

MINISTRE DE L'EDUCATION

UNIVERSITE DE BAMAKO

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi

Année : 2003 - 2004

N° 57

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET  
D'ODONTO - STOMATOLOGIE

TITRE DE LA THESE :

**COMBINAISON**

**SULFADOXINE/PYRIMETHAMINE + QUININE**

**DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME**

**SIMPLE A *PLASMODIUM FALCIPARUM***

**SELINGUE (PREFECTURE DE YANFOLILA)**

Présentée et soutenue publiquement le / /2004  
Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de  
l'Université de Bamako, Mali

Par :

Mr Issa MALET

Pour obtenir le Grade de **DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(Diplôme d'ETAT)

**JURY :**

**Président :**

**Membre :**

**Membre :**

**Co-directeur :**

**Directeur :**

Pr. Amdou Diallo

D. Amagana Dolo

Dr. Oumar Thiero

Dr. Sacko Massamhou

Pr. Sidi Yaya Simaga

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**  
**ANNEE UNIVERSITAIRE 2003 - 2004**

**ADMINISTRATION**

DOYEN MOUSSA TRAORE - PROFESSEUR  
1<sup>ER</sup> ASSESSEUR MASSA SANOGO - MAITRE DE CONFERENCES  
2<sup>EME</sup> ASSESSEUR GANGALY DIALLO - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE  
SECRETAIRE PRINCIPAL: YENIMEGUE ALBERT DEMBELE - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE  
AGENT COMPTABLE: MADAME FATOUMATA TALL - CONTROLEUR DES FINANCES

**LES PROFESSEURS HONORAIRES**

Mr Alou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phthisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE**

**D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES**

**1. PROFESSEURS**

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie. Chef de D.E.R.
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.

**2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

**3. MAITRES DE CONFERENCES**

Mme SY Aïda SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique

**4. MAITRES ASSISTANTS**

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Issa DIARRA	Gynéco-obstétrique

## 5. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Mamadou L. DIOMBANA  
Mr Sékou SIDIBE  
Mr Abdoulaye DIALLO  
Mr Tiéman COULIBALY  
Mme TRAORE J. THOMAS  
Mr Nouhoum ONGOIBA  
Mr Zanafon OUATTARA  
Mr Zimogo Zié SANOGO  
Mr Adama SANGARE  
Mr Youssouf COULIBALY  
Mr Samba Karim TIMBO  
Mme TOGOLA Fanta KONIPO  
Mr Sanoussi BAMANI  
Mr Doulaye SACKO  
Mr Ibrahim ALWATA  
Mr Lamine TRAORE  
Mr Mady MAKALOU  
Mr Aly TEMBELY  
Mr Niani MOUNKORO  
Mr Djénéba DOUMBIA  
Mr Tiemoko D. COULIBALY  
Mr Souleymane TOGORA  
Mr Mohamed KEITA

Stomatologie  
Orthopédie. Traumatologie  
Anesthésie - Réanimation  
Orthopédie Traumatologie  
Ophtalmologie  
Anatomie & Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Orthopédie - Traumatologie  
Anesthésie - Réanimation  
ORL  
ORL  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Orthopédie - Traumatologie  
Ophtalmologie  
Orthopédie/Traumatologie  
Urologie  
Gynécologie/Obstétrique  
Anesthésie/Réanimation  
Odontologie  
Odontologie  
ORL

## D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

### 1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO  
Mr Bréhima KOUMARE  
Mr Siné BAYO  
Mr Yéya T. TOURE  
Mr Amadou DIALLO  
Mr Moussa HARAMA  
Mr Ogobara DOUMBO

Chimie Générale & Minérale  
Bactériologie-Virologie  
Anatomie-Pathologie-Histoembryologie  
Biologie  
Biologie  
Chimie Organique  
Parasitologie - Mycologie **Chef de D.E.R.**

### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE  
Mr Anatole TOUNKARA  
Mr Amadou TOURE  
Mr. Flabou Bougoudogo

Chimie Organique  
Immunologie  
Histoembryologie  
Bactériologie-Virologie

### 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bakary M. CISSE  
Mr Abdourahamane S. MAIGA  
Mr Adama DIARRA  
Mr Mamadou KONE  
Mr. Massa SANOGO

Biochimie  
Parasitologie  
Physiologie  
Physiologie  
Chimie Analytique

### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE  
Mr Sékou F.M. TRAORE  
Mr Abdoulaye DABO  
Mr Abdourahamane TOUNKARA  
Mr Ibrahim I. MAIGA  
Mr Moussa Issa DIARRA  
Mr Amagana DOLO  
Mr Kaourou DOUCOURE  
Mr Bouréma KOURIBA  
Mr Souleymane DIALLO  
Mr Cheik Bougadari TRAORE

Biologie  
Entomologie médicale  
Malacologie, Biologie Animale  
Biochimie  
Bactériologie - Virologie  
Biophysique  
Parasitologie  
Biologie  
Immunologie  
Bactériologie-Virologie  
Anatomie-Pathologie

## 5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY  
Mr Mahamadou A. THERA

Hématologie  
Parasitologie

## D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

### 1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY  
Mr Mamadou K. TOURE  
Mr Mahamane MAIGA  
Mr Baba KOUMARE  
Mr Moussa TRAORE  
Mr Issa TRAORE  
Mr Mamadou M. KEITA  
Mr Hamar A. TRAORE  
Mr Dapa Aly DIALLO  
Mr Moussa Y. MAIGA

Médecine Interne  
Cardiologie  
Néphrologie  
Psychiatrie, Chef de DER  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Médecine Interne  
Hématologie  
Gastro-entérologie – Hépatologie

### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE  
Mr Bah KEITA  
Mr Boubacar DIALLO  
Mr Somita KEITA  
Mr Abdel Kader TRAORE  
Mr Siaka SIDIBE

Pédiatrie  
Pneumo-Phtisiologie  
Cardiologie  
Dermato-Leprologie  
Médecine Interne  
Radiologie

### 3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mamadou DEMBELE  
Mr Mamady KANE  
Mme Tatiana KEITA  
Mr Diankiné KAYENTAO †  
Mme TRAORE Mariam SYLLA  
Mr Adama D. KEITA  
Mme SIDIBE Assa TRAORE  
Mme Habibatou DIAWARA

Médecine Interne  
Radiologie  
Pédiatrie  
Pneumo-Phtisiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Endocrinologie  
Dermatologie

### 4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Bou DIAKITE  
Mr Bougouzié SANOGO  
Mr Saharé FONGORO  
Mr Bakoroba COULIBALY  
Mr Kassoum SANOGO  
Mr Seydou DIAKITE  
Mr Mahamadou B. CISSE  
Mr Arouna TOGORA  
Mme DIARRA Assétou SOUCKO  
Mr Boubacar TOGO  
Mr Mahamadou B. TOURE  
Mr Idrissa A. CISSE  
Mr Mamadou B. DIARRA  
Mr Anselme KONATE  
Mr Moussa T. DIARRA  
Mr Souleymane DIALLO  
Mr Souleymane COULIBALY  
Mr Daouda K. MINTA  
Mr Soungalo DAO

Psychiatrie  
Gastro-entérologie  
Néphrologie  
Psychiatrie  
Cardiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Médecine Interne  
Pédiatrie  
Radiologie  
Dermatologie  
Cardiologie  
Hépatogastro-entérologie  
Hépatogastro-entérologie  
Pneumologie  
Psychologie  
Maladies Infectieuses  
Maladies Infectieuses

### 5. ASSISTANT

Mr Cheick Oumar GUINTO

Neurologie

## D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

### 1. PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE  
Mr Gaoussou KANOUTE

Toxicologie  
Chimie analytique

### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Arouna KEITA †  
Mr Ousmane DOUMBIA

Matière Médicale  
Pharmacie Chimique

### 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum HAIDARA  
Mr Elimane MARIKO

Législation  
Pharmacologie, **Chef de D.E.R.**

### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Benoît KOUMARE  
Mr Drissa DIALLO  
Mr Alou KEITA  
Mr Ababacar I. MAIGA  
Mr Yaya KANE

Chimie Analytique  
Matières Médicales  
Galénique  
Toxicologie  
Galénique

## D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

### 1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA

Santé Publique, **Chef de D.E.R.**

### 2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAIGA

Santé Publique

### 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sanoussi KONATE

Santé Publique

### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE  
Mr Adama DIAWARA  
Mr Hamadoun SANGHO  
Mr Massambou SACKO  
Mr Alassane A. DICKO

Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique

## **CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES**

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Saïikou SANOGO	Physique
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Arouna COULIBALY	Mathématiques
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie Médicale
Mr Yaya COULIBALY	Législation
Mme Rokia SANOGO	Pharmacognosie
Mr Boubacar TRAORE	Pharmacognosie
Mr Saïbou MAIGA	Législation
Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire
Mr Samba DIOP	Anthropologie Médicale
Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
Mr Oumar THIÉRO	Biostatistique
Mr Mangara M. BAGAYOGO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Guimogo DOLO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Abdoulaye TOURE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Djibril SANGARE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Mouctar DIALLO	Biologie Parasitologie

## **ENSEIGNANTS EN MISSION**

Pr. Doudou BA	Bromatologie
Pr. Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Pr. Eric PICHARD	Pathologie Infectieuse
Pr. Mounirou CISSE	Hydrologie
Pr. Amadou Papa DIOP	Biochimie

# DEDICACES

## **DEDICACES**

☛ Ce travail a été réalisé grâce au financement de la Coopération Technique Belge (CTB)

A la mémoire de mon père FEU Ibrahim Malet (paix à son âme)

A la mémoire de ma grande mère FEUE *Njélé Sanogo* (paix à son âme)

A ma chère maman Djénéba Coumaré

☛ Puisse ce travail vous donner un début de satisfaction .

☛ A mon oncle : Moussa Coumaré

merci pour tes conseils

A mes frères: Mamadou Malet , Feu Adama Malet (paix à son âme), Aboubacar Malet, Abdoul Karim Malet ,Oumar Malet

A mes sœurs : Djénébou Malet , Fanta Malet, Aminata Malet dite Baro

A mon cousin : Sidy Diallo

Je vous dis courage et détermination et vous souhaite beaucoup de succès dans vos entreprises

**A ma chère et fidèle amie : Dr DIALLO DINDING**

Merci pour la joie que tu m'a donnée et que tu continues à me donner

☛ A mes amis : Dr Koné Dramane, Ouattara Moussa , Coulibaly Mamba , Sanou Daouda , Tolo Assad, Abdoul Karim Koumaré, sans oublier les autres.

Merci infiniment .



***SINCERES  
REMERCIEMENTS***

**A ALLAH le tout puissant et son prophète MOHAMED**

*(paix et salut sur lui)*

A toute la famille : Malet à Sogoniko , Diallo à Kalabancoro

A mes beaux frères : colonel N'Falé Tangara et Amadou Konaté

A mes chers neveux et nièces : Ibrahima Malet, Djénéba Malet, Djénéba Togola,  
Alima Tangara sans oublier les autres

A mes chères belles sœurs : Fadima , Fanta, Kandia et Awa Diallo (Bebe)

A mes frères et amis : Seydou Kanté ,Ibrahim Togola, Moussa Sangaré , Modibo  
Keita

A tous mes enseignants depuis le primaire

**A tout le personnel du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) :**

Dr Sacko Massambou, , Dr Traoré Sitan, Dr Diabaté Mamadou ,Mme Ballo Oumou  
Diabaté,

Mr Dembélé Tiécoura, Mme Coulibaly Mariam.K. Cissé, Mme Koné Ramatou Sidibe,  
Mme Diallo Yacine Diakité

A Mr Mamadou Konotio, Daouda Kanté et Sambaly Dansogo.

Ce travail a été réalisé en partie grâce à vous , merci infiniment

**A tout le personnel de la Coopération Technique Belge (CTB)**

particulièrement à **Dr Willy Janssen** :

Merci pour tout ce que vous avez fait pour la réalisation de ce travail.

**A tout le personnel du SIS (Système d'Information Sanitaire) de la DNS**

Dr Etienne Dembélé, Mr Kalilou Doumbia, Mr Oumar Guindo , Mme Dabo Adam  
Sangaré

**A tous les notables de Selingué**

**A tous les parents et accompagnants**

**A tous les patients ayant participé à l'étude**

**A tout le personnel du CSREF de Selingué , des CSCOM de Binko, de Kangaré**

Dr Mamoutou Diabaté (médecin chef), Dr Allassane Haidara (médecin chef adjoint),  
Dr Youssouf Dembélé , Majors : Pierre coulibaly et Bagayogo, les infirmiers chef de  
poste médical : Amadou Yalcouyé (de Binko) Seybou Diabate (de Kangaré), Mr Sidy  
Diop (Technicien de Laboratoire),  
chauffeurs : Mrs Moriba Kante et Brehima Traore, Matrones : Soumba Diarra et  
Bintou Koita

Je vous remercie infiniment. Ce travail est aussi le votre

**A tout le personnel du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires  
(DEAP)**

Dr Amagana Dolo , Mlle Dinkorma Inna Ouloguem . Merci de votre collaboration

**A tous mes amis et camarades de promotion de la Faculté de Médecine de  
Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie**

Drs : Sidibe Koumba , Fane Seydou, Tolo Daouda, Ibrahim Dembele, Cheick Sangare ,  
sans oublier les autres

**A tous mes amis et camarades de promotion du PNLP :**

Dr Amadou Boubou Kouyate, Mlles : Denise Dansoko et Oumou Dilly Saade,  
Mrs : Mamadou Sissoko, Ibrahim Koné, Eric Sablikou, William

Je vous dis courage , et vous souhaite Bonne chance.

## AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et juge

**Docteur Amagana Dolo**

Maître assistant de parasitologie

Chercheur au Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires du Mali

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Cher Maître, nous avons apprécié votre rigueur dans la recherche scientifique, et votre dévouement dans le travail.

Trouvez ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

A notre maître et juge

**Dr Oumar Thiero**

Assistant au D.E.R de Santé Publique chargé de cours de biostatistique , de

bioinformatique et administrateur du réseau informatique et Internet à la Faculté de médecine de pharmacie et d'odonto-stomatologie du Mali

Chercheur au MRTC

C'est un honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury de thèse malgré vos immenses occupations. Votre rigueur dans le travail, vos qualités professionnelles et humaines font de vous un maître estimé et admiré de tous.

Veillez cher maître trouver ici l'expression de notre profond respect.

**A notre Maître et co-directeur**

***Docteur Sacko Massambou***

**Assistant de recherche au D.E.R. Santé Publique**

**Coordinateur national du PNL**

Cher maître, nous vous remercions de la confiance que vous avez placée en nous pour faire ce travail. Cher maître, votre simplicité et votre compétence sont des atouts qui nous ont fasciné et dont nous avons bénéficié au cours de notre formation.

Cher maître, croyez ici à notre profonde gratitude et de nos sincères reconnaissances.

**A notre maître et directeur de thèse**

***Professeur Sidi Yaya Simaga***

**Chef du département D.E.R. Santé Publique**

**Chevalier de l'Ordre du mérite de la Santé**

Cher Maître, vous nous avez fait honneur en acceptant la direction de ce travail si modeste.

Nous avons vite apprécié vos immenses qualités humaines et scientifiques. Vous avez cultivé en nous la persévérance et l'amour du travail bien fait. Vous avez toujours fait de notre formation votre principale préoccupation.

Soyez assuré, Cher Maître de notre sincère admiration et de notre gratitude.

**A notre Maître Président du jury**

***Professeur Amadou Diallo***

**Professeur de Biologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie.**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Cher Maître, nous avons apprécié votre rigueur dans la recherche scientifique, et votre dévouement dans le travail.

Trouvez ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

## **SIGLES**

**C.N.A.M:** ..... Centre national de Lutte contre la Maladie

**C.R.E.D.O.S:** ..... Centre de Recherche et de Documentation pour la Survie  
de l'enfant

**E.T.P :** ..... Echec Thérapeutique Précoce

**E.T.T :** ..... Echec Thérapeutique Tardif

**R.C.A :** ..... Réponse Clinique Adéquate

**Groupe A :** ..... malades ayant reçu la combinaison  
Sulfadoxine/Pyrimethamine +Quinine

**Groupe B :** ..... malades ayant reçu la sulfadoxine/pyrimethamine seule

**D. E.A.P:** ..... Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires

**M.R.T.C:**..... Centre de Recherche en Maladie Tropicale

**RBM/FRP :**..... Roll Back Malaria/Faire Reculer le Paludisme

**PRODESS :**..... Programme de Développement Socio-Sanitaire

## **TABLE DES MATIERES :**

« Dédicaces	
»	
Introduction .....	1-5
Objectifs .....	6-7
Généralités sur le paludisme .....	8-23
»	
» Méthodologie .....	24-35
»	
Résultats .....	36-47
Discussion des résultats.....	48-51
Conclusion et recommandations .....	52-54
Bibliographie.....	55-56
Annexe.....	
»	
»	

# **INTRODUCTION**



## I- INTRODUCTION

Provoqué par des parasites microscopiques, les *Plasmodiums*, le paludisme est transmis par la piqûre de certains moustiques, les anophèles. Quatre espèces de parasite sont responsables de cette infection dont deux sont prévalentes: le *Plasmodium falciparum* seul responsable de la lourde mortalité imputable au parasite, particulièrement en Afrique, continent le plus touché et le *Plasmodium vivax* qui co-existe avec le précédent dans le monde (1); les deux autres étant: le *Plasmodium malariae* et le *Plasmodium ovale*.

De nos jours 500 millions de cas cliniques sont observés de par le monde chaque année avec près de 3 millions de décès. Quatre vingt dix pour cent (90%) de ces méfaits sont recensés en Afrique. Les couches cibles de la maladie sont les enfants âgés de 0-5 ans, les femmes enceintes, les sujets neufs, les personnes âgées, et les personnes infectées par le VIH qui en raison de leur faible état immunitaire sont plus exposés aux formes graves de la maladie et à la mortalité par paludisme. En effet, selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en Afrique le paludisme tue un enfant toutes les 30 secondes.

Ces manifestations cliniques sont très diverses en fonction de l'espèce (3), dans le cas des infections à *Plasmodium falciparum*, la maladie débute par une fièvre 8 à 30 jours après l'infection qui peut s'accompagner de maux de tête, de douleur musculaire, d'un affaiblissement, de vomissement, de diarrhée, de toux. A ce stade (3), si un traitement efficace n'est pas institué la maladie peut causer une anémie sévère, des lésions organiques, des convulsions, le coma et voire la mort.

Ces symptômes comprennent (1): des accès de fièvre d'évolution particulière ainsi qu'une augmentation du volume de la rate et divers autres troubles. Mais surtout, le paludisme peut se compliquer rapidement d'atteintes cérébrales entraînant coma mortel, en particulier chez les jeunes enfants vivant en zone d'endémie ou encore chez les expatriés ou chez les touristes.

D'où l'importance d'une prise en charge précoce et adéquate dans les stratégies de lutte contre le paludisme

Au Mali la lutte contre le paludisme se fait à travers une structure spécialisée, le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), mis en place 1993.

Ce programme s'exécute dans le cadre global de la lutte contre la maladie qui est une composante essentielle du PRODESS (Programme de Développement Socio-Sanitaire) et du cadre stratégique de lutte contre la pauvreté.

Les objectifs du PNLN sont en accord avec les objectifs de l'Initiative RBM qui ont été repris dans la déclaration d'Abuja (le 25 avril 2000) et dans les objectifs de développement du Millénaire.

**Les objectifs d'impact du programme sont :**

- Réduire d'au moins 50 % la morbidité imputable au paludisme d'ici 2010 ;
- Réduire de 50 % la mortalité attribuable au paludisme d'ici 2010.

Les objectifs généraux : En 2030 , le paludisme ne sera ni une cause majeure de morbidité ni de perte socio-économique.

**Les objectifs spécifiques :**

- Réduire d'au moins 30 % la morbidité imputable au paludisme d'ici 2005 ;
- Réduire de 30 % la mortalité attribuable au paludisme d'ici 2005.

Le PNLN met en œuvre les stratégies mondiales de lutte contre le paludisme y compris le renforcement du partenariat et de la collaboration intersectorielle. Il s'agit de :

- ◆ la prise en charge précoce et adéquate des cas cliniques,
- ◆ la prévention basée sur la chimioprophylaxie ou le traitement intermittent préventif chez les femmes enceintes,
- ◆ la réduction du contact homme-vecteur par l'utilisation de supports imprégnés d'insecticides :
  - ◆ La détection précoce et le contrôle des épidémies,
  - ◆ La recherche opérationnelle,
  - ◆ Le renforcement du partenariat et de la collaboration intersectorielle
  - ◆ Le renforcement de la gestion institutionnelle du programme.

Pour atteindre ses objectifs le PNLN, travaille en étroite collaboration avec des institutions de recherche qui sont le département de l'épidémiologie et des affections parasitaires (DEAP), le centre de formation et de recherche (MRTC) de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS), et l'institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP),

le Centre de Recherche et de Documentation pour la Survie de l'enfant (CREDOS) et le Centre national de Lutte contre la Maladie (CNAM). Les activités des institutions inscrites dans divers cadres (recherche opérationnelle, surveillance de la résistance du vecteur aux insecticides, surveillance de la chimiorésistance aux antipaludiques utilisés, développement de médicaments traditionnels améliorés antipaludiques, combinaisons thérapeutiques d'antipaludiques, utilisations des supports imprégnés d'insecticide etc...) ont permis au PNLN d'élaborer des stratégies de lutte et de contrôle de cette affection.

C'est ainsi que comme politique, le Programme National de Lutte contre le Paludisme recommande :

#### **Au niveau communautaire**

o ménage

#### **la Chloroquine** comme médicament de première intention

□ CSCOM , infirmerie, cabinet de soins : en attendant l'introduction des combinaisons thérapeutiques d'antipaludiques qui restent de nos jours les remèdes les plus efficaces , la **chloroquine** (en première intention) la **Sulfadoxine Pyriméthamine** (en deuxième intention) et la **Quinine** pour les cas graves et compliqués (en traitement pré transfert) pourront être utilisés dans les structures de santé de premier niveau citée ci-haut.

#### □ **Au niveau des CSRef, cliniques et Etablissements hospitaliers :**

Les CTA (combinaisons thérapeutiques d'antipaludiques) à base d'artémisinine (**Artésunate , Artémether**) efficaces seront introduites sur la base du diagnostic biologique du paludisme. Des études sont en cours pour le choix de la CTA la plus appropriée. **En attendant la combinaison artémether-luméfantine** recommandée par l'OMS comme l'une des premières options thérapeutiques pour lutter contre la résistance aux antipaludiques pourrait être utilisée . Des démarches spécifiques devraient être entreprises pour rendre plus accessible le coût des CTA. Dans les situations où le malade ne peut avoir accès à ce traitement **la chloroquine ou la Sulfadoxine Pyriméthamine seront prescrits**. Une évaluation de l'utilisation de la CTA sera faite avant son extension aux structures de premier niveau.

La quinine est réservée à la prise en charge des cas de paludisme graves et compliqués  
Cependant dans certaines circonstances particulières :

**Contre indication à la quinine (fièvre bilieuse hémoglobinurique) :** on peut utiliser les dérivés de l'artémisinine en suppositoire, en comprimé ou en injectable en combinaison avec un autre antipaludique indiqué pour réaliser la combinaison (CTA). En cas d'épidémies de paludisme : les combinaisons thérapeutiques d'antipaludiques (CTA) adaptées à base d'artémisinine devront être utilisées pour endiguer les épidémies. En dehors de l'épidémie, le schéma habituel reste valable.

L'extension de la pharmaco - résistance complique le traitement du paludisme et oblige souvent à avoir recours à des médicaments nouveaux à la fois plus coûteux. Ces conditions obligent à accorder une haute priorité aux mesures individuelles et communautaires de protection contre les piqûres de moustiques dont l'usage des matériaux imprégnés d'insecticide.

Le paludisme sévit au Mali, de façon endémique avec une intense transmission au cours de la saison pluvieuse dont la durée est variable en fonction des zones éco-climatologiques (3 - 4 mois en moyenne). Ce qui détermine selon les études du DEAP/MRTC 5 faciès épidémiologiques :

- un faciès de transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois au sud dans la zone soudano - guinéenne,
- Un faciès de transmission saisonnière courte 3 à 4 mois en zone nord soudanienne et au Sahel,
- Un faciès de transmission saisonnière sporadique voire épidémique (Sahara),
- Un faciès de transmission bi ou plurimodale (delta intérieur du fleuve Niger et zones de barrage)
- Un faciès peu propice à l'impaludation

Plus de 50% de la population vivent dans les deux premières zones, 80% dans les régions situées autour des fleuves Sénégal, du Niger et leurs affluents. Il est difficile d'assurer de bonnes conditions de santé publique pour ces populations pendant l'hivernage ou l'hygiène et l'assainissement font le plus souvent défaut, favorisant ainsi la prolifération des moustiques vecteurs de paludisme.

Actuellement, avec l'apparition de résistances, nous constatons un agrandissement de la famille des antipaludéens avec les formes associées.

Les associations d'antipaludiques sont utilisées soit pour :

- réaliser une synergie de type «addition» ou de type «potentialisation»; ceci surtout dans le traitement de l'accès aigu
- prévenir la sélection des souches résistantes, tant chez l'individu qu'au sein de la population

Au Mali : le traitement de choc (combinaison Sulfadoxine-Pyriméthamine + Quinine) est couramment utilisé par le personnel de santé depuis de longue date, malgré qu'il n'y a aucune indication sur cette prescription dans la politique nationale de traitement, aucune évaluation n'a été encore réalisée pour analyser l'efficacité et l'innocuité de ce traitement.

Nous nous proposons dans notre étude :

- de démontrer l'efficacité clinique et parasitologique
- de déterminer le délai de guérison clinique et biologique de la combinaison et de faire des recommandations au Programme National de Lutte contre le Paludisme.

De nos jours l'OMS encourage fortement l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le but du renforcement des politiques de traitement en Afrique.

# OBJECTIFS

### **2-1-Objectif général :**

Evaluer l'efficacité clinique et parasitologique de la combinaison Sulfadoxine/Pyriméthamine +Quinine dans le traitement des formes simples non compliquées du paludisme à *Plasmodium falciparum* dans la population des enfants de 6 à 59 mois

### **2-2- Objectifs –Spécifiques**

- Déterminer le délai de guérison clinique et parasitologique chez les 2 groupes
- Déterminer l'efficacité du traitement Sulfadoxine/Pyriméthamine + Quinine

### **2-3- Hypothèses de recherche**

La combinaison médicamenteuse Sulfadoxine/Pyriméthamine + Quinine constitue t'elle un moyen sûr, durable, rapide et efficace dans le traitement du paludisme non compliqué ?

# GENERALITES



## GENERALITE SUR LE PALUDISME

### 3-1- Historique

L'existence de fièvres particulières (1), spécialement fréquentes dans les zones marécageuses, est connue depuis la plus haute antiquité. C'est à cette observation que le paludisme doit son nom en français ("palud" signifiant marécage en vieux français) ou encore en italien ou en anglais (malaria ou mauvais air).

Avec la découverte de l'Amérique (1), les conquistadores ont ramenés du Pérou les écorces de quinquina qui ont permis la 1<sup>ère</sup> thérapeutique spécifique de cette affection dont l'agent causal n'a été découvert qu'en 1880 à Constantine par un chimiste militaire français : Alphonse Laveran.

Les années qui ont suivi, plusieurs chercheurs italiens et anglais ont ensuite montré que les *Plasmodiums* sont transmis par piqûre de certains moustiques dont les larves se développent précisément dans les eaux stagnantes. Le xx<sup>ème</sup> siècle a été marqué par ailleurs, par la survenue de résistances aux divers antipaludiques.

Lors de la seconde guerre mondiale (1), l'armée américaine a pu protéger ces troupes opérant dans le pacifique grâce à la découverte des 1<sup>ères</sup> antipaludiques de synthèse.

Malheureusement, la plus part de ces médicaments sont, à leur tour ; devenus inopérant, a cause de la pharmaco- résistance.

Un espoir récent est lié à de nouveaux antipaludiques dérivés de plantes qui proviennent de chine : l'artémisine et ses dérivés.

Au Mali, (4) le paludisme sévit de manière épisodique au nord du 16° de latitude nord.

Au sud il sévit lors de la saison des pluies, de Juin à Octobre.

Le pays est classé en zone 2 de chimiorésistance (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2000 ; n°25 : p.107), ce qui signifie qu'une chimioprophylaxie est recommandée pour les voyageurs se rendant en zone impaludée.

Demander conseil à un médecin. On n'oubliera pas les protections individuelles contre les piqûres de moustique, répulsifs, diffuseurs électriques d'insecticide, moustiquaires imprégnées d'insecticide (3).

### **3-2- Clinique :**

#### **3-2-1- Symptômes**

##### **• 3-2-1-1- Période d'incubation**

Dans les jours (jusqu'à 2 semaines) qui suivent la piqûre infestante d'un anophèle, on observe aucun trouble. Lorsque les *Plasmodiums* commencent à gagner le sang et se multiplier, apparaissent les symptômes peu évocateur avec surtout, une fièvre sans périodicité particulière, accompagnée fréquemment de troubles digestifs à type d'embarras gastrique.

Progressivement, la maladie évolue vers une période d'état.

##### **• 3-2-1-2- Période d'état :**

Elle est caractérisée par l'existence d'accès fébriles particuliers, les accès palustres qui sont marqués par :

◆ Une périodicité particulière (tous les 2 jours), mais cette périodicité peut être masquée notamment par des poly-infestations ;

◆ La succession, au cours de chaque accès, de 3 phases caractéristiques :

- Frissons (pendant plusieurs heures, le malade souffre d'hypothermie et n'arrive guère à se réchauffer)
- chaleur (pendant 3 à 4 heures, la température du malade s'élève, entraînant notamment d'importants maux de tête)
- enfin sueurs (qui annoncent la fin de l'accès palustre et s'accompagnent d'une sensation de bien-être, de délivrance).

En dehors des accès palustres, le paludisme à la période d'état entraîne une augmentation quelque fois très importantes du volume de la rate, et de l'anémie.

#### **3-2-2- Evolution :**

Elle peut dans certains cas être favorable avec, progressivement, l'espacement et l'atténuation des accès.

Plus fréquemment, et tout particulièrement chez les expatriés, les touristes ou chez les jeunes enfants vivant en zone d'endémie, l'évolution peut se faire vers la survenue de diverses complications dont la plus grave est l'atteinte cérébrale ou neuropaludisme encore appelé accès pernicieux. En l'absence de diagnostic, de traitement thérapeutique efficace et rapide imposant une hospitalisation dans un service spécialisé, cette complication est souvent mortelle. Certaines rechutes sont précoces

apparaissant dans les semaines ou les mois qui suivent, d'autres sont tardives, survenant au cours des années ultérieures. On ne les observe que dans le Paludisme à *Plasmodium vivax* et surtout à *Plasmodium malariae* ou il y a une persistance du cycle exo érythrocytaire intra hépatique.

En définitive, le paludisme n'est pas une fièvre bénigne, mais bien une maladie très grave, fréquemment mortelle.

### **3-2-3-Diagnostique :**

Le diagnostique du paludisme est réalisé à partir d'une goutte de sang (" Goutte-épaisse ") qui est ensuite étalée sur une lame porte-objets, fixée, colorée et examinée au microscope.

Le diagnostic peut être long. Il est souvent difficile et exige une grande habitude de la part du biologiste pour affirmer la présence de *Plasmodium* et pour préciser l'espèce en cause, ce qui est important pour juger la gravité potentielle de la maladie et le risque éventuel de résistance au traitement. D'autres méthodes plus récentes ont été proposées. Il s'agit notamment de tests " à la bandelette ".

### **3-3-Agents pathogènes:**

Il existe plusieurs agents pathogènes. Ce sont des Protozoaires, Sporozoaires, Hemosporidies du genre *Plasmodium*. Il en existe 4 espèces. *Plasmodium vivax* (agent de la fièvre tierce bénigne), *Plasmodium falcifarum* (agent de la fièvre tierce maligne), *Plasmodium malariae* (agent de la fièvre quarte ) et le *Plasmodium ovale*.

Ils ont en commun les caractères suivants: corps nus, siège intracellulaire, mode de nutrition par osmose et reproduction se faisant selon 2 modalités:

**Schizogonie** ou cycle asexué se produisant chez l'homme et **sporogonie** ou cycle sexué ayant lieu chez le moustique.

Les caractères différentiels reposent sur des critères morphologiques, biologiques (cycle évolutif, pathogénicité différents) et épidémiologiques.

### **3-3-4--Physiopathologie:**

#### **3-3-4-1- Cycle schizogonique ou asexué :**

##### **3-3-4-1-1-Développement pré érythrocytaire et schizogonie exo érythrocytaire (Phase tissulaire)**

Le sporozoïte (élément unicellulaire allongé de  $10\mu \times 1\mu$ ) contenu dans les glandes salivaires de l'anophèle femelle et inoculé lors de la piqûre infestante, ne demeure qu'une demi-heure dans la circulation générale. A partir du quatrième jour, on le retrouve sous forme d'**Hépatozoïte** dans la cellule hépatique où il se développe pour former le **Schizonte**. A maturité (  $30\mu$  à  $40\mu$ ) ce schizonte éclate et libère les mérozoïtes qui vont être lancés dans la circulation générale et parasiter les hématies. La durée de ce cycle exo érythrocytaire est variable selon les espèces de *Plasmodium* (7 à 11 jours). Dans certains cas d'autres cellules hépatiques assurant ainsi la persistance du cycle exo érythrocytaire générateur de rechutes à longue distance.

##### **3-3-4-1-2-Schizogonie endoérythrocytaire (phase sanguine)**

Le mérozoïte ayant pénétré dans l'hématie (**trophozoïte**) se nourrit par osmose aux dépens de l'hémoglobine. Son développement aboutit à la formation du schizonte endoérythrocytaire dont la multiplication détermine le stade de **corps en rosace**, englobant un amas pigmentaire (résidu non digéré de l'hémoglobine). Le schizonte éclate alors, libérant les mérozoïtes qui vont aller parasiter d'autres hématies tandis que la masse pigmentaire est phagocytée par les leucocytes (**leucocytes melanifères**). Plusieurs évolutions semblables vont se produire successivement. La quantité d'hématies parasitées finit par être énorme.

L'éclatement des schizontes endo-érythrocytaires provoque chez l'hôte un accès fébrile brutal. En fait le premier accès fébrile peut être absent ou plus ou moins net du fait du nombre peu important d'hématies parasitées au début. Pour que l'accès soit net, il faut une concentration en mérozoïtes au  $\text{mm}^3$  de l'ordre de 300 pour *Plasmodium vivax*, 2000 pour *Plasmodium falciparum*, 150 pour *Plasmodium malariae*.

La durée de ce cycle est variable : pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium falciparum* 48 heures et pour *Plasmodium malariae*, 72 heures.

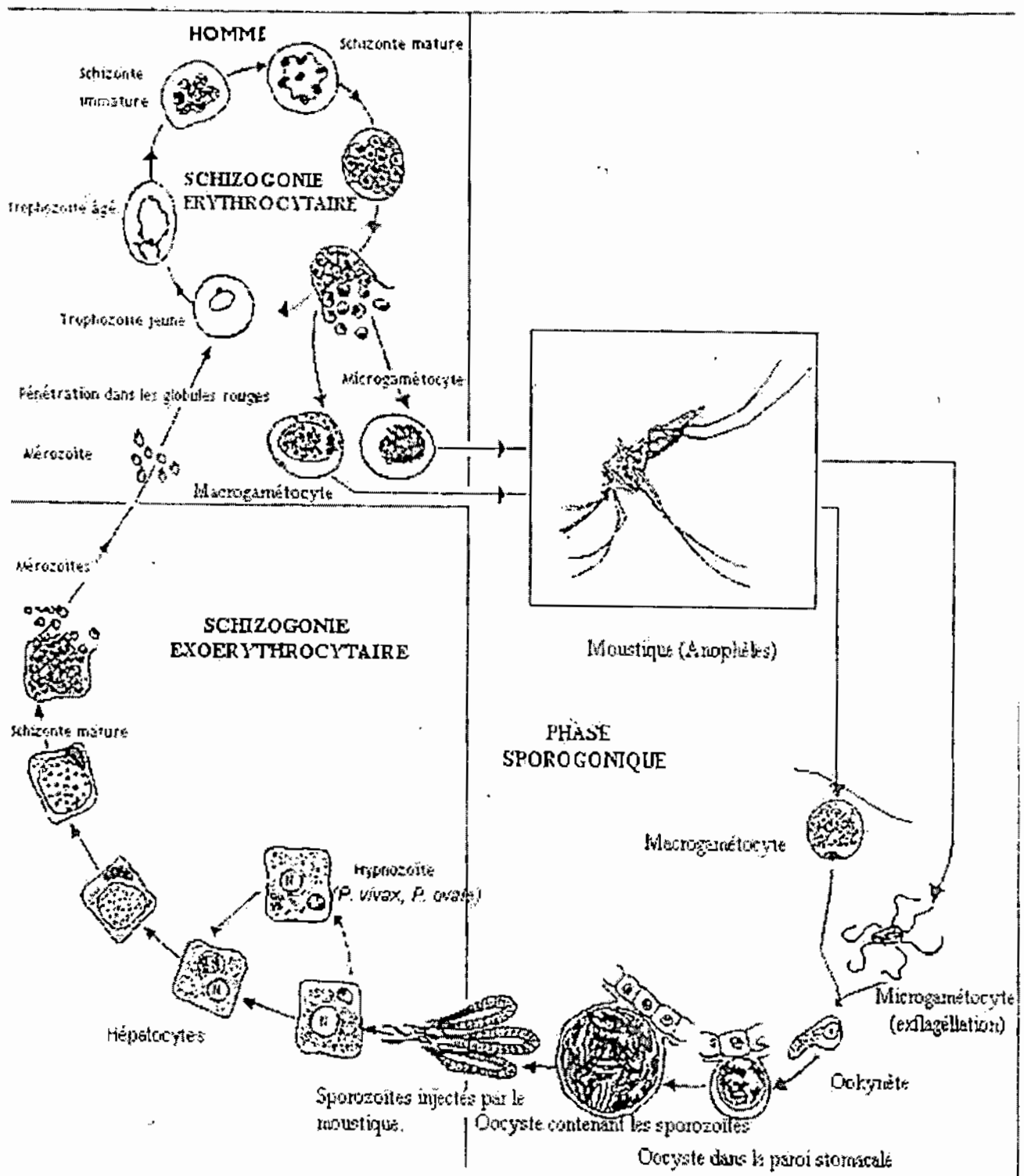
On observera donc une fièvre de type tierce (accès fébrile le premier jour, apyrexie le deuxième jour, accès fébrile le troisième jour) pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium*

*falciparum* et de type quarte (accès fébrile le premier jour, 2 jours d'apyrexie, accès fébrile le quatrième jour) pour *Plasmodium malariae*.

### 3-3-4-2- Sporogonie ou cycle sexué :

Après plusieurs accès palustres, le schizonte endoérythrocytaire ne se divise plus en mérozoïte mais en formes sexuées : **gamétocytes mâles et femelles**. Les gamétocytes de *Plasmodium falciparum* ont la forme de croissant, ceux de *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae* sont arrondis. Ces gamétocytes inoffensifs pour les sujets parasités demeurent dans le sang attendant d'être absorbés par l'anophèle lors d'un repas sanguin, pour poursuivre leur évolution

Au terme de cette évolution complexe (fécondation, zygote, oocyste, sporozoïtes) les sporozoïtes libérés vont, se localiser massivement dans les glandes salivaires du moustique. **C'est cette salive hautement infectante qui contamine le sujet sain.**



### **3-3-5- Signes biologiques : des accidents convulsifs ;**

**des complications rénales** : néphrite aiguë, albuminurique, hématurique et azotémique  
ou

**L'hémogramme a un intérêt certain**, précisant le degré d'anémie, une hyperleucocytose

avec polynucléose neutrophile au début, une monocytose par la suite, la découverte éventuelle de leucocytes melanifères.

**Les signes biologiques indirectes** de l'infection palustre ne peuvent apporter que des indications accessoires pour le diagnostique. Les modifications des protéides sériques (hypoprotidémie, augmentation des  $\gamma$  globulines, inversion du rapport A/G) sont sans spécificité de même que les réactions de sérofloculation (R. de Henry) qui ne font que traduire ces perturbations humorales.

**Les réactions d'Immunofluorescence** d'application récente présentent un réel intérêt mais ne sont pas encore pratiquées couramment.

***mais, seule la recherche et la mise en évidence des hématozoaires dans le sang permet d'obtenir rapidement un diagnostique de certitude.***

### **3-3.6. Complications : Ce sont essentiellement :**

des accidents méningés ;

des troubles psychiques. Des complications hépatiques : fièvres rémittentes, bilieuses avec vomissements bilieux répétés, diarrhée, déshydratation, hépatalgies avec gros foie, ictère, hémorragies.

**Des complications neuropsychiques** surtout fréquentes au cours des accès pernicieux (*Plasmodium falciparum*) mais également dans le Paludisme aigu infantile.

**Des accidents pulmonaires** d'origine infectieuse (Pneumonie, congestions pulmonaires).

### **3-3-7- Formes cliniques : Ce sont :**

**Les accès pernicieux** : Ce sont des accidents très redoutables (Syndrome malin du paludisme, Paludisme cérébral) responsable de la plupart des cas mortels dans les pays d'endémie et dus à *Plasmodium falciparum*.

**La fièvre bilieuse hémoglobinurique** qui est une complication très grave correspondant à une hémolyse aiguë, intense, brutale au cours de l'évolution d'un Paludisme à *Plasmodium falciparum* non traité. Elle est également favorisée par certains traitements (la quinine en particulier).

**Les formes selon le terrain :** Paludisme de la femme enceinte, Paludisme congénital, Paludisme infantile.

**Les formes associées** à la fièvre typhoïde, à la tuberculose, aux différentes parasitoses.

### **3-3-8- Le traitement:**

Le traitement du paludisme fait appel à différents médicaments, les antipaludiques qui possèdent des mécanismes d'action différents. Malheureusement au fil des années, et en partie à cause d'une mauvaise utilisation des médicaments sur le terrain, des résistances aux antipaludiques sont apparues, rendant inefficaces certains traitements.

Heureusement de nouvelles molécules ont été découvertes et mises au point par les chercheurs et l'industrie pharmaceutique.

Le choix du traitement est basé sur la fréquence de ces résistances dans la zone considérée et sur l'importance d'éventuels effets indésirables provoqués par certains antipaludiques.

Pour éviter l'émergence de résistance aux antipaludiques les plus nouveaux et donc les actifs, l'OMS en collaboration avec l'industrie pharmaceutique, étudie activement l'intérêt d'associer plusieurs antipaludiques ayant des mécanismes et une rapidité d'action différents.

Il repose sur l'utilisation de médicaments capables d'inhiber la prolifération des schizontes (soit à l'intérieur des hépatocytes ou soit à l'extérieur des globules rouges), d'éliminer les gamétocytes ou de les rendre inaptes à continuer le cycle sporogonique.

Parmi ceux-ci,

on peut distinguer :

- **Les schizonticides tissulaires :** 8-amino-quinoléine (Primaquine) ;
- **Les schizonticides sanguins :**



### **D'action rapide :**

- Les 4-amino-quinoléines (Chloroquine, Amodiaquine, Pyronaridine) ;
- Les amino-alcools (Quinine, Quinidine, Méfloquine, Halofantrine) ;
- Les acridines (Atébrine, Quinacrine) ;
- Les antibiotiques (Tétracycline, Clindamycine) ;
- Les aryl-amino-alcools (Artémisine, Artémether, Artésunate) ;
- Les hydroxyaphtoquinones (Atovaquone).

### **D'action lente :**

#### **Antifoliques**

Les sulfonamides (Sulfadoxine, Sulfaméthoxazole) ;

Les sulfones (Dapsone) ;

#### **Antifoliniques**

Les diaminopyrimidines (Pyriméthamine, Triméthoprime) ;

Les biguanides (Proguanide, Chlorproguanil).

Association : Sulfadoxine- Pyriméthamine (Fansidar®) ; Triméthoprime-  
Sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole, Bactrim).

**Les gamétocytocides :** amino-8-quinoléine (Primaquine, Tafénoquine)

**Les sporonticides :** les diaminopyrimidines (Pyriméthamine) et les biguanides (Proguanil).

### **Autre antipaludique :**

Malarial 5 (Produit du département de la médecine traditionnelle du Mali).

Toute fois, la décision thérapeutique repose sur l'analyse clinique, si possible, celle-ci doit chaque fois être confrontée avec les données parasitologiques et épidémiologiques locales. Les études sur le malarial 5 sont en cours, pour l'instant, le médicament peut être utilisé comme traitement adjuvant.

**3-3-9- La prévention :** La prévention collective ou individuelle, c'est la première ligne de défense contre l'infection.

**Collective :** Elle consiste à agir sur le milieu en le modifiant (ex : assainissement des marais, lutte contre les larves de moustiques), aspersions résiduelles, intra et extra domiciliaire .

**Individuelle :** Elle consiste à se protéger des piqûres de moustiques. Les mesures à appliquer sont : l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, de produits répulsifs sur la peau : spray, serpentins

**La chimioprophylaxie** est la deuxième ligne de défense. Elle a pour but d'empêcher la survenue de crise. Elle n'empêche pas l'impaludation, ce qui explique pourquoi il est important de continuer son traitement 2 mois après le séjour dans une zone impaludée. La chimioprophylaxie doit être systématique chez la femme enceinte. Le traitement intermittent présomptif (TIP), utilisant deux doses curatives de sulfadoxine-pyriméthamine au quatrième et au huitième mois de la grossesse, est actuellement préconisé par l'OMS.

**En matière de recherche d'un vaccin antipaludique,** des progrès considérables sont en cours de réalisation.

En effet la vaccination antipaludique a donné lieu à plusieurs essais dont les résultats demeurent encore très préliminaires (4).

Nul ne peut prédire actuellement, quand de futurs vaccins seront disponibles et quelle sera leur efficacité.

L'une des difficultés majeures de la mise au point d'un vaccin contre le plasmodium est qu'au cours de sa vie, le parasite passe successivement par plusieurs stades d'intense multiplication chez l'homme (dans le foie et les globules rouges) ensuite il passe chez le moustique (4).

Chaque stade se termine par la libération d'un parasite d'une forme différente, donc porteur d'antigènes différents et induisant des réponses immunitaires différentes, ce qui complique la mise au point d'un vaccin (4).

En effet l'une des stratégies les plus importantes de la lutte contre le paludisme réside dans la précocité du diagnostique et la rapidité du traitement institué.

L'une des difficultés dans la prise en charge du paludisme pharmaco-résistant est le retard dans le diagnostique dont la conséquence est la mise en route tardive d'un traitement approprié.

Devant les réalités accablantes du paludisme (2) dans le monde l'OMS a mis en œuvre un programme d'éradication (projet Garki) qui a connu un échec du fait de la résistance du *Plasmodium* à la chloroquine et de l'*Anophèle* au DDT. Dès lors de nouvelles stratégies de lutte contre le paludisme ont été instituées par la dite organisation.

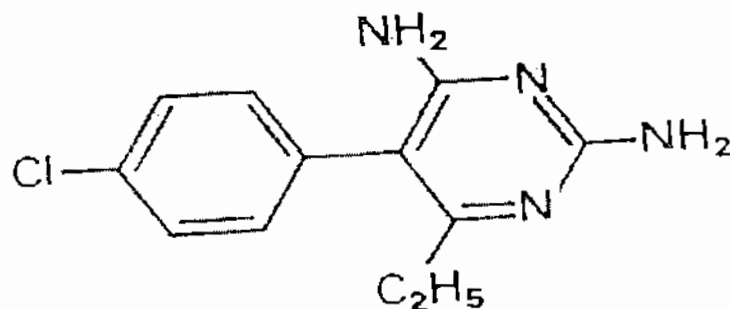
Ces stratégies sont basées sur le diagnostic précoce et le traitement prompt et efficace de la maladie, la planification et la mise en œuvre des mesures de prévention sélectives et viables y compris la lutte contre les vecteurs (utilisation de moustiquaires et rideaux imprégnés d'insecticide) et la chimioprophylaxie chez les groupes cibles. Toujours, à l'initiative de l'OMS, quatre institutions du système des Nations Unies à savoir le programme des Nations Unies pour le développement (PNUD), le Fond des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), et la Banque Mondiale, ont lancé, en octobre 1998, l'Initiative « Faire Reculer le Paludisme » ou « Roll Back Malaria ». L'Initiative FRP ou RBM est un partenariat mondial dont l'objectif est de « réduire de manière significative la charge du paludisme dans le monde par des interventions adaptées aux besoins locaux et par le renforcement du secteur de la santé » et plus précisément de faire baisser le taux de mortalité par paludisme de moitié d'ici à 2010.

### **3-4- Les antipaludiques utilisés dans notre étude**

#### **Pyrimidines**

#### **La pyriméthamine**

#### **Structure chimique :**



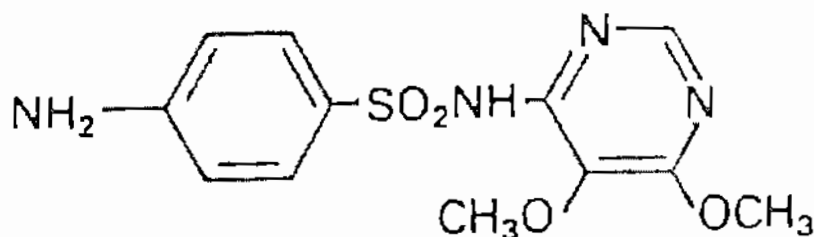
#### **Diamino-2,4 (chloro-4 phenyl)- 5 ethyl pyrimidine**

#### **Élément de pharmacologie**

L'absorption est lente , presque totale . Une prise de 100mg donne un taux plasmatique de 0,6 ng/ml à la 24<sup>ème</sup> heure et des traces 30jours après , le taux plasmatique efficace est de 10 micro gramme/ml. Cette concentration se maintient dans le sérum pendant 15 jours. L'élimination est urinaire et fécale. Le temps de demie-vie est environ 4jours.

## Les sulfamides

### Sulfadoxine



Amino-4N- (diméthoxy-5,6 pyrimidinyl-4) benzènesulfonamide

### Elément pharmacologique

Absorption lente mais presque complète. Le transport est assuré par la fixation aux protéines plasmatiques. La demie- vie est de 8 jours. La sulfadoxine diffuse dans le liquide céphalo-rachidien.

Son métabolisme est hépatique. L'élimination se fait par voie urinaire dont 80% sous forme libre et le reste sous forme de métabolites acétylés ou glucuro-conjugués ;

L'association sulfadoxine-pyriméthamine se présente sous forme de comprimé dosée à 500mg de sulfadoxine + 25mg de pyriméthamine (Fansidar® et Maloxine®).

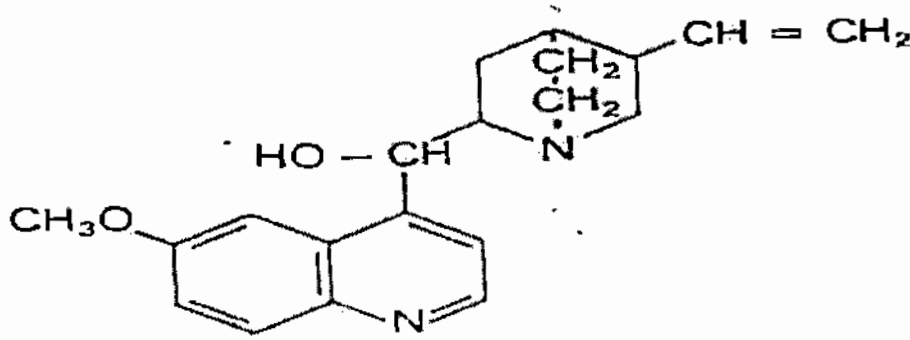
La forme injectable se présente en ampoule de 2,5ml dosée à 500mg de S + 25mg de P (Fansidar®) et ampoule de 2ml dosée à 400mg de S + 20mg de P (Maloxine®).

Il faut noter que cette association a beaucoup de contre indication, parmi lesquelles celles des sulfamides (anémies, thrombopémies, néphropathies, déficit en G6PD, réaction de Stevens – Johnson, nécrose épidermique bulleuse ou syndrome de Lyell, grossesse).

La Pyriméthamine est contre indiquée pendant le premier trimestre de la grossesse pour les risques tératogènes chez l'homme et la sulfadoxine est contre indiquée en fin de troisième trimestre à cause du risque de survenue d'ictère nucléaire.

Les effets indésirables sont constitués par les nausées, les vomissements, anorexies, fièvres, tremblement.

La QUININE: hydrate de méthoxy - 6' éthényl - 3 rubanol - 9 ou méthyl cupréine



Alcaloïde naturel du quinquina, la quinine est la plus ancienne (découverte depuis le 18<sup>ème</sup> siècle) et la plus utilisée de ces amino- alcools. Ses propriétés pharmacologiques et en particulier la possibilité de l'administrer par voie intraveineuse ou intra rectale en font le médicament de choix lors du traitement du paludisme, d'autant plus qu'il existe peu de souches résistantes à ce produit (elles sont surtout présentes en Asie). Aux doses thérapeutiques (24 mg/kg/j de quinine base en 3 prises), les effets secondaires sont limités (troubles auditifs avec bourdonnements d'oreilles, vertiges...) mais les surdosages entraînent rapidement des troubles cardiaques graves. La voie intraveineuse doit être la plus possible évitée compte tenu des risques de nécroses locales et de paralysie sciatique qui lui sont rattachés ainsi que de son manque d'efficacité dans des formes déjà trop évoluées. Les essais concluants de l'administration en intra rectale de ce produit devraient pouvoir pallier cet inconvénient majeur dans un futur proche. Elle agit essentiellement sur les formes érythrocytaires asexuées de toutes les espèces de *Plasmodium*. La quinine se fixe sur l'ADN parasite et inhibe la formation de l'hémozoine par fixation sur la protoporphyrine IX.

La structure de la quinine se caractérise par la présence d'un noyau quinoléine d'un noyau quiniclidique liés par un groupement hydroxyméthylène.

La juxtaposition de l'hydroxyl alcool et de l'atome d'azote quiniclidique est nécessaire à l'activité antipaludique.

La quinine est rapidement absorbée par la muqueuse gastro-intestinale. La concentration sanguine maximale est obtenue 1 à 2 heures après absorption . Elle s'unit aux protéines plasmatiques et passe la barrière placentaire et de petites quantités passent dans le liquide céphalo-rachidien.

Elle se fixe sur les organes mais surtout sur les poumons, sur les reins et sur la rate.

Elle est excrétée rapidement dans les urines sous forme naturelle et sous forme hydroxylée.

L'excrétion commence 15 minutes après l'absorption, est maximale 4 heures après et complète en 24 heures. Ce facteur nécessite une répétition de la dose journalière.

#### **La quinine se présente sous forme**

**Injectable** : dichlorhydrate de quinine (génériques ou Paluject® ),

Formiate de quinine (Quinoforme®),

gluconate de quinine (+ quinidine + cinchonine + cinchonine : Quinine®)

**Comprimés** : chlorhydrate ou sulfate de quinine (Quinine Lafran®, Quinine®).

C'est une association de quatre alcaloïdes du quinquina : la quinine, la quinidine la cinchonine, et la cinchonidine. Il était précédemment disponible sous forme de comprimés dosés à 100 mg, d'ampoule à 500 mg, 200 mg et 400 mg ainsi que de suppositoires. Actuellement, il existe des ampoules dosés à 125 mg, 250 mg, et 500 mg. Chaque comprimé dosé à 100 mg contenant 96,10 mg de dichlorhydrate de quinine – résorcine (59,3 mg de quinine base) , 2,55 mg de dichlorhydrate de quinine- résorcine (1,6 mg de quinidine base), 0,68 mg de dichlorhydrate de cinchonine – résorcine (0,4 mg de cinchonine base) et 0,67 mg de dichlorhydrate cinchonidine – résorcine (0,4 mg de cinchonidine base). Ces produits existent désormais sous de nouvelles formes galénique et les préparations actuelles sont présentés en comprimés dosés à 125 mg de base pour l'ensemble des quatre constituants ou en ampoule dosée à 125 ; 250 ; 500 mg de base pour l'ensemble des quatre constituants. Les suppositoires n'existent plus , car leurs excipients retardent la diffusion alors que le quinimax en intra rectale est direct. En plus ils sont relativement agressifs pour la muqueuse et ne permettent pas une bonne biodisponibilité de la quinine. C'est ce qui conduit à étudier l'administration de la forme rectale.

# METHODOLOGIE



#### **4-1-Cadre d'étude**

L'étude s'est déroulée dans le CSREF de Sélingué et deux (02) CSCOM de cette zone sanitaire : Binko et Kangaré.

##### **- Sélingué :**

L'Etude a été menée, principalement à Sélinkényi (site appartenant à l'aire de santé de Binko), et à Kangaré, tous deux situés dans la zone sanitaire de Sélingué.

Située à 150 Km au Sud Est de Bamako, la zone sanitaire de Sélingué couvre une superficie de 4500 km<sup>2</sup> (Analyse de situation, zone sanitaire de Sélingué, Avril 1996) avec une population de 72.380 habitants (recensement de 2001).

La zone se caractérise par l'existence de deux structures de développement à savoir le barrage hydroélectrique sur le Sankarani, un affluent du fleuve Niger et l'Office de Développement Rural de Sélingué (ODRS) qui sont à la base des activités économiques essentielles. En effet, ces deux structures contribuent à la production d'énergie électrique par 4 turbines de 11,9 MW chacune. Par ailleurs, la pêche sur le lac de retenue constitue une activité importante qui permet d'approvisionner quotidiennement le marché de Bamako avec plus de 5 tonnes de poissons frais par mois. Enfin, la production de deux récoltes annuelles de riz, assure plus de 10.000 tonnes sur les 1350 ha aménagés, dont 800 ha exploités par 1500 familles.

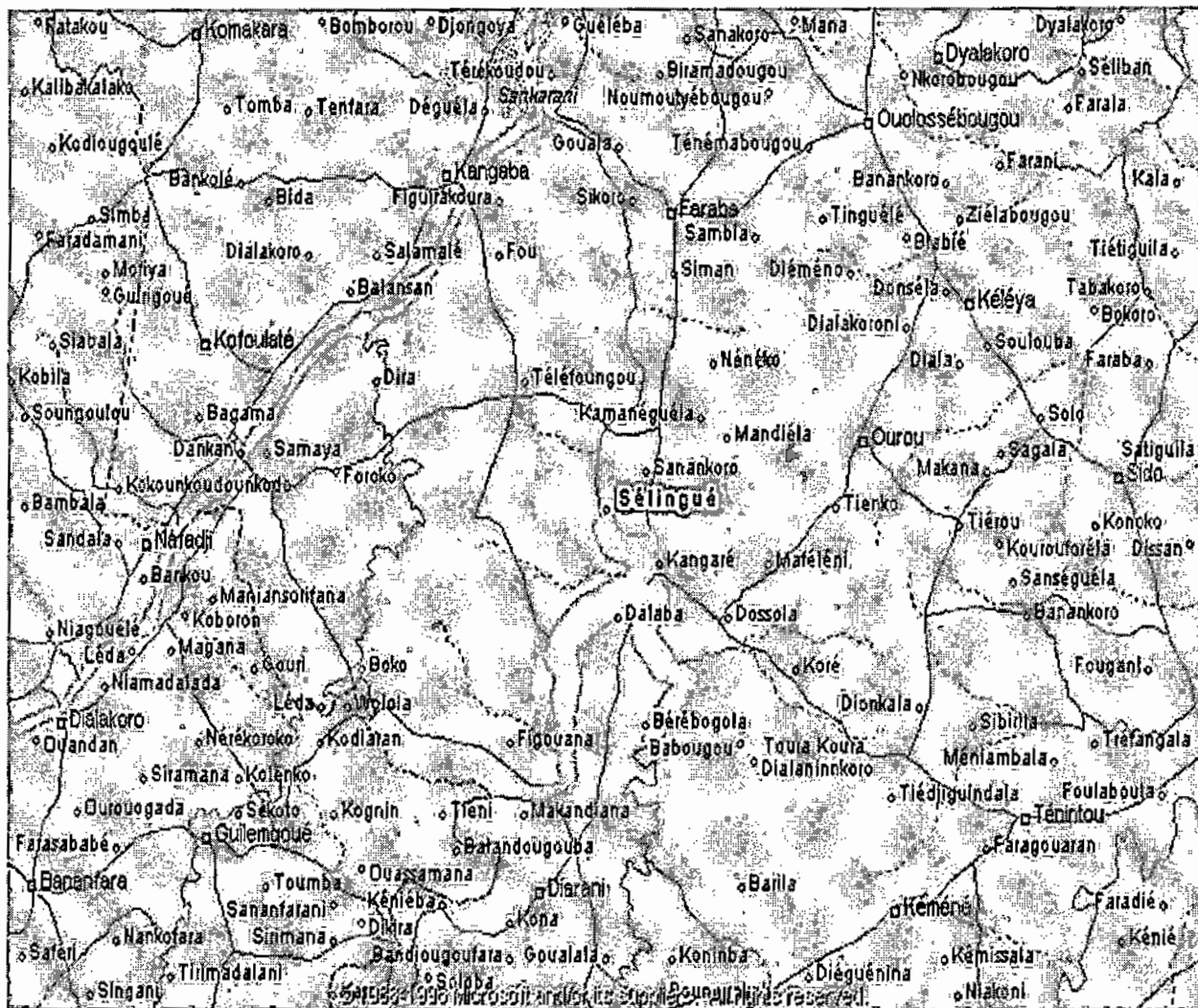
Du point de vue épidémiologique, du fait de la riziculture irriguée, la zone d'étude se caractérise par une transmission pluri-modale avec un paludisme de type stable.

Sur le plan géographique, Sélingué possède un relief dominé par des plateaux polymorphes constituant le prolongement des monts Mandingues. Le climat est de type soudanien, avec une pluviométrie variant de 1000 à 1400 mm de pluie pendant la saison pluvieuse qui est suivie d'une saison sèche longue de 6 mois.

Deux affluents du Niger (Sankarani et Ouassouloubalé) traversent la zone sanitaire de Sélingué du nord au sud et les travaux pour l'installation du barrage ont créés un lac de retenue qui influence le visage épidémiologique de la zone.

Les données socioculturelles de la zone sanitaire de Sélingué indiquent une communauté pluriethnique. En effet, Malinké, Peuhl, Bambara, Bozo et Dogon cohabitent, chacun exerçant son activité économique. L'Islam est la religion prédominante.

**La carte Géographique de la Zone Sanitaire de Sélingué**



#### **4-2-POPULATION D'ETUDE**

Sujets des deux sexes (Masculin et Féminin) âgés de 6 – 59 mois, ayant fréquentés les centres de santé de selingué, Binko et kangaré pour paludisme simple d'août 2002 à octobre 2003.

#### **4-3-Période d'étude :**

L'étude a durée 15mois (Août 2002 à Octobre 2003)

#### **4-4 -Type d'étude :**

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle visant à comparer l'efficacité et la tolérance de la combinaison Sulfadoxine - Pyriméthamine + Quinine (traitement choc) à ceux de la Sulfadoxine-Pyrimethamine seule en dose unique injectable.

Le traitement était donné comme suit :

Pour la combinaison ; le malade recevait la Sulfadoxine/Pyrimethamine en dose unique intra musculaire à raison de 0,1ml/kg de poids corporel et la Quinine à raison de 20mg/Kg de poids corporel ( diluée avec 2ml d'eau distillée) en dose unique intra rectale.

#### **4-5-Echantillonnage :**

Pour que les 2 groupes de traitement soient comparables a tout point de vue et garder cette comparabilité jusqu'à la fin de l'étude : l'essai était mené en double aveugle, c'est a dire que ni le médecin consultant, ni le malade ne devaient connaître le type de traitement a administré avant.

En pratique, la randomisation a été basé sur la répartition aléatoire entre les deux traitements sur l'ordre de recrutement dans l'étude.

En effet selon que le malade se présente en ordre pair ou impair, il devait recevoir le traitement A ou B :

Traitement A : sulfadoxine/pyrimethamine+quinine

Traitement B : sulfadoxine/-pyrimethamine

En suite une table de nombre au hasard a été utilisée, prédéterminée.

Le type de traitement était donné en fonction de l'ordre d'arrivée. Les numéros ont été portés sur les enveloppes, et l'ordonnance correspondant au type de traitement déterminé par la table a été mise dans l'enveloppe et soigneusement fermée. Elle ne devait être ouverte qu'a la suite de consultation au moment de donner le traitement.

Le nombre de sujets nécessaire a été calculé selon la formule

$$n_A = n_B = \frac{(\varepsilon_\alpha \times \sqrt{2PQ} + \varepsilon_\beta \times \sqrt{P_B Q_B + P_A Q_A})^2}{\Delta^2}$$

Avec

$n_A$  = taille de l'échantillon du groupe de combinaison

Sulfadoxine/Pyriméthamine+Quinine

$n_B$  = taille de l'échantillon du groupe de contrôle Sulfadoxine/Pyriméthamine

en considérant le taux de chimiorésistance à la Sulfadoxine-Pyriméthamine situé à

$P_B = 5\% \Rightarrow Q_B = 1 - P_B = 95\%$  au Mali et celui de la combinaison

Sulfadoxine/Pyriméthamine + Quinine :  $P_A = 0\% \Rightarrow Q_A = 1 - P_A = 100\% = 1$

Le risque  $\beta$  de type II = 20%  $\Rightarrow \varepsilon_\beta = 0,842$

Un risque  $\alpha$  de type I = 5% implique que  $\varepsilon_\alpha = 1,645$

la plus petite différence qu'on espère mettre en évidence est  $\Delta = 5\%$  ce qui implique que  $\Delta^2 = 0,0025$

$$P = \frac{P_A + P_B}{2} = 0,025 \quad Q = 1 - P = 0,975$$

Le nombre de sujets nécessaires pour l'étude serait de :

$$n_A = n_B = \frac{(1,645 \times \sqrt{2 \times 0,025 \times 0,975} + 0,842 \times \sqrt{0,05 \times 0,95 + 0 \times 1})^2}{0,0025} = 119,55$$

$n_A = n_B \approx 120$  sujets par groupe

#### **4-6-Structure de la population d'étude :**

Les test d'efficacité thérapeutique ont été effectués chez le groupe le plus vulnérable qui se compose des enfants de moins de 5 ans en état de maladie clinique, afin d'obtenir des informations sur l'efficacité du médicament, car ayant peu d'immunité naturelle et qui courent le plus grand risque d'échec thérapeutique.

#### **4-7-Protocole d'étude:**

Le protocole consistait à enregistrer des données de base sur le malade, une évaluation clinique la prise de la température, la mesure de la parasitémie, faire une pesée, l'examen parasitologique, l'administration du traitement sous surveillance le

J0, l'évaluation clinique avec prise de température et l'examen parasitologique les jours 1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 7 et 14. (**voir Annexe : fiche d'enregistrement des malades**).

Avant d'exécuter l'épreuve, on examinait le malade. S'il satisfaisait à tous les critères d'inclusion et ne présentait aucun signe de paludisme grave (**voir Annexe : définition du paludisme grave**), si le consentement éclairé était obtenu des parents ou de la personne s'occupant de l'enfant, il était inclus dans l'étude. Les données de l'étude étaient inscrites dans un registre et sur la fiche d'enregistrement (voir annexe) les jours prévus. A chaque visite, nous examinions le malade et prenions sa température ; faisons un examen parasitologique, quel que soit le jour de la visite, si l'état clinique le justifiait, on demandait aux parents ou à la personne s'occupant de l'enfant d'amener celui-ci au centre de santé de référence n'importe quel jour entre le jour 1 et le jour 14 s'il présente l'un quelconque des signes de danger, s'il est encore malade ou si son état est préoccupant.

(**voir Annexe : classification générale de la réponse thérapeutique**)

A chaque visite, si les parents ou la personne s'occupant de l'enfant indiquaient que celui-ci a eu de la fièvre au cours des 48 heures précédentes, mais que la température axillaire est inférieure à 37°5c, l'enfant devra être vu le lendemain pour un suivi plus intensif.

#### **4-7-1-Examen initial**

On contrôlait la fièvre, la parasitémie, la glycémie (J0 et J2) l'hémoglobine (J0 et J14) on faisait un examen clinique complet. Une méthode de sélection rapide est nécessaire, dans le cas d'un service de consultations externes, pour identifier les enfants qui peuvent être inclus dans l'étude. On identifiait tous les enfants de moins de 5 ans qui étaient amenés au centre de santé de référence et prenait leur température axillaire. Si celle-ci était supérieure ou égale à 37°5c, l'enfant était examiné par le médecin traitant.

On prenait particulièrement soin de déceler la présence d'autres maladies fébriles ou de leurs signes précoces, car cette présence entraînait l'exclusion du malade de l'épreuve. Le plus fréquent de ces facteurs de confusion était la présence d'infection des voies respiratoires inférieures comme une broncho-pneumonie. La présence de toux ou de difficulté respiratoire avec respiration rapide indiquait que les malades devaient être exclus de l'étude. Parmi les autres états fébriles relativement fréquents

figuraient l'otite moyenne, l'amygdalite, et les abcès. Ces malades ne devaient pas être inclus dans l'étude.

Si l'enfant satisfaisait aux critères cliniques, il recevait un numéro d'ordre et faisait l'objet d'un examen parasitologique et d'un examen hématologique (hémoglobine). Une fois que l'enfant satisfaisait à Tous les critères d'inclusion, il était demandé au parent ou à la personne qui s'occupait de l'enfant de donner son consentement à la participation à l'étude (voir Annexe :fiche de consentement éclairé)

#### **4-7-2-Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- ☞ Age compris entre 6 et 59 mois, c'est à dire des enfants de moins de 5 ans
- ☞ Absence de malnutrition sévère ;
- ☞ Infection mono spécifique à *Plasmodium falciparum* , avec une parasitémie comprise entre 2000 et 100.000 parasites asexués par  $\mu\text{l}$  ;
- ☞ Absence de signes généraux de danger ou de signes de paludisme à *Plasmodium falciparum* grave , selon la définition donnée par L'OMS (voir Annexe définition du paludisme grave).
- ☞ Présence d'une température axillaire  $\geq 37,5^{\circ}\text{c}$  et  $< 39,5^{\circ}\text{c}$  lors de la visite
- ☞ Absence d'états fébriles dus à des maladies autres que le paludisme ;
- ☞ Possibilité de venir aux rendez-vous fixés pour le suivi, et accès facile à l'établissement de soins ;
- ☞ Consentement éclairé des parents ou de la personne s'occupant de l'enfant
- ☞ Absence d'antécédents de réaction d'hypersensibilité aux sulfamides ou à la quinine
- ☞ Avoir consulté pour paludisme au CSREF, à Binko et Kangaré durant la période de l'étude

Une histoire d'antécédents de réactions indésirables aux antipaludiques ou à d'autres médicaments est une information vitale qui devait être inscrite en rouge sur la fiche du malade. Bien qu'assez rares et relativement bénignes avec la chloroquine, la quinine et la méfloquine, ces réactions peuvent mettre en danger la vie du malade lorsqu'il s'agit de sulfamides.

#### **4-7-3-Critères de non inclusion :**

- ✓ Plus de 5 ans
- ✓ Paludisme grave et compliqué
- ✓ Formes associées a une insuffisance rénale
- ✓ Toutes les formes associées a d'autres infections bactériennes , virales ou parasitaire.
- ✓ Traitement par un autre antipaludéen en cours ;
- ✓ Traitement par la quinine
- ✓ Traitement par le fansidar ;
- ✓ Traitement par la chloroquine.

#### **4-7-4-Traitement associés non autorisé durant l'essai :**

Tout anti-inflammatoire ;

Tout autre antipaludéen.

Tout antibiotique

#### **4-8- MATERIEL**

##### **4-8-1-MATERIEL DE LABORATOIRE**

- ☞ Microscope électronique
- ☞ Lame;
- ☞ Lancettes ;
- ☞ Cotton ;
- ☞ May-Grunwald-Giemsa ;
- ☞ Compteur ;
- ☞ Glucomètre ;
- ☞ Hemoglobinomètre .

##### **4-8-2-MATERIEL MEDICAL**

- ☞ Stethoscope ;
- ☞ Thermomètre électronique ;
- ☞ Balance :Pèse personne.

#### **4-8-2-1-Méthodes de mesure et examens de laboratoire**

##### **4-8-2-1-1-Pesée**

Les doses de médicaments étaient établies en fonction du poids du malade. Celui-ci était pesé sur une balance convenablement étalonnée, et on arrondissait le poids au kg le plus proche. On tenait compte du poids des vêtements, car dans certaines régions et à certaines saisons, les enfants atteints d'une maladie aiguë sont parfois très couverts.

##### **4-8-2-1-2-Prise de la température**

La température axillaire était notée avec un thermomètre électronique, car les thermomètres à mercure classiques peuvent manquer de fiabilité et se casser facilement.

##### **4-8-2-1-3-Examen microscopique des lames de sang**

La préparation et la coloration des lames de sang étaient effectuées selon les méthodes décrites dans les techniques de base pour le diagnostic microscopique du paludisme, Partie 1 (OMS, 1994) en effectuant une coloration au Giemsa à PH=7,2. On faisait toujours deux lames : l'une avec une goutte épaisse pour coloration rapide en 10- 15 minutes avec du giemsa à 10% et examen pendant que le malade est sur place) et l'autre avec une goutte épaisse et un frottis mince sur la même lame pour coloration ultérieure standard (30-45 minutes avec du giemsa à 3 %). On utilisait toujours des lames ayant une marge dépolie sur laquelle on pouvait écrire, ou des lames classiques sur lesquelles on portait les inscriptions avec un marqueur indélébile.

Nous faisons un premier examen sur la goutte épaisse pour rechercher une parasitémie en comptant les parasites asexués et les leucocytes dans un nombre limité de champs microscopiques. Pour que le sujet soit inclus dans l'étude, il fallait trouver au moins 1 parasite pour 3 à 4 leucocytes, soit environ 2000 parasites asexués/ mm<sup>3</sup>.

On utilisait la deuxième lame de sang pour calcul parasitaire ; On mesurait la parasitémie en comptant les parasites asexués par rapport à un certain nombre de leucocytes dans la goutte épaisse, en prenant pour base numération moyenne de 8000 leucocytes / $\mu$ l. Le nombre de parasites asexués est compté pour 200 + leucocytes, en s'aidant d'un compteur à main (NB :tout champ devait être lu en entier. Il était habituel que le nombre final de leucocytes soit > à 200). On calculait la parasitémie par  $\mu$ l selon la formule suivante :



**Parasitémie (par  $\mu$ l)** = (nombre de parasites  $\times$  8000) / nombre de leucocytes.

Si on comptait 500 parasites avant d'avoir atteint 200 leucocytes, on arrêta la numération après avoir lu le dernier champ, et on calculait la parasitémie selon la formule ci-dessus.

Nous examinâmes en outre 100 champs de la deuxième goutte épaisse pour exclure les infections mixtes, que l'on confirmait sur le frottis mince en cas de doute ; Si l'examen du frottis mince n'était pas concluant, on excluait le malade de l'étude.

Nous faisons une numération parasitaire selon la même technique à chacun des examens suivants. On mesurait la parasitémie en comptant les parasites asexués par rapport à 200 leucocytes dans la goutte épaisse. Lorsque le nombre de parasites asexués tombait au dessous de 10 parasites pour 200 leucocytes, on faisait la numération par rapport à 500 leucocytes (c'est à dire jusqu'à examen complet du champ dans lequel le 500<sup>ème</sup> leucocyte a été compté).

Le contrôle de qualité des lames a été effectué au DEAP (Département - Epidémiologique- des Affections - Parasitaires), il a concerné 20% des lames.

#### **4-8-2-1-4-Examen hématologique**

L'examen hématologique consistait si possible à mesurer le taux d'hémoglobine. Pour pouvoir faire des comparaisons valables entre le Jour 0 et le Jour 14, il fallait connaître la valeur de la concentration d'hémoglobine. Les critères d'inclusion étaient une valeur de l'hémoglobine supérieure à 5,0g/dl.

#### **4-8-2-1-5-TRAITEMENT**

Les fiches de traitement étaient mises dans des enveloppes permettant le choix du traitement thérapeutique à l'inclusion

#### **4-8-2-1-6-Les Médicaments utilisés**

##### **Sulfadoxine-Pyriméthamine :**

**Formes :** Maloxine® en boîte de 2 ampoules injectables de 2 ml dosée à 400mg de Sulfadoxine et 20mg de Pyriméthamine

**Posologie :** adaptée au poids corporel (0,1ml/kg)

**Voie d'administration :** intra-musculaire

##### **Quinine® :**

**Forme:** injectable en ampoule de 125 mg, 250 mg

**Posologie :** adaptée au poids corporel (20mg/kg diluée avec 2ml d'eau distillée)

**Eau distillée :** flacon de 5ml

##### **Autres médicaments**

L'administration de paracétamol était admissible les jours 0, 1 et 2 si l'état du malade le justifiait. Si pendant la période de suivi, des infections autres que le paludisme devaient être traitées par des médicaments ayant un effet antipaludique, par exemple le cotrimoxazole, le malade était exclu de l'étude. On excluait pas les malades recevant de la tétracycline en pommade ophtalmique.

##### **Traitement de remplacement pour les échecs thérapeutiques**

L'indication d'un traitement de remplacement à n'importe quel moment entre le jour 0 et le jour 14 était fondée sur des critères cliniques et parasitologiques, le but étant d'éviter une aggravation de l'état clinique du malade et donc du risque. L'évaluation de l'état du malade ne reposait pas uniquement sur la présence de fièvre, car des signes de danger peuvent aussi apparaître chez des malades fébriles, par exemple en cas de collapsus circulatoire ou état de choc, et les observations cliniques étaient étayées par des preuves parasitologiques (voir classification de la réponse au traitement)

#### **4-9.Médicaments**

Les médicaments utilisés provenaient d'un lot fiable et de qualité contrôlée. Les dates de péremption étaient corrects.

#### **4-10-Support des données**

Il était constitué par le dossier médical de chaque malade (voir fiche d'enregistrement du malade)

#### **4-11-Méthode de gestion d'analyses**

Les données concernant le malade, y compris le résultat général, ont été analysés à l'Epi6info, a Access, puis a SPSS

#### **4-12-Personnel d'étude**

- ✓ Etudiant- interne (01) : superviseur des travaux sur le terrain
- ✓ Médecin du centre(01) : s'occupant de l'inclusion et du suivi des malades
- ✓ Infirmiers chef de poste médical (02): coordination du travail au sein du centre de santé
- ✓ Technicien de laboratoire (01) : examens parasitologiques et hématologiques
- ✓ Personne aide (01) : recherche active des malades
- ✓ Chauffeur(01)
- ✓ Personnel du DEAP (01) : contrôle de qualité des lames

# RESULTATS

## Comparabilité des groupes à l'inclusion

### Population d'étude

Nous avons enregistré 100 malades au total sur une période de 15 mois dont 53 cas en 2002 et 47 cas en 2003.

52 patients ont été soumis au traitement combiné Sulfadoxine/Pyriméthamine + Quinine ou traitement A (traitement de choc) et 48 patients ont été soumis à la Sulfadoxine/Pyriméthamine seule ou groupe B

**Tableau I : répartition des malades en fonction du sexe et du groupe d'étude**

Groupe	Sexe			
	Masculin		Féminin	
	Effectif	%	Effectif	%
A (SP+Q)	23/52	44,2	29/52	55,8
B (SP)	25/48	52,8	23/48	47,2

Les groupes sont comparables selon la répartition par sexe ( $\chi^2=0,34$  et  $P=0,55 > 0,05$ )

**Tableau II: Moyenne des âges, des poids de la population d'étude.**

Traitement	Age moyen en mois	Poids moyen en kg
A	33	11,5
B	35	11,5
Probabilités (P)	0,5	0,9

La moyenne d'âge et la moyenne des poids sont comparables dans les deux groupes. Il n'y a pas de différence selon la répartition par âge et par sexe ( $P=0,5$  ;  $P=0,9$ )

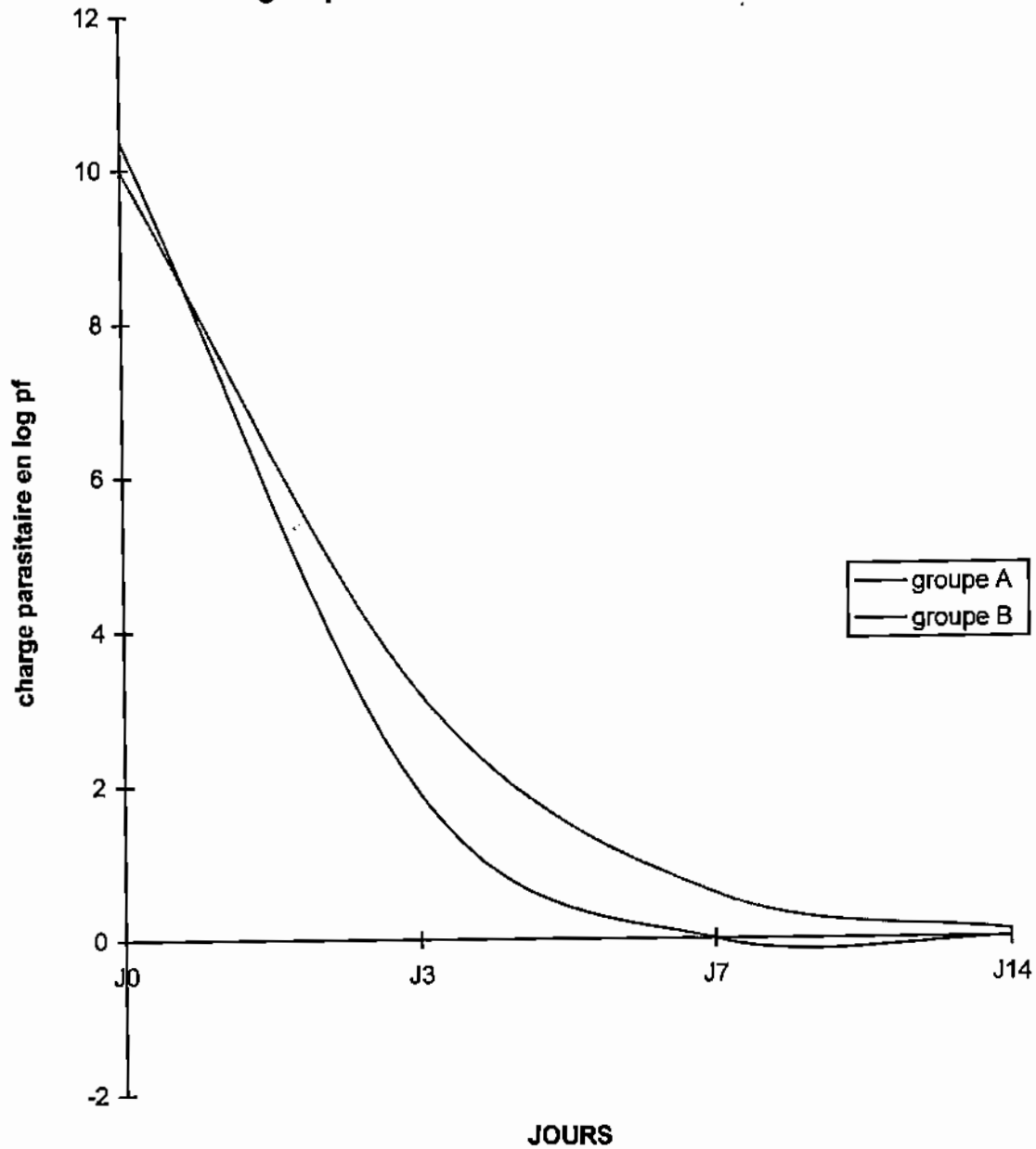
**Tableau III:** comparaison de la charge parasitaire par groupe de traitement à J0, J3, J7, et J14

Jours	Groupe	Effectif	Moyenne de la charge parasitaire logarithme Pf	Ecart type	T	P
J0	A	52	10,37	0,98	1,992	0,05
	B	48	9,97	0,99		
J3	A	52	1,9	2,7	-2,23	0,03
	B	48	3,2	2,9		
J7	A	52	0	0	-2,66	0,01
	B	48	0,6	1,7		
J14	A	52	0	0	-1	0,14
	B	48	0,1	0,5		

L'effet du traitement A est plus visible à J3 et J7 (P=0,03 ; P=0,01)

Malgré une charge parasitaire moyenne plus élevée à J0 dans le groupe A (10,37) contre 9,97 dans le groupe B, on constate une disparition de la charge parasitaire moyenne 7jours après le traitement , alors que dans le groupe B il y a une persistance même après 14jours

**courbes de comparaison de la charge parasitaire par  
groupe de traitement à J0,J3,J7,J14**



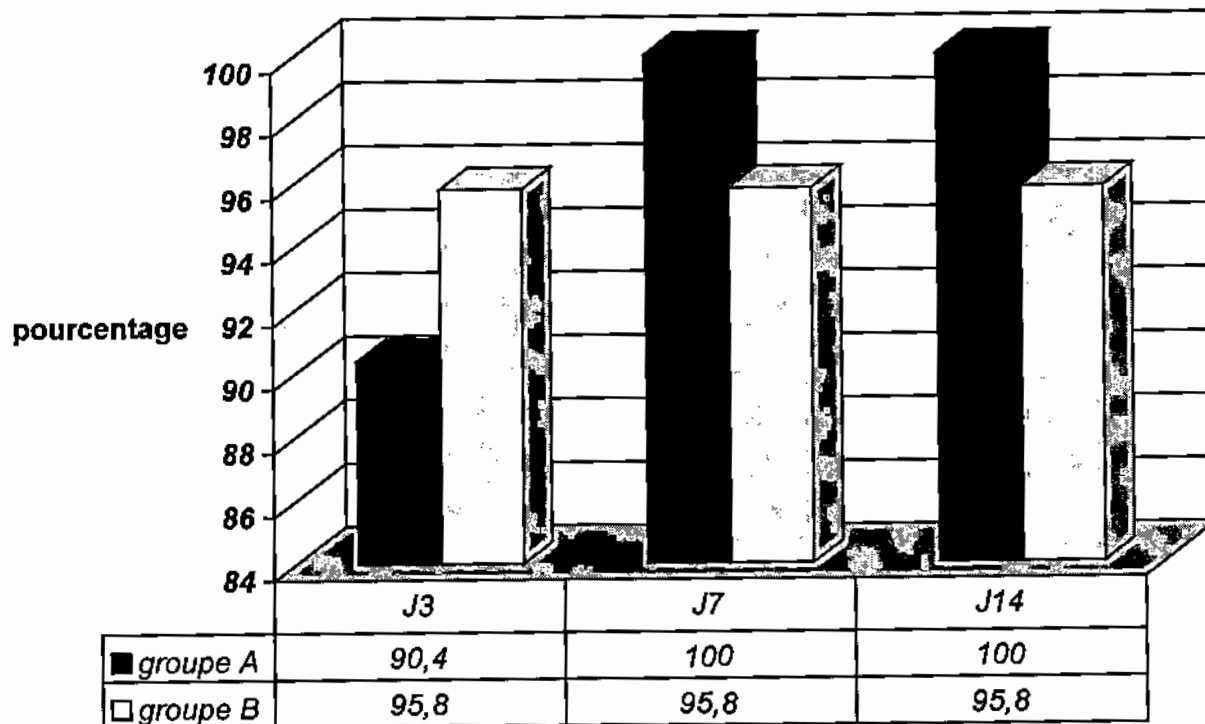
**Tableau IV:** comparaison du taux de guérison clinique à J3, J7, J14 par groupe de traitement

Jours	Groupe A		Groupe B		P
	Effectif	%	Effectif	%	
J3	47/52	90,4	46/48	95,8	0,4
J7	52	100	46/48	95,8	0,2
J14	52	100	46/48	95,8	0,29

La distribution de la guérison clinique est la même dans les deux groupes de traitement à J3 , J7, J14 (P=0,4 ;P=0,2 ;P=0,29)



**Graphique 1 : comparaison du taux de guérison clinique au niveau des groupes de traitement à J3,J7,J14**

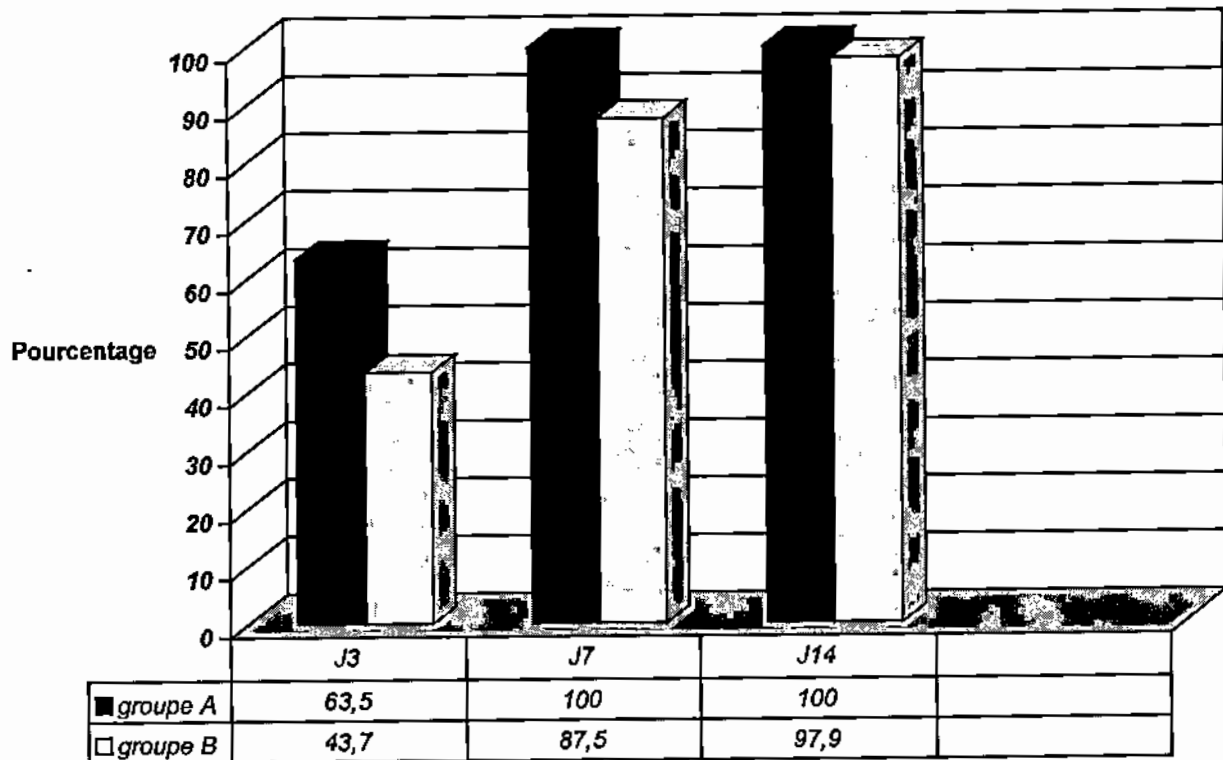


**Tableau V:** comparaison du taux de guérison parasitologique à J3, J7, J14 au niveau des deux groupes A et B

Jours	Groupe A		Groupe B		P
	Effectif	%	Effectif	%	
J3	33/52	63,5	21/48	43,7	<b>0,07</b>
J7	52	100	42/48	87,5	<b>0,01</b>
J14	52	100	47/48	97,9	<b>0,4</b>

La distribution de la guérison parasitologique est la même dans les 2 groupes à J3 (P=0,07) et J14 (P=0,4), elle est par contre plus élevée avec le traitement A à J7 .

**Graphique 2: comparaison du taux de guérison parasitologique au niveau des groupes de traitement à J3,J7,J14**

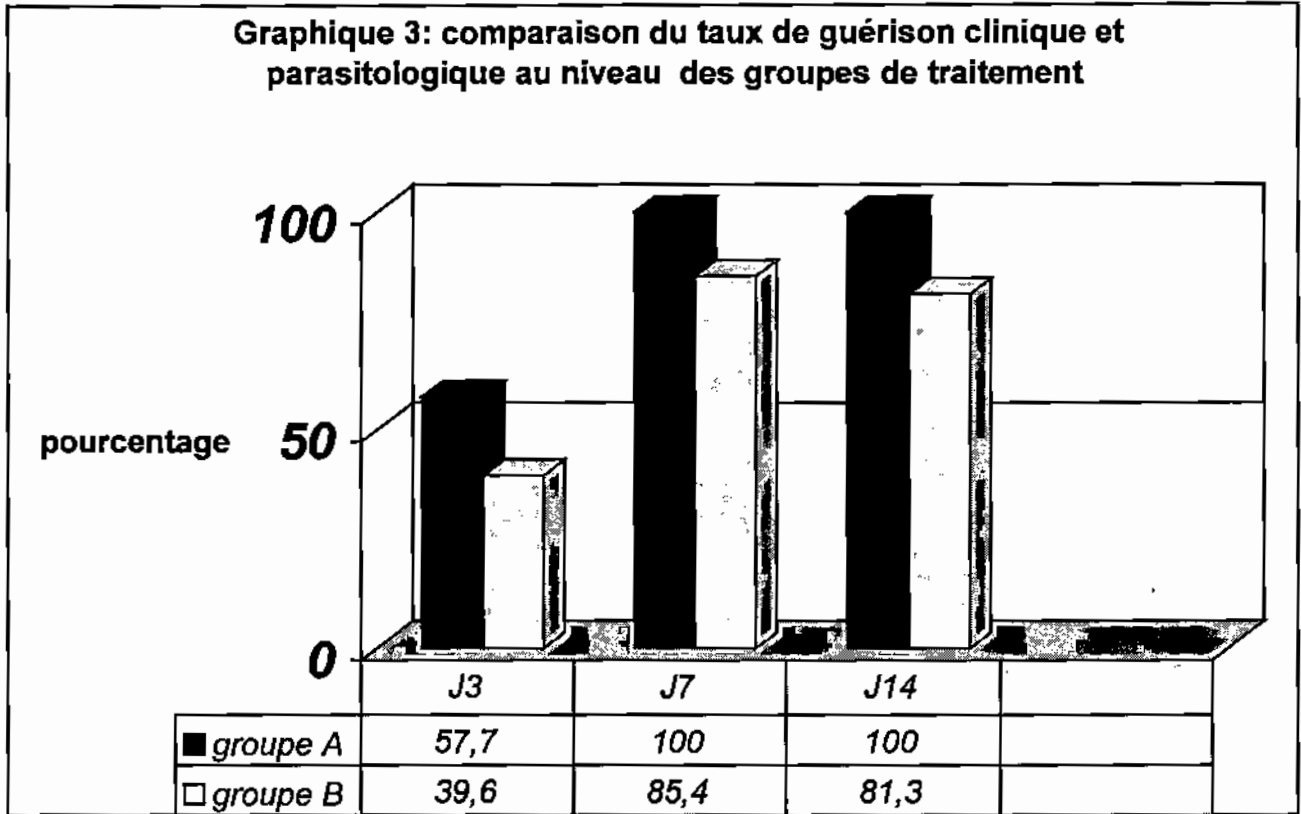


**Tableau VI:** comparaison du taux de guérison clinique et parasitologique à J3, J7, J14 au niveau des deux groupes A et B

Jours	Groupe A		Groupe B		P
	Effectif	%	Effectif	%	
J3	30/52	57,7	19/48	39,6	0,07
J7	52	100	41/48	85,4	0,005
J14	52	100	39/48	81,3	0,006

La fréquence de la guérison clinique et parasitologique est plus élevée avec le traitement A à J7 (P=0,005) et J14 (P=0,006)

**Graphique 3: comparaison du taux de guérison clinique et parasitologique au niveau des groupes de traitement**

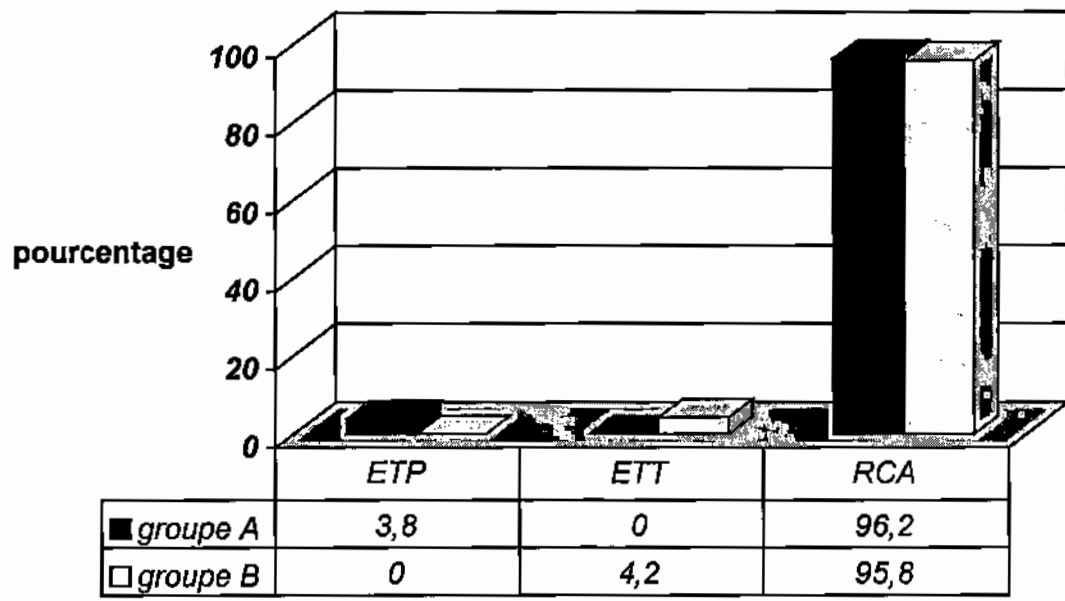


**Tableau VII : classification générale de la réponse au traitement**

Type de réponse	Groupe A		Groupe B		P
	Effectif	%	Effectif	%	
ETP	2/52	3,8	0/48	0	<b>0,49</b>
ETT	0/52	0	2/48	4,2	<b>0,23</b>
RCA	50/52	96,2	46/48	95,8	<b>0,48</b>

La répartition de la réponse clinique est la même dans tous les groupes  
(P=0,49 ;P=0,23 ;P=0,48)

**Graphique 4: classification générale de la reponse au traitement au niveau des groupes de traitement**



**DISCUSSIONS**  
&  
**COMMENTAIRES**



## Commentaires et Discussions :

Faute de n'avoir pas pu atteindre la taille de l'échantillon requis au court des 15 mois qu'a duré cette étude, nous souhaitons la poursuite de l'étude, néanmoins nous vous présentons les résultats préliminaires

Nous avons pas la prétention de changer la politique nationale de traitement, ni de répondre à toutes les questions en rapport avec la combinaison thérapeutique d'antipaludiques, mais d'attirer l'attention du personnel sanitaire sur l'utilisation abusive et anarchique des antipaludiques.

L'étude a comparé l'efficacité clinique et parasitologique de la combinaison Sulfadoxine-Pyriméthamine associée à la Quinine à celle de la Sulfadoxine-Pyriméthamine seule.

et s'est déroulée dans le CSREF de Selingué et deux (02) CSCOM : Binko et Kangaré d'août 2002 à Octobre 2003 et nous avons enregistré 100 enfants âgés de 6 à 59 mois ayant un paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

Après randomisation, 52 enfants ont été traités par la combinaison Sulfadoxine Pyriméthamine + Quinine à raison de (0,1 ml/kg de Sulfadoxine/Pyriméthamine dose unique injectable suivi de 20mg/kg de Quinine diluée avec 2 ml d'eau distillée en dose unique injectable) et 48 enfants ont été traités par la Sulfadoxine/Pyriméthamine, ils ont tous dormi sous des moustiquaires imprégnées d'insecticide durant toute la période de l'étude.

Les deux groupes A et B étaient comparables à l'inclusion du point de vue Sexe (Tableau I, P=0,5); Age moyen (Tableau II P=0,5); Poids moyen ((Tableau II, P=0,9)

☼ 100% des enfants soumis au traitement A n'étaient plus fébriles 7 jours après le traitement contre 95,8% d'enfants non fébriles soumis au traitement B (P=0,2). A J14 certains enfants du groupe B étaient encore fébriles (P=0,29), (Tableau IV).

On constate :

☼ une disparition de la parasitémie 7 jours après le traitement chez 100% des enfants du groupe A contre 87,5% chez les enfants du groupe B (Tableau V ;

**P = 0,01**). A J14 la parasitémie n'avait pas totalement disparue dans le groupe B (P=0,4).

☛ une clairance clinique et parasitologique 7 jours après le traitement chez **100%** des enfants du groupe A contre **85,4%** chez ceux du groupe B (P=0,005). On constate une diminution de la clairance à J14 dans le groupe B soit **81,3%** (P=0,006); (Tableau VI).

☛ L'évaluation de la charge parasitaire a montré que celle-ci est passée de log Pf de **10,37** (P=0,05) à **J0 à 0** à **J7** (P=0,01) chez 100% des enfants du **groupe A**, alors qu'elle est passée de log Pf **9,97** à **J0 à 0,6** à **J7** dans le groupe B et elle persistait encore à **J14** dans le groupe B soit log Pf **0,1** (P=0,14) ( **Tableau III** ).

Selon le protocole de l'OMS (1996) modifié et adapté à nos conditions d'étude :

**2 cas soit 3,8%** ont été considérés comme ETP (échec thérapeutique précoce) dans le groupe A à J3

**2 cas soit 4,2%** ont été considérés comme ETT (échec thérapeutique tardif) dans le groupe B

Le taux de **RCA** ( réponse clinique adéquate) a été de **96,2%** dans le **groupe A** et **95,8%** dans le **groupe B** ( **Tableau VII** ; P=0,49)

Des études menées ailleurs dans d'autres pays ont :

❖ Comparé (5) l'efficacité thérapeutique de la combinaison Quinine+Fansidar à celle de l'Halofantrine chez les adultes ayant un paludisme simple à *Plasmodium falciparum* en Papouasie Nouvelle Guinée. Ils ont obtenus une disparition de la parasitémie 5 jours après le traitement par l'Halofantrine et 7 jours après le traitement par la combinaison quinine Fansidar.

❖ Comparé (6) l'efficacité thérapeutique de la Sulfadoxine Pyriméthamine en dose unique injectable chez 48 enfants ayant un paludisme simple à *Plasmodium falciparum* à celle de la Quinine injectable à la posologie de 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 3 jours puis relais par la quinine orale jusqu'7<sup>ème</sup> jour chez 54 enfants avant de les admettre au centre hospitalier de Maputo en 1989. Ils ont obtenus une

clairance clinique et parasitologique en **55,4 heure** après le traitement par la quinine et **60,7 heure** après le traitement par la Sulfadoxine /Pyrimethamine.

❖ Combiné(7) la Quinine sulfate en injection intra musculaire à la posologie de 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 3 jours suivi d'une dose unique de Sulfadoxine Pyrimethamine en injection intra musculaire selon les catégories de poids chez 133 malades ayant un paludisme simple à *Plasmodium falciparum* avant de les admettre à l'hôpital de Shore dans la province de Mpumalanga entre février et juillet 1998. Ils ont obtenus 99% de succès , une guérison clinique et parasitologique après 42 jours de suivi .La combinaison Quinine+Sulfadoxine Pyrimethamine dans le traitement du paludisme non sévère à *Plasmodium falciparum* à l'hôpital a montré un niveau très bas de résistance à la Sulfadoxine/ Pyrimethamine. Cette approche bénéfique a permis de réduire la durée du temps d'hospitalisation.

**CONCLUSION**  
&  
**RECOMMANDATIONS**

## CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'analyse des données après l'étude, a montré une disparition de la charge parasitaire moyenne 7 jours après le traitement dans le groupe A , tandis qu'elle persistait même 14 jours après dans le groupe B.

Nous avons également constaté une clairance clinique et parasitologique 7 jours après le traitement chez 100% des enfants du groupe A , chez 85,4% de ceux du groupe B le même jour . A 14 jours , certains enfants n'étaient pas encore guéris dans le groupe B.

En effet la guérison clinique et parasitologique est apparue plus rapide et durable dans le groupe A (ayant bénéficié de la combinaison) que dans le groupe B.

Par rapport à la réponse clinique adéquate, elle a été la même dans les deux groupes.

Nous avons constaté que la combinaison a permis de réduire le délai de guérison chez les enfants soumis au traitement combiné .

Au regard de ces conclusions montrant l'effet de la combinaison sur la clinique et la parasitemie, chez les enfants de moins de 5 ans souffrants de paludisme simple à *Plasmodium falciparum* , sans prétendre à un changement de politique nationale de traitement , les recommandations suivantes pourront être formulées :

### **Au Niveau National**

- Renforcer la collaboration entre le Programme National de Lutte contre le Paludisme et les structures sanitaires de différents niveaux
- Veiller à l'application correcte des stratégies du Programme National de Lutte contre le Paludisme
- Veiller à l'application correcte des schémas thérapeutiques de la politique nationale

#### **Au P.N.L.P:**

- Poursuivre l'étude pour atteindre l'échantillon requis
- Susciter des études qualitatives de milieu en impliquant d'autres partenaires dans le but d'un changement de comportement favorable du personnel de santé eu égard à leurs prescriptions vis-à-vis du paludisme

#### **Aux autorités sanitaires :**

- Adopter l'utilisation sous surveillance médicale dans des services spécialisés, la combinaison sulfadoxine/pyriméthamine + quinine pour la prise en charge rapide et précoce des cas de paludisme simple
- Mettre à la portée des populations de la Sulfadoxine/Pyriméthamine à faible coût
- Accompagner les boîtes de Maloxine® et Fansidar® de seringues à 1 ml.

# BIBLIOGRAPHIE

## **IBLIOGRAPHIE**

1- [www.impact-malaria.com](http://www.impact-malaria.com)

2- Une lutte à finir avec le paludisme ([w.w.w.idrc.ca/books/831.html](http://w.w.w.idrc.ca/books/831.html))

3- [http://www.refer.org/miroirs/www.cm.refer.org/site\\_oceac/rapport/lrp.htm](http://www.refer.org/miroirs/www.cm.refer.org/site_oceac/rapport/lrp.htm)

4- <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/dossiers/vaccins/palu.htm>

5- Halofantrine versus quinine- Fansidar combinaison in the treatment of post – chloroquine *falciparum* parasitemia .

Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine, university of Papua New Guinea , Port Moresby .

Publication Types : clinical Trial

Randomised controlled Trial

PMID : 10934552 [Pub Med – indexed for MEDLINE]

PNG Med J. 1998 Sept – Dec ; 41 (3-4) : 112 – 5

6- . Simao F, Macome A , Pateguana F, Schapira A.

Comparison of intramuscular Sulfadoxine – pyrimethamine and intramuscular quinine for the treatment of *falciparum* malaria in children.

Department of Paediatrics Hospital central Maputo , Mozambique.

Publication Types: Clinical Trial Randomized controlled Trial

Trans R Soc Trop Med hyg. 1991 May – Juin ; 85(3) : 341 – 4 .

PMID :1949 135[ Pub Med – indexed for MEDLINE ]

7- S. Afr Med Athan E, Durrheim DN , Barnes K , Mngomezulu NM , Mabuza A , Govere J.

Effectiveness of short – course quinine and single – dose Sulfadoxine– pyrimethamine in the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in Mpumalanga Province, South Africa.

-Publication types :clinical Trial

PMID : 11544977 [Pub Med – indexed for MEDLINE ]

J. 2001 Jul ; 9(17) : 592 – 4 .



# ANNEXES

## Annexe

### Considérations éthiques :

L'étude concernera le paludisme qui est aujourd'hui un problème prioritaire au Mali. Une meilleure compréhension de la part des parents faciliterait le bon déroulement de cette étude. Les prélèvements de sang qui seront effectués permettront de faire un dépistage du paludisme. Il est certain que le prélèvement sanguin cause des ennuis aux patients qui n'en retireront pas un bénéfice direct dans l'immédiat, mais bénéficieront d'un examen clinique médical. Le protocole d'étude de l'efficacité thérapeutique sera mener sous la responsabilité d'un personnel médical qualifié dont la première tâche sera de veiller au bien être des malades participant à l'étude.

Votre participation est totalement libre et volontaire. Si vous ne désirez pas que votre enfant participe à cette étude, il recevra le même traitement que d'habitude au dispensaire. La participation à cette étude ne coûtera rien ni à votre famille. Vous pouvez également retirer votre enfant de l'étude à n'importe quel moment et pour n'importe quelle raison.

Votre enfant tirera bénéfice de sa participation à cette étude car il sera étroitement suivi au cours des 14 jours. S'il continue à souffrir du paludisme, il recevra un traitement de remplacement qui guérira la maladie. Il y aura tous les jours quelqu'un ici au dispensaire, de sorte que, même en dehors des rendez-vous et pendant le week-end vous pouvez amener votre enfant pour un contrôle si vous pensez qu'il est malade.

Si vous acceptez de participer à cette étude, nous aimerions que vous ameniez encore 5 fois

Votre enfant au dispensaire au cours des 2 prochaines semaines, afin que nous puissions suivre l'évolution du traitement. Il est très important que nous voyons votre enfant les jours fixés pour les rendez-vous, c'est pourquoi si vous pensez ne pas pouvoir venir, dites- le nous.

A chaque visite votre enfant subira un examen médical complet, et un petit échantillon de sang sera prélevé par piqûre au doigt pour réaliser des frottis sanguins dans lesquels nous chercherons si votre enfant a encore des parasites du paludisme.

Avez-vous des questions à poser au sujet de l'étude ?

## ANNEXE

FICHE D'ENREGISTREMENT DU MALADE								Adresse (domicile) pour le suivi							
Numéro d'ordre				Nom				Nom de la personne s'occupant de l'enfant							
Age(mois)		Poids(kg)		Hb/Ht(J0)		Hb/HT(J14)		Dose totale de médicament(mg de base)							
Prise antérieure d'antipaludiques (Oui/Non/inconnu)				Médicament				Posologie							
	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14
Date															
Signes de danger															
Antécédents de fièvre(24 hrs)															
Prise antérieure de médicaments															
Température axillaire															
Densité parasitaire															
Type de traitement donné															
Raison de l'exclusion ou de l'abandon pendant le suivi															
Glycémie( J0- J2)															
Observations															
<div style="display: flex; justify-content: space-between; padding: 0 10px;"> <span>Evaluation générale</span> <span>ETP</span> <span>ETT</span> <span>RCA</span> <span>Perdu de vue</span> </div>															

## Annexe :

### DEFINITION DU PALUDISME GRAVE ET COMPLIQUE (Warrel et al., 1990)

Le paludisme à *Plasmodium falciparum* grave est défini par la présence d'un ou plusieurs des critères suivants en présence d'une parasitémie asexuée :

Critères définissant une maladie grave

- 1 Paludisme cérébral
- 2 Anémie normocytaire grave (Hb < 5 g /dl)
- 3 Insuffisance rénale (créatinine sérique > 3,0 mg/dl)
- 4 Œdème pulmonaire
- 5 Hypoglycémie (< 40 mg/dl)
- 6 Collapsus circulaire ou état de choc (TA systolique < 70 mm Hg chez l'adulte ou < 50 mm Hg chez l'enfant de moins de 5 ans)
- 7 Hémorragies spontanées ou coagulation intramusculaire disséminée
- 8 Convulsions généralisées répétées
- 9 Acidémie ou acidose
- 10 Hémoglobinurie macroscopique.

### Autres manifestations

- 1 - Atteinte de la conscience moins profonde q'un coma véritable
- 2 - Prostration ou faiblesse extrême (incapacité de se tenir debout ou assis)
- 3 - Hyper Parasitémie (> 5% d'érythrocytes infectés)
- 4 - Ictère (bilirubine sérique totale > 3 mg/ dl)
- 5 - Hyperthermie ( température axillaire > 39,5°c ) .

§ : Après une convulsion généralisée, le coma doit persister pendant au moins 30 minutes pour être distingué du coma transitoire après convulsions.

**Annexe :**

**CLASSIFICATION GENERALE DE LA REPONSE:**

Pour la détermination de l'échec thérapeutique , nous allons choisir 3 catégories de réponses aux traitements conformément au nouveau protocole de L'OMS 1996 modifié et adapté à nos conditions d'études :

- ◆ L'échec thérapeutique précoce (ETP) ;
- ◆ L'échec thérapeutique tardif (ETT) ;
- ◆ Réponse clinique satisfaisante (RCA).

La réponse au traitement est classée ETP , si :

# Apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave les jours 1,2 ou 3, en présence d'une parasitémie ;

# Température axillaire  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  le J2 avec une parasitémie  $>$  à celle du J0

Température axillaire  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  le J3 en présence parasitémie ;

# Parasitémie le J3 égale ou supérieure aux 25 % de celle du J0

La réponse au traitement est classée comme échec thérapeutique précoce si le malade présente l'un des signes suivants pendant les jours 4

à 14 de la période de suivi :

**ETT**

# Apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave en présence d'une parasitémie n'importe quel jour entre le jour 4 et jour 14, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce ;

# Température axillaire  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  en présence d'une parasitémie n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 14, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce

La réponse au traitement est classée comme réponse clinique adéquate (RCA) si le malade présente l'un des signes suivants au cours de la période

de suivi (jusqu'au jour 14) :

**RCA :**

# Absence de parasitémie le jour 14 quelle que soit la température axillaire, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce ou tardif :

# Température axillaire  $< 37,5^{\circ}\text{C}$  avec ou sans parasitémie, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce ou tardif

## FICHE SIGNALETIQUE

**Nom** : Malet

**Prénom** : Issa

**Nationalité** : Malienne

**TITRE** : Efficacité in vivo d'une combinaison thérapeutique Sulfadoxine-Pyriméthamine + Quinine (traitement choc) pour le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* au Mali.

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

**Secteur d'intérêt** : Santé Publique.

### **RESUME:**

L'étude a comparé l'efficacité clinique et parasitologique ainsi que la tolérance de la combinaison Sulfadoxine/Pyriméthamine + Quinine à celle de la Sulfadoxine/Pyriméthamine.

Elle s'est déroulée d'août 2002 à octobre 2003 à Selingué. Les cibles étaient les enfants âgés de 6 à 59 mois et ayant une mono infection à *Plasmodium falciparum*

Il s'agissait d'un essai contrôlé randomisé. 52 enfants ont été traités par la combinaison thérapeutique Sulfadoxine/Pyriméthamine+Quinine et 48 enfants ont été traités par la Sulfadoxine/Pyriméthamine.

Les deux groupes de traitement étaient comparables, aucun cas d'allergie ni de complication n'a été enregistré.

La fréquence de guérison clinique et parasitologique a été plus élevée à J7, J14 et le délai de guérison plus court et durable dans le groupe A

La réponse clinique adéquate a été de 96,2% dans le groupe A contre 95,8% dans le groupe B .

**Mots clés** : Efficacité, Sulfadoxine/Pyriméthamine, Quinine, Paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*, enfants.

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;
- D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque