb de cp	Heure administration	Vomissement durant les 30 minutes		Si oui, dose de remplacement	heure d'administration de la dose de remplacement
			Oui	Non		
Dose 2						

Médicaments concomitants – J1 Oui / ___/ Non / ___/ Si oui préciser :

Nom du médicament	Dose	Unité	Nombre d'administrati on journalière	Voie d'administration	Date de début	Date d'arrêt	En cours	Indication
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	

Initiales Investigateur :

CAHIER D'OBSERVATION – J2

ID du patient [][][][]-[][]

Initiales du patient: [][][]

Visite 3

Date: [][] / [][] / [][][][]
Jour mois année

Tableau clinique à J2

Température axillaire: [][] . [][] °C Poul : [][][][] batt / min

TA: [][][][] / [][] mmHg

Symptômes en rapport avec le paludisme

	Oui	Non
Frissons	/ [][] /	/ [][] /
Céphalées	/ [][] /	/ [][] /
Pâleur	/ [][] /	/ [][] /
Ictère	/ [][] /	/ [][] /
Hépatomégalie	/ [][] /	/ [][] /
Splénomégalie	/ [][] /	/ [][] /
Autres	/ [][] /	/ [][] /

Si autre, préciser :

.....

Parasitémie / _____ / Trophozoites / μ L Gamétocytes : Oui Non

Si oui nombre : / _____ /

Effets secondaires : OUI / [][] / NON / [][] /

Si oui, quels sont les symptômes observés?

	Oui	Non	Si oui, quelle est l'intensité du symptôme*?		
			Légère	Modérée	Sévère
Asthénie					
Vertiges					
Douleurs abdominales					
Nausées					
Vomissements					
Diarrhée					
Anémie ou pâleur des muqueuses					
Eruptions cutanées					
Cyanose					
Autres symptômes (préciser)					
Urines sombres					
Si Oui Grade** / _____ /					

*Léger: le symptôme n'entraîne une limitation des activités usuelles. Modérée: le symptôme entraîne une réduction de l'activité physique usuelle. Sévère: les conditions cliniques du patients requièrent une consultation médicale ou une hospitalisation.

**Selon la gradation de Hillman (voir SOP)

Traitement

Coartem		Oui / ___/			Non / ___/	
Si oui,						
	Nb de cp	Heure administration	Vomissement durant les 30 minutes		Si oui, dose de remplacement	heure d'administration de la dose de remplacement
			Oui	Non		
Dose 5						
Dose 6						

ASAQ		Oui / ___/			Non / ___/	
Si oui,						
	Nb de cp	Heure administration	Vomissement durant les 30 minutes		Si oui, dose de remplacement	heure d'administration de la dose de remplacement
			Oui	Non		
Dose 3						

DHAP		Oui / ___/			Non / ___/	
Si oui,						
	Nb de cp	Heure d'administration	Vomissement durant les 30 minutes		Si oui, dose de remplacement	heure d'administration de la dose de remplacement
			Oui	Non		
Dose 3						

Médicaments concomitants – J2: Oui / ___ / Non / ___ / Si oui préciser :

Nom du médicament	Dose	Unité	Nombre d'administration journalière	Voie d'administration	Date de début	Date d'arrêt	En cours	Indication
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	

Initiales Investigateur :

CAHIER D'OBSERVATION – J3

ID du patient |__|__|__|_|_|

Initiales du patient: |__|__|__|_|

Visite 4

Date: |__|_| |__|_|_| |__|_|_|_|
Jour mois année

Tableau clinique à J3

Température axillaire: |__|_|_|. |__|_| °C Poul : |__|_|_|_| batt / min

TA : |__|_|_|_|_| mmHg

Symptômes en rapport avec le paludisme

	Oui	Non
Frissons	_ _ /	_ _ /
Céphalées	_ _ /	_ _ /
Pâleur	_ _ /	_ _ /
Ictère	_ _ /	_ _ /
Hépatomégalie	_ _ /	_ _ /
Splénomégalie	_ _ /	_ _ /
Autres	_ _ /	_ _ /

Si autres, préciser :

.....

Parasitémie / _____ / Trophozoites / μ L Gamétocytes : Oui Non

Si oui nombre : / _____ /

Taux d'hémoglobine (**Heamocue**) / _____ / g /dl

Effets secondaires OUI NON

Si oui, quels sont les symptômes observés?

	Oui	Non	Si oui, quelle est l'intensité du symptôme*?		
			Légère	Modérée	Sévère
Asthénie					
Vertiges					
Douleurs abdominales					
Nausées					
Vomissements					
Diarrhée					
Anémie ou pâleur des muqueuses					
Eruptions cutanées					
Cyanose					
Autres symptômes (préciser)					
Urines sombres					
Si Oui Grade** / _____ /					

*Léger: le symptôme n'entraîne une limitation des activités usuelles. Modérée: le symptôme entraîne une réduction de l'activité physique usuelle. Sévère: les conditions cliniques du patients requièrent une consultation médicale ou une hospitalisation.

**Selon la gradation de Hillman (voir SOP)

Médicaments concomitants à J3 Oui / ___ / Non / ___ / Si oui préciser :

Nom du médicament	Dose	Unité	Nombre d'administrati on journalière	Voie d'administration	Date de début	Date d'arrêt	En cours	Indication
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	

Initiales Investigateur :

CAHIER D'OBSERVATION – J7

ID du patient |__|__|__|_|_|

Initiales du patient: |__|__|__|

Visite 5

Date: |__|_|_| |__|_|_| |__|_|_|_|_|
Jour mois année

Tableau Clinique à J7

Température axillaire: |__|_|_|. |__|_| °C Poul : |__|_|_|_| batt / min

TA : |__|_|_|_|_| mmHg

Symptomes en rapport avec le paludisme

	Oui	Non
Frissons	_ _ /	_ _ /
Céphalées	_ _ /	_ _ /
Pâleur	_ _ /	_ _ /
Ictère	_ _ /	_ _ /
Hépatomégalie	_ _ /	_ _ /
Splénomégalie	_ _ /	_ _ /
Autres	_ _ /	_ _ /

Si autre, préciser :

Données biologiques

Parasitémie / _____ / Trophozoites / μ L Gamétocytes : Oui Non

Si oui nombre : / _____ /

Taux d'hémoglobine (**Heamocue**) / _____ / g /dl

Papier filtre pour PCR : Oui Non

Effets secondaires OUI NON

Si oui, quels sont les symptômes observés?

	Oui	Non	Si oui, quelle est l'intensité du symptôme*?		
			Légère	Modérée	Sévère
Asthénie					
Vertiges					
Douleurs abdominales					
Nausées					
Vomissements					
Diarrhée					
Anémie ou pâleur des muqueuses					
Eruptions cutanées					
Cyanose					
Autres symptômes (préciser)					
Urines sombres					
Si Oui Grade** / _____ /					

*Léger: le symptôme n'entraîne une limitation des activités usuelles. Modérée: le symptôme entraîne une réduction de l'activité physique usuelle. Sévère: les conditions cliniques du patients requièrent une consultation médicale ou une hospitalisation.

**Selon la gradation de Hillman (voir SOP)

Médicaments concomitants à J7 Oui / ___ / Non / ___ / Si oui préciser :

Nom du médicament	Dose	Unité	Nombre d'administrati on journalière	Voie d'administration	Date de début	Date d'arrêt	En cours	Indication
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	

Initiales Investigateur :

CAHIER D'OBSERVATION – J14

ID du patient |__|__|__|_|_|

Initiales du patient: |__|__|__|

Visite 6

Date: |__|_|_| | |__|_|_| | |__|_|_|_|_|
Jour mois année

Tableau Clinique à J14

Température axillaire: |__|_|_|. |__|_| °C Poul : |__|_|_|_| batt / min

TA : |__|_|_|_|_| mmHg

Symptômes en rapport avec le paludisme

	Oui	Non
Frissons	_ _ /	_ _ /
Céphalées	_ _ /	_ _ /
Pâleur	_ _ /	_ _ /
Ictère	_ _ /	_ _ /
Hépatomégalie	_ _ /	_ _ /
Splénomégalie	_ _ /	_ _ /
Autres	_ _ /	_ _ /

Si autre, préciser :

.....

Données biologiques

Parasitémie : / _____ / Trophozoites / µL Gamétocytes : Oui Non

Si oui nombre : / _____ /

Taux d'hémoglobine (**Heamocue**) / _____ / g /dl

Papier filtre pour PCR : Oui Non

Effets secondaires OUI NON

Si oui, quels sont les symptômes observés?

	Oui	Non	Si oui, quelle est l'intensité du symptôme*?		
			Légère	Modérée	Sévère
Asthénie					
Vertiges					
Douleurs abdominales					
Nausées					
Vomissements					
Diarrhée					
Anémie ou pâleur des muqueuses					
Eruptions cutanées					
Cyanose					
Autres symptômes (préciser)					
Urines sombres					
Si Oui Grade** / _____ /					

*Léger: le symptôme n'entraîne une limitation des activités usuelles. Modérée: le symptôme entraîne une réduction de l'activité physique usuelle. Sévère: les conditions cliniques du patients requièrent une consultation médicale ou une hospitalisation.

**Selon la gradation de Hillman (voir SOP)

Médicaments concomitants à J14 Oui / ___ / Non / ___ / Si oui préciser :

Nom du médicament	Dose	Unité	Nombre d'administrati on journalière	Voie d'administration	Date de début	Date d'arrêt	En cours	Indication
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	

Initiales Investigateur :

CAHIER D'OBSERVATION – J21

ID du patient |__|__|__|_|-|__|

Initiales du patient: |__|__|__|

Visite 7

Date: |__|_| |__|_|_| |__|_|_|_|_|
Jour mois année

Tableau Clinique à J21

Température axillaire: |__|_|_|. |__|_| °C Poul : |__|_|_|_| batt / min

TA : |__|_|_|_|_| mmHg

Symptômes en rapport avec le paludisme

	Oui	Non
Frissons	_ _ /	_ _ /
Céphalées	_ _ /	_ _ /
Pâleur	_ _ /	_ _ /
Ictère	_ _ /	_ _ /
Hépatomégalie	_ _ /	_ _ /
Splénomégalie	_ _ /	_ _ /
Autres	_ _ /	_ _ /

Si autre, préciser :

.....

Données biologiques

Parasitémie : / _____ / Trophozoites / μ L Gamétocytes : Oui Non

Si oui nombre : / _____ /

Taux d'hémoglobine (**Heamocue**) / _____ / g /dl

Papier filtre pour PCR : Oui Non

Effets secondaires OUI NON

Si oui, quels sont les symptômes observés?

	Oui	Non	Si oui, quelle est l'intensité du symptôme*?		
			Légère	Modérée	Sévère
Asthénie					
Vertiges					
Douleurs abdominales					
Nausées					
Vomissements					
Diarrhée					
Anémie ou pâleur des muqueuses					
Eruptions cutanées					
Cyanose					
Autres symptômes (préciser)					
Urines sombres					
Si Oui Grade** / _____ /					

*Léger: le symptôme n'entraîne une limitation des activités usuelles. Modérée: le symptôme entraîne une réduction de l'activité physique usuelle. Sévère: les conditions cliniques du patients requièrent une consultation médicale ou une hospitalisation.

**Selon la gradation de Hillman (voir SOP)

Médicaments concomitants à J21 Oui / ___ / Non / ___ / Si oui préciser :

Nom du médicament	Dose	Unité	Nombre d'administrati on journalière	Voie d'administration	Date de début	Date d'arrêt	En cours	Indication
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	

Initiales Investigateur :

Médicaments concomitants à J28 Oui / ___/ Non / ___/ Si oui préciser :

Nom du médicament	Dose	Unité	Nombre d'administrati on journalière	Voie d'administration	Date de début	Date d'arrêt	En cours	Indication
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	

Initiales Investigateur :

Médicaments concomitants à J35 Oui / ___/ Non / ___/ Si oui préciser :

Nom du médicament	Dose	Unité	Nombre d'administrati on journalière	Voie d'administration	Date de début	Date d'arrêt	En cours	Indication
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	

Initiales Investigateur :

CAHIER D'OBSERVATION – J42

ID du patient |__|__|__|_|_|

Initiales du patient: |__|__|__|

Visite 10

Date: |__|_|_| | |__|_|_| | |__|_|_|_|
Jour mois année

Tableau Clinique à J42

Température axillaire: |__|_|. |__|_| °C Poul : |__|_|_|_| batt / min

TA : |__|_|_|_|_| mmHg

Symptômes en rapport avec le paludisme

	Oui	Non
Frissons	_ _ /	_ _ /
Céphalées	_ _ /	_ _ /
Pâleur	_ _ /	_ _ /
Ictère	_ _ /	_ _ /
Hépatomégalie	_ _ /	_ _ /
Splénomégalie	_ _ /	_ _ /
Autres	_ _ /	_ _ /

Si autre, préciser :

.....

.....

Données biologiques

Parasitémie / _____ / Trophozoites / µL Gamétocytes : Oui

Non Si oui nombre : / _____ /

Taux d'hémoglobine (**Heamocue**) / _____ / g /dl

Papier filtre pour PCR : Oui Non

Effets secondaires OUI NON

Si oui, quels sont les symptômes observés?

	Oui	Non	Si oui, quelle est l'intensité du symptôme*?		
			Légère	Modérée	Sévère
Asthénie					
Vertiges					
Douleurs abdominales					
Nausées					
Vomissements					
Diarrhée					
Anémie ou pâleur des muqueuses					
Eruptions cutanées					
Cyanose					
Autres symptômes (préciser)					
Urines sombres					
Si Oui Grade** / _____ /					

*Léger: le symptôme n'entraîne une limitation des activités usuelles. Modérée: le symptôme entraîne une réduction de l'activité physique usuelle. Sévère: les conditions cliniques du patients requièrent une consultation médicale ou une hospitalisation.

**Selon la gradation de Hillman (voir SOP)

Médicaments concomitants à J42 Oui / ___ / Non / ___ / Si oui préciser :

Nom du médicament	Dose	Unité	Nombre d'administrati on journalière	Voie d'administration	Date de début	Date d'arrêt	En cours	Indication
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> mcg <input type="checkbox"/> goutte <input type="checkbox"/> cp /gélules <input type="checkbox"/> Ne sait pas Autre: _____		<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Autre: _____ <input type="checkbox"/> Ne sait pas	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	

Initiales Investigateur :

CAHIER D'OBSERVATION – VISITE DE FIN DE SUIVI

ID du patient _ _ _ _ - _	Initiales du patient: _ _ _ _
----------------------------	--------------------------------

Date: |_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_|_|
Jour mois année

Le sujet a t-il terminé l'étude: Oui / ___ / Non / ___ /

Si oui, date de fin d'étude |_|_|_|_|_|

Si non, indiquer la date de dernière visite : |_|_|_|_|_|

Si non, donner le motif d'interruption de suivi du patient: / ___ / (1, 2, 3, 4)

1= *Perdue de vue*

2= *Retrait de consentement*

3= *Effet secondaire grave*

4= *Autre motif (préciser) / _____ /*

Commentaires de l'investigateur

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Initiales Investigateur :

Signature de l'investigateur