

**ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DU MALI**

Année 1985

No

**EFFICACITE SCHIZONTICIDE D'UN
NOUVEL ANTIPALUDIQUE
LE CHLORHYDRATE D'HALOFANTRINE**

THESE :

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

Par :

Amagana DOLO

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

(DIPLOME D'ETAT)

EXAMINATEURS

Président

Professeur Philippe RANQUE

Membres

- Docteur LE DU***
- Docteur Georges SOULA**
- Docteur Boubacar CISSE**

Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du MALI

Année Académique 1984 - 1985

Directeur Général.....Professeur ALIOU BA
Directeur Général Adjoint.....Professeur BOCAR SALL
Conseiller Technique.....Professeur Philippe RANQUE
Secrétaire Général.....Monsieur DEMBA DOUKOURE
Econome.....Monsieur Philippe SAYE

PROFESSEURS MISSIONNAIRES :

Docteur MILLET.....O.R.L.
Professeur Francis MIRANDA.....Biochimie
Professeur Alain GERAULT.....Biochimie
Professeur Michel QUILICI.....Immunologie
Docteur François ROUX.....Biophysique
Professeur Humbert GIONO-BARBER.....Pharmacodynamie
Professeur OUMAR SYLLA.....Pharmacie Chimique
Docteur Jean REYNIER.....Pharmacie Galénique
Docteur Melle Marie-Hélène ROCHAT.....Pharmacie Galénique
Docteur Guy BECHIS.....Biochimie
Docteur Mme GIONO Paulette BARBER.....Anatomie et Physiologie humair
Monsieur EL HADJ MAKTAR WADE.....Bibliographie

PROFESSEURS RESIDANT A BAMAKO :

Professeur Aliou BA.....Ophtalmologie
Professeur Bocar SALL.....Orthopédie-Traumatologie
Professeur Philippe RANQUE.....Parasitologie
Professeur Mamadou DEMBELE.....Chirurgie Générale
Professeur Souleymane SANGARE.....Pneumo-Phtisiologie
Professeur Ag. RHALY.....Médecine Générale
Professeur ALY GUINDO.....Gastro-Entérologie
Professeur Mamadou Lamine TRAORE.....Chirurgie Générale -
Médecine Légale

Professeur Mamadou Kouréissi TOURE.....Cardiologie
 Professeur Yaya FOFANA.....Hématologie
 Professeur Mahamane MAIGA.....Néphrologie
 Professeur Abdel Karim KOUMARE.....Anatomie-Chirurgie Générale
 Professeur Brehima KOUMARE.....Microbiologie
 Professeur Siné BAYO.....Histo-Embryologie-Anatomie-
 Pathologie
 Professeur Bouba DIARRA.....Bactériologie
 Professeur Moussa ARAMA.....Chimie Organique-Analytique
 Professeur Niamanto DIARRA.....Mathématiques
 Professeur N'Golo DIARRA.....Botanique
 Professeur Salikou SANOGO.....Physique
 Professeur Mamadou KOUMARE.....Pharmacologie-Matières Médical
 Professeur Sidi Yaya SIMAGA.....Sant Publique
 Professeur Souleymane TRAORE.....Physiologie Générale
 Professeur Yéya Tiémoko TOURE.....Biologie
 Professeur Amadou DIALLO.....Génétique-Zoologie

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE :

Docteur Abderhamane Sidèye MAIGA.....Parasitologie
 Docteur Sory Ibrahima KABA.....Santé Publique
 Docteur Balla COULIBALY.....Pédiatrie
 Docteur Bocar CISSE.....Dermato-Léprologie
 Docteur Issa TRAORE.....Radiologie
 Docteur Sidi Yéya TOURE.....Anesthésie-Réanimation
 Docteur Baba KOUMARE.....Psychiatrie
 Docteur Jean-Pierre COUDRAY.....Psychiatrie
 Docteur Aly Nouhoum DIALLO.....Médecine Interne
 Docteur Mamadou Marouf KEITA.....Pédiatrie
 Docteur Toumani SIDIBE.....Pédiatrie
 Docteur Moussa TRAORE.....Neurologie
 Docteur Eric PICHARD.....Sémiologie Médicale-Hématologie
 Docteur Gérald GROSSETETE.....Dermato-Leprologie
 Docteur Marc JARRAUD.....Gynéco-Obstétrique

Docteur Bénitiéne FOFANA.....Gynéco-Obstétrique
Docteur Mme Sy Aïda SOW.....Gynéco-Obstétrique
Docteur Amadou Ingré DOLO.....Gynéco-Obstétrique
Docteur Kalilou OUATTARA.....Urologie
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA.....Stomatologie
Docteur Massaoulé SAMAKE.....Gynéco-Obstétrique
Docteur Salif DIAKITE.....Gynéco-Obstétrique
Docteur Abdoulaye Alassane TOURE.....Chirurgie-Sémiol. chirurgicale
Docteur Djibril SANGARE.....Chirurgie
Docteur Sambou SOUMARE.....Chirurgie
Docteur LE DU.....Parasitologie
Docteur Moussa Issa DIARRA.....Biophysique
Docteur Mme THIAM Aïssata SOW.....Biophysique
Docteur Daouda DIALLO.....Chimie Minérale
Docteur Abdoulaye KOUMARE.....Chimie Générale-Organique-
Analytique
Docteur Hama CISSE.....Chimie Générale
Docteur Sanoussi KONATE.....Santé Publique
Docteur Georges SOULA.....Santé Publique
Docteur Pascal FABRE.....Santé Publique
Docteur Boubacar CISSE.....Toxicologie
Docteur Elimane MARIKO.....Pharmacodynamie

CHARGES DE COURS :

Docteur Gérald TRUSCHEL.....Anatomie-Sémiologie chirurgical
Docteur Boukassoum HAIDARA.....Galénique
professeur N'Golo DIARRA.....Botanique
Professeur Souleymane TRAORE.....Physiologie Générale
Professeur Niamanto DIARRA.....Mathématiques
Docteur Boubacar KANTE.....Galénique
Docteur Abdoulaye DIALLO.....Gestion
Docteur Bouba DIARRA.....Parasitologie
Docteur Bakary SACKO.....Biochimie
Docteur Souleymane DIA.....Pharmacie Chimique

Docteur Modibo DIARRA.....Biochimie-Nutrition
Docteur Jacqueline CISSE.....Biologie animale
Monsieur Ibrahim CAMARA.....Hygiène du Milieu
Docteur Sory Ibrahima KABA.....Santé Publique
Monsieur Cheick Tidiane TANDIA.....Hygiène du Milieu

S O M M A I R E

P A G E S

INTRODUCTION.....	1
1- <u>L'HALOFANTRINE</u>	3
1.1. Propriétés physico-chimiques	3
1.2. Présentation	3
1.3. Pharmacocinétique.....	4
1.4. Essais cliniques	4
2. <u>LIEUX D'ETUDES</u>	7
2.1. Situation géographique	7
2.2. Ecosystème.....	7
2.3. Historique.....	7
2.4. Démographie.....	8
2.5. Activités économiques	8
2.6. Situation sanitaire	8
3. <u>METHODOLOGIE</u>	10
3.1. Protocoles	10
3.2. Techniques employées.....	11
3.3. Modalités pratiques.....	19
3.4. Effectifs suivis.....	21
4. <u>RESULTATS ET COMMENTAIRES</u>	22
4.1. Comparaison initiale des groupes	22
4.2. L'effet dose : efficacité respective de l'halofantrine à 16 mg/kg et 24 mg/kg.....	23
4.3. Efficacité respective de l'halofantrine et de la chloroquine.....	28
4.4. Résultats de l'essai ouvert (2 ^e phase)	33
4.5 Résultats sur les autres espèces plasmodiales	35
4.6. Résultats du dépistage sur le terrain de la chloroquinurie par la méthode de Dill et Glazko	37
<u>CONCLUSIONS</u>	38
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	
<u>ANNEXE</u>	

LISTE DES ABREVIATIONS ET DES SIGLES

N	=	effectif
M	=	moyenne
ET	=	écart-type
t	=	coefficient de Student comparant 2 moyennes
G.E	=	goutte épaisse
NS	=	non significatif
ENMP	=	Ecole Nationale de Medecine et de Pharmacie

JE DÉDIE CETTE THÈSE

- A la memoire de mon père
- A la memoire de ma mère

Vous avez toujours oeuvré pour la réussite de vos enfants
Ce travail est le fruit de l'éducation exemplaire que
vous nous avez prodigué.

Reposez en paix.

- A mon grand-frère Zacharie DOLO : infirmier d'Etat
Ton soutien moral et matériel ne m'a jamais manqué au
cours de mes études. Trouvez ici mes remerciements très
fraternels.

- A mon grand-frère Mathias DOLO : ingénieur.

Veillez trouver dans ce travail le sentiment de mon
amour fraternel.

- A tous mes parents à Sangha : oncles, tantes, cousins et
cousines.

En témoignage de leur sympathie, leur soutien moral
et matériel.

- A mes soeurs à Koro :

Vos conseils m'ont toujours conduit sur le bon chemin.
Toutes mes reconnaissances.

- A Monsieur Laya DOLO au T.P. de Sévaré.

Vous avez été pour moi un support solide lors de mes
études au Lycée de Sévaré. Ainsi, ce joyeux jour me
donne l'occasion de vous adresser mes vifs remerciements.

- A Messieurs Paul DOUGNON : infirmier d'Etat
Samuel GUINDO , comptable à la SAFGRAD
Assama DARA, prof. à l'EHEP
Philippe SAYE, économiste à l'ENMP

Soyez assurés de ma respectueuse reconnaissance

- A tous mes amis, je préfère ne pas les citer, de peur d'en
oublier. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde
gratitude.

- A tous les camarades de promotion.

Toute notre amitié.

- Aux Docteurs Yeya TOURE et Amadou DIALLO.

Trouvez dans ce travail l'expression de notre profonde gratitude.

- A toute l'équipe d'entomologie du laboratoire d'Epidémiologie des Affections Parasitaires de l'ENMP.

Recevez ici toute notre amitié et notre sincère reconnaissance.

- Au Doyen, le Prof. Aliou BA,

Toute notre admiration.

- A tout le personnel de l'ENMP

- A tous les Etudiants de l'ENMP

Je vous adresse mes sincères remerciements.

R E M E R C I E M E N T S

- A l'équipe du Professeur AMBROISE-THOMAS (Grenoble)

- Mme le D^r. GOULLIER

D^r. François PEYRON

Dr. Denis ROUGLER

Nous avons trouvez auprès de vous une précieuse collaboration pour l'élaboration de ce travail. Soyez assurés de notre sympathie et de notre sincère attachement.

- A l'équipe sur le terrain sous la compétente direction du D^r. Ogobara DOUMBO :

-D^r. Ba Alti TAMBOURA

- Mlle Roda DAO

- Mr. Kekoun NIAGALY

- Mr. Abinème DOUMBO

- Mr. Mamadou Billo DIALLO, chauffeur.

Ma reconnaissance et mes remerciements pour la facilité et la compréhension que j'ai trouvé auprès de vous durant ce travail.

- Aux microcopistes.

Dr. LE DU

D^r. O. DOUMBO

D^r. F. PEYRON

Mme GOULLIER

Toutes mes reconnaissances.

- Au chef de poste médical de Safo : Mr. Bougou BOUARE.

et aux Aide-Soignants : Bakary KANE et Daniel KANE.

En temoignage de votre entière disponibilité et de votre participation active à l'exécution de ce travail. Je vous prie d'agrèer mes remerciements et ma reconnaissance.

- Au D^r. Georges SOULA

Votre devouement sans calcul a permis d'exploiter au clair les résultats de cette enquête. Toutes mes reconnaissances.

- A mon ami, le Dr. Ba Alti TAMBOURA.

Toutes mes reconnaissances pour m'avoir assisté courageusement à l'informatique.

- Au Dr LE DU, pour avoir supervisé mes travaux de laboratoire sur le test de Dill et Glazko.
- A mon ami et frère, Monsieur Tigué GUIROU, Secrétaire de Direction au Ministère des Affaires Etrangères.
Vous avez dactylographié cette thèse en un temps record avec gentillesse. Toutes mes reconnaissances.

AU PRESIDENT DU JURY, NOTRE MAITRE DE THESE

- Professeur Philippe RANQUE, Professeur de parasitologie, Conseiller Technique à l'ENMP, directeur du Laboratoire d'Epidémiologie des Affections Parasitaires de l'ENMP.

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce Jury de thèse. Votre esprit de chercheur et votre volonté de réussir seront pour nous un exemple bénéfique. Nous vous remercions infiniment pour l'aide morale et matérielle que nous avons reçu de vous durant ces travaux.

- Aux membres du Jury

- Docteur LE DU, chef de travaux au Laboratoire d'Epidémiologie des Affections Parasitaires de l'ENMP.

Eminent paludologue, nous avons bénéficié de vos grandes qualités tant humaines que scientifiques. Nous vous remercions, notre cher Tonton, pour votre grande disponibilité.

- Docteur Georges SOULA, Assistant Chef de clinique de Santé Publique à l'ENMP.

Vos conseils, vos directives n'ont cessé de nous apporter la lumière tout au long de notre rédaction. Grâce à votre disponibilité de jour comme de nuit ce travail a pu être réalisé.

Veillez trouver l'expression de notre sincère attachement.

- Docteur Boubacar CISSE, Professeur de Toxicologie à l'ENMP, chef de service de Toxicologie à l'ENRSP.

Nous nous réjouissons d'avoir bénéficié de vos cours de Toxicologie durant 2 ans. Nous sommes très satisfaits de vous avoir comme membre de ce Jury. Je vous adresse mes sentiments, de respect et de reconnaissance.

INTRODUCTION

Le paludisme constitue jusqu'à présent un des problèmes majeurs de santé publique dans les pays en voie de développement. Plus d'un milliard d'habitants vivent encore dans les zones impaludées et payent un lourd tribut avec un million de décès par an (4). Il constitue l'une des premières causes de mortalité infanto-juvénile en Afrique Tropicale. Il est la première cause des anémies de la femme enceinte et serait responsable de nombreux avortements. De plus, l'impact socio-économique lié au nombre de journées de travail perdues grève certainement l'économie précaire de ces pays.

Au point de vue thérapeutique, aucun progrès n'avait été enregistré jusqu'en 1940. C'est à cette époque, qu'a été mis au point le premier composé antipaludique de synthèse, la chloroquine, ouvrant la voie à toute une série d'antipaludiques (3).

L'espoir fondé par la décennie O.M.S. d'éradication du paludisme (24) par l'utilisation massive d'amino-4-quinoléines et d'insecticides à effet rémanent tel que le DDT, s'est soldé par un échec. Dès lors, en 1968, on ne parle plus d'éradication mais plus modestement de contrôle de l'endémie (3). Cependant l'avenir continue à s'assombrir depuis la découverte des premières souches résistantes (3) de Plasmodium falciparum à la chloroquine et l'apparition de polychimiorésistances (18).

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

- un dérivé 4 quinoléine-méthanol (Méfloquine)
- un dérivé de l'artémésine (Quinghaosu)
- un phénanthrène-méthanol (l'halofantrine).

La mauvaise connaissance de la pharmacocinétique du Quinghaosu, sa présentation en solution injectable, ses effets secondaires oncogènes et l'apparition de souches de P. falciparum

résistantes à la méfloquine (Sud-Est Asiatique), ont motivé la recherche sur l'halofantrine.

Au Mali, le P. falciparum reste encore sensible aux deux familles de drogues habituellement utilisées (quinine et amino-4 quinoléines). Mais l'extension de la résistance à la chloroquine (10,28,36) en Afrique de l'Est (1980), puis en Afrique Centrale (1983), incite à la mise au point de médicaments substitutifs de la chloroquine. C'est dans ce cadre que des essais cliniques sur le chlorhydrate d'halofantrine ont été réalisés par le laboratoire d'Epidémiologie des Affections Parasitaires de l'ENMP.

Le but de notre travail a été de contrôler, en simple aveugle, l'efficacité schizonticide de deux posologies différentes d'halofantrine par rapport à un groupe témoin recevant de la chloroquine.

Après avoir décrit les principales caractéristiques de l'halofantrine, nous détaillerons la méthodologie employée et exposerons les résultats obtenus. Une bibliographie suivra les conclusions.

1- HALOFANTRINE

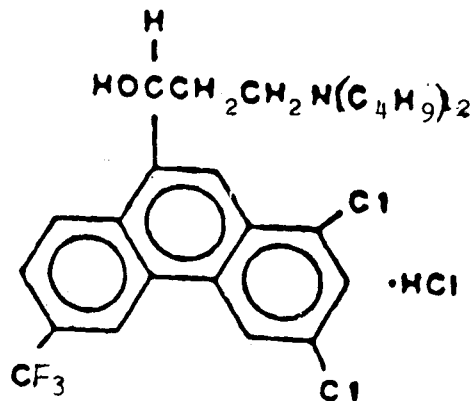
L'halofantrine est un nouvel antipaludique mis au point par l'Armée Américaine pour le traitement du paludisme à souche de P. falciparum chloroquino-résistante (11, 12).

1.1. Propriétés physico-chimiques

. Dénomination

WR 171,669 : 8 - (dibutylamino) - 1,3 - dichloro -6 (trifluorométhyl -9-phénanthrène-propanol hydrochloride.

. Structure



. Solubilité

<u>Solvant</u>	<u>Solubilité (mg/ml)</u>
eau distillée	0,086
eau physiologique saline	insoluble
diméthylsulfoxyde	très soluble

. Stabilité

La drogue est stable sous forme de simple poudre ou sous forme de gélule pendant 3 mois à 45° et 2 mois à 60° (2).

1.2. Présentation

Nous avons :

- le chlorhydrate d'halofantrine en comprimé de 250 mg et en suspension buvable dosé à 5 p. cent.

- le quinate d'halofantrine en gélule de 250 mg.

1.3. Pharmacocinétique

Le pic sérique du chlorhydrate d'halofantrine est obtenu à la troisième heure de son ingestion. L'élimination est en grande partie urinaire (2).

1.4. Essais cliniques (2, 11, 31).

Phase I : Elle a été réalisée en 1970 chez 40 volontaires aux Etats-Unis pour l'étude de la toxicité et de la tolérance. Il résulte de cette étude que l'halofantrine est bien tolérée à des doses uniques par voie orale de 750 mg. La dose de 420 mgx3/jour ne provoque pas de symptômes durant 24 heures ; mais un traitement à cette dose durant 2 à 3 jours a entraîné chez la moitié des sujets des douleurs abdominales et des nausées. Il n'y a pas eu de troubles biologiques significatifs.

Phase II : L'étude a porté sur 39 sujets :

- 2 sujets étaient infectés par une souche chloroquino-sensible de P. vivax. Ils ont reçu 250 mg toutes les 6 heures pendant 3 jours et ont été guéris.

- 3 sujets infectés par une souche Africaine (d'Ouganda) de P. falciparum chloroquinosensible, ont subi le même traitement que les deux précédents ; ils ont été guéris au bout de 3 jours.

- 1 sujet infecté par une souche Buchanan de P. falciparum a été guéri avec une dose de 250 mg toutes les 6 heures pendant 2 jours.

- 33 sujets infectés par une souche vietnamienne Smith de P. falciparum résistante à la chloroquine, ont été traités par des doses variées d'halofantrine. Les résultats figurent dans le tableau suivant :

Nbre de sujets	Dose	Nbre de sujets guéris
9	250 mg Q 6 h x 3 jours	9
3	250 mg Q 6 h x 2 jours	3
3	250 mg Q 6 h x 1 jour	3
3	500 mg Q 12 h x 1 jour	3
3	1.000 mg en dose unique	1
8	1.000 mg + 500 mg 6 heures après .	8

Q 6 h = en six heures d'intervalle.

2 sujets seulement ont présenté des signes digestifs à type de diarrhées et de nausées.

Phase III A

L'étude a été réalisée par l'US Army, en Thaïlande, en collaboration avec l'armée thaïlandaise. Il s'agit d'un essai contrôlé en double aveugle, comportant :

- un groupe halofantrine : recevant 1500 mg en 3 prises séparées de 6 heures d'intervalle.
- et un groupe méfloquine recevant à dose unique 1 à 1,5 g.

Résultats :

Sur les 26 sujets traités à l'halofantrine, 25 ont été guéris (soit 96 p. cent). Pour la méfloquine 38 sont guéris sur les 48 sujets traités (soit 88 p. cent).

La parasitémie a complètement disparu en ce qui concerne l'halofantrine au bout de 60 heures. Pour la méfloquine la baisse de la parasitémie est obtenue au bout de 75 heures à la dose unique de 1,5 g et au bout de 79 heures à la dose unique de 1 g.

La fièvre a disparu dans le groupe halofantrine au bout de 46 heures, 53 heures dans le groupe méfloquine 1,5 g et 82 heures pour 1 g.

Il y a moins d'effets secondaires tels diarrhées, vomissements, douleurs épigastriques et nausées avec le groupe halofantrine qu'avec celui recevant la méfloquine 1,5 g.

2. LIEUX D'ETUDES

Notre étude s'est déroulée dans 3 villages : Safo, Dognoumana et Chodo.

Critères de choix de ces villages :

- Non loin de Bamako
- Accessibilité facile et population coopérante.
- Villages d'au moins 400 habitants situés en zone d'endémie paludéenne.

2.1. Situation Géographique (Cf. Figure 1).

Le village de Safo est situé à 15 km au Nord-Est du quartier Banconi de Bamako. Il constitue un secteur de développement de l'arrondissement de Kalabankoro (cercle de Kati). Les villages de Dognoumana et de Chodo, qui dépendent du secteur de Safo, sont situés à une quinzaine de km au Nord de ce dernier.

2.2. Ecosystème (1)

Ces villages sont situés en zone soudanienne sur le plateau manding. On distingue une saison sèche : novembre - mai et une saison pluvieuse : juin - octobre (période de transmission active du paludisme). La végétation est de type savane arborée avec un tapis herbacé. Cette végétation tend vers la désertification liée à l'exploitation abusive du bois pour le ravitaillement de Bamako et au déficit pluviométrique de ces dernières années. L'appauvrissement de la faune est lié à la chasse intensive ; quelques rares espèces sont rencontrées : lièvres, chats sauvages, singes et phacochères.

2.3. Historique

Ces 3 villages sont issus de l'extension du royaume Bambara de Ségou. Les villages de Safo et de Dognoumana avaient leur premier site à Diogo (12 km à l'Est de l'actuel Dognoumana) ; c'est pour des raisons agro-pastorales et de chasse qu'ils ont choisi les sites actuels. Le village de Chodo a eu 3 sites

successivement : Kéninkou, Diogo et Chodo actuel depuis quelques décennies.

2.4. Démographie :

Le village de Safo compte environ actuellement 1.500 habitants composés essentiellement de Bambaras (environ 90 p. cent), puis de Malinkés (6 p. cent) et d'une minorité de Peulhs et de Sarakolés. (Selon le Chef de poste médical de Safo).

La population du village de Dognoumana est estimée à 650 habitants (selon le Chef du village). Les différentes ethnies rencontrées sont : les bambaras en tête, puis viennent les Sarakolés et les peulhs.

Quant à Chodo, il compte exactement 413 habitants (selon notre propre recensement exhaustif). Les sarakolés constituent l'éthnie dominante, puis viennent les bambaras et une minorité de peulhs et de maures.

Les taux d'alphabétisation et de scolarisation y sont faibles. Ces villages se caractérisent essentiellement par la pratique de l'animisme.

2.5. Activités économiques.

La principale activité économique est l'agriculture : mil, arachide, sorgho, maïs. Le jardinage constitue une source de revenus très importante à cause de la proximité de Bamako. Il existe notamment des aubergines, tomates, choux, gombos, mangues, bananes et goyaves.

L'élevage constitue une activité secondaire (ovins, caprins, bovins et volaille).

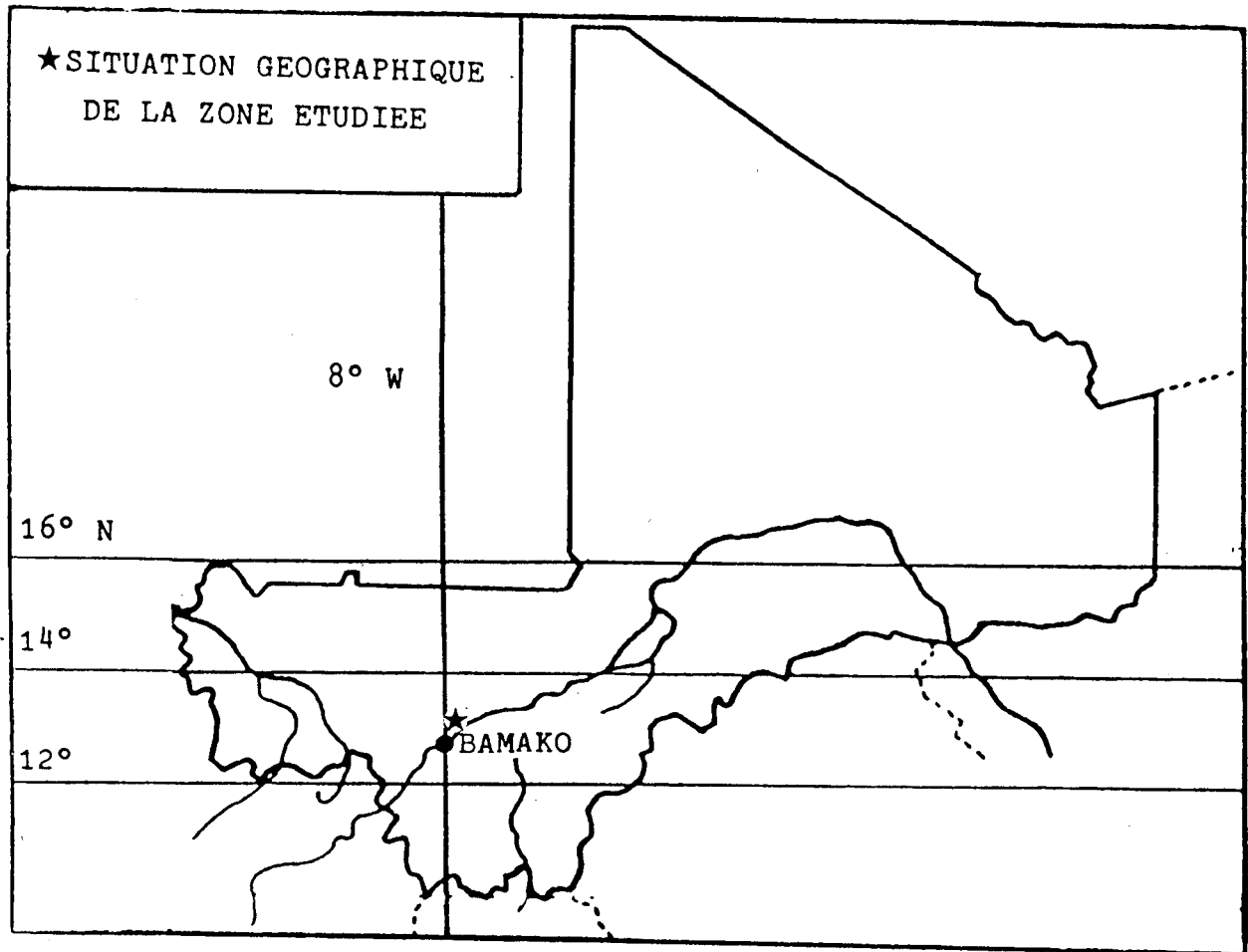
2.6. Situation sanitaire

Les villages de Dognoumana et de Chodo constituent les maillons terminaux des unités de soins de santé primaire. Ils dépendent du secteur de base de Safo. Il n'y a aucune structure sanitaire à Dognoumana ; par contre, existe à Chodo une ébauche

de comité de santé avec une activité de santé communautaire.

Selon l'infirmier Chef de poste médical de Safo, le paludisme constitue l'endémie majeure avec une prévalence d'environ 68 p. cent, ensuite arrive l'onchocercose 60 p. cent, les bilharzioses et les autres helminthiases. Les gastro-entérites constituent une cause importante de mortalité infantile ; les épidémies (rougeole, méningite) surviennent environ tous les deux ans. La fréquence du tétanos néo-natal est liée aux accouchements non contrôlés.

FIGURE N° 1



3. METHODOLOGIE

3.1. Protocoles

3.1.1. Type d'essai

Essai randomisé en simple aveugle concernant 113 enfants des 2 sexes âgés de 2 à 9 ans, répartis par tirage au sort en 3 groupes :

- . Groupe 1 : recevant 16 mg/kg d'halofantrine en 2 prises espacées de 12 heures.
- . Groupe 2 : recevant 24 mg/kg d'halofantrine en 2 prises espacées de 12 heures.
- . Groupe 3 : "Témoin chloroquine" recevant 10 mg/kg en 2 prises espacées de 12 heures.

3.1.2. Critères d'inclusion

- . Parasitémie égale ou supérieure à 1.000 trophozoïtes de P. falciparum par mm³
- . Adhésion des parents au suivi clinique, parasitologique et biologique.

3.1.3. Critères d'exclusion

- . Altération de l'état général.
- . Nausée, vomissement, affection cliniquement décelable de l'appareil digestif et toutes autres affections concomitantes aiguë ou chronique.
- . Perturbation biologique, hématologique, hépatique ou rénale.
- . Prise récente, depuis moins de 15 jours, d'un antipaludique (recherche d'une chloroquinurie).

3.1.4. Critères d'évaluation

- La sélection des sujets et l'étude de tolérance ont fait l'objet d'un suivi clinique et biologique dont les modalités sont rapportées dans la thèse de R. DAO (13).

- L'efficacité parasitologique, but de notre travail,

a été d'évaluer un suivi des parasitémies, grâce à la technique de gouttes épaisses quantitatives ; celles-ci ont toutes été lues par des microscopistes ignorant la répartition des enfants dans les 3 groupes.

3.1.5. Calendrier des interventions.

L'étude s'est déroulée dans le village de Safo, du 1^{er} au 31 juillet 1985 et comportait les étapes suivantes :

- J-2 : sélection clinique, parasitologique et biologique des sujets.
- J0 : Administration du produit et goutte épaisse quantitative.
- de J1 à J4, à J7, à J14 : goutte épaisse quantitative.

Au terme de cette première étude, un deuxième protocole simplifié a été réalisé dans les villages de Dognoumana et de Chodo en août 1985.

Son but était d'administrer en prise unique la posologie minimum optimale de chlorhydrate d'halofantrine révélée par la première étude.

Le second protocole ne comportait donc qu'un seul groupe halofantrine en prise unique et incluait des adultes, hormis les femmes enceintes ou allaitantes. A ceci près, il a été conduit selon les mêmes critères d'inclusion, d'exclusion, d'évaluation, et selon les mêmes étapes de J-2 à J14 précédemment décrites à propos du premier protocole.

3.2. Techniques employées et expression des résultats.

3.2.1. Technique de la goutte épaisse quantitative (8, 23).

Les lames porte-objet pour microscopie, livrées en paquet de 50, sont dégraissées et lavées de la façon suivante :

Elles sont immergées dans une solution d'alcool-acide à 10 p. cent (HCL 1 part, alcool à 90°, 9 parts) pendant 24 heures ; puis elles sont rincées à grande eau et séchées à l'étuve pendant 2 heures à 75°. Ces lames sont ensuite remballées en paquets de 50 et elles sont prêtes à l'utilisation.

Sur le terrain, pour la confection de la GE, la pulpe d'un doigt de la main gauche des sujets est aseptisée avec un coton imbibé d'alcool. On a pris soin d'éviter de la mouiller avec un excès d'alcool qui risquerait de contaminer la GE et de la fixer. La piqûre se fait avec une lancette stérile ; la première goutte de sang est nettoyée avec un coton sec. On presse la pulpe du doigt pour extraire la deuxième goutte de sang qu'on recueille sur une lame en son milieu. Avec le coin d'une autre lame, on étale délicatement cette goutte en imprimant une dizaine de mouvements circulaires dans le sens des aiguilles d'une montre, du centre vers la périphérie, pour obtenir un cercle d'un centimètre de diamètre environ.

La G.E. ainsi obtenue portant le numéro d'identification du sujet examiné est entreposée, bien à l'horizontale et à l'abri des mouches, de la poussière et de la chaleur dans une boîte porte-lame modèle O.M.S. Nous avons pris soin de confectionner des G.E. de dimensions et d'épaisseur homogène.

Après 24 heures, les G.E. sont colorées au Giemsa. La coloration des hématocytes et des érythrocytes s'effectue pendant 45 minutes dans du Giemsa dilué à 3 p. cent avec de l'eau tamponnée à pH = 7,2.

Une fois colorées et séchées, elles sont prêtes à l'examen. Cent champs microscopiques sont examinés pour chaque G.E. au grossissement 600 (objectif à immersion 100, oculaire 6x) au moyen d'un microscope binoculaire.

Les parasites sont comptés par espèces et par formes de développement pour obtenir la numération parasitaire.

3.2.2. Technique de dépistage de la chloroquinurie : Test de Dill et Glazko. (21).

La chloroquine est largement utilisée au Mali dans un but prophylactique ou curatif. Son absorption est rapide ; l'élimination se fait sous forme urinaire active : 10 p. cent de son métabolite non dégradé ayant une activité antimalarique s'élimine en 48 heures et 70 p. cent en 7 jours.

La prise récente de chloroquine était un critère d'exclusion formel. C'est pourquoi nous avons procédé à un dépistage de chloroquinurie, devant contrôler les données de l'interrogatoire des parents sur une éventuelle prise de chloroquine.

Différentes méthodes (17) sont utilisées pour le dosage de la chloroquine dans le sang et dans les urines ;

Parmi lesquelles on peut citer :

- Gravimétrie
- Microcristallographie
- Néphélométrie (Réactif de Mayer Tanret)
- Techniques colorimétriques
- Polarographie
- Spectrophotométrie dans l'ultra-violet
- " " " l'infra-rouge
- Techniques fluorimétriques
- Chromatographie : . sur papier
 - . sur couche mince
 - . en phase gazeuse.

Nous avons choisi la méthode de Dill et Glazko en raison de sa réalisation simple sur le terrain, ses résultats immédiats, la disponibilité locale de ses réactifs.

a) Historique

Le test de Dill et Glazko a été mis au point depuis 1961 par ces auteurs, pour le dépistage de l'amodiaquine dans les urines. Par la suite, les études ultérieures ont montré que ce test est valable pour toutes les amino-4 quinoléines. Les études de Mr. Jan Lelijveld et Henri Kortman (East African Institute of Malaria and other Vector-Borne Diseases, Amani United Republic of Tanzania), comparant le test classique de Wilson -Edeson et celui de Dill et Glazko, ont montré que ce dernier est un test sûr, fiable, simple, peu cher et permettant de déceler pendant 48 heures une dose de 10 mg/kg de chloroquine ingérée par la voie orale (21).

b) Principe.

Une solution chloroformique d'éosine donne en présence d'acide chlorhydrique une liqueur jaune, forme non ionisée de l'éosine. Celle-ci en présence d'une base comme la chloroquine (amino-4 quinoléine) donne un précipité rouge : forme ionisée de l'éosine.

c) Réactif de Dill et Glazko.

. Composition

Eosine	50 mg
HCL 1N	1 ml
Chloroforme	100 ml.

. Préparation.

- Peser 50 mg d'éosine (balance de précision) et le mettre dans un mortier en verre.
- Mesurer exactement 100 ml de chloroforme (éprouvette graduée) et 1 ml de HCL 1N (Gilson pipetman P. 1.000) et les verser dans le mortier en triturant avec le pilon en verre.
- Filtrer

On obtient une solution jaune qui constitue le réactif, qu'on met dans un flacon en verre pour le stockage (fermer hermétiquement).

N.B. Manipuler rapidement car le chloroforme est volatil (anesthésique) et soigneusement, en évitant le contact avec la peau et les yeux. Ne pas stocker le réactif dans un récipient en matière plastique (car le chloroforme est un solvant des matières plastiques). Le réactif est assez stable et sa conservation est bonne dans un flacon en verre hermétiquement fermé.

d) Matériels.

Il s'agit là des matériels utilisés au laboratoire pour la préparation du réactif :

- Balance de précision
- Mortier et pilon (en verre)
- Entonnoir
- Papier filtre Joseph

- une éprouvette graduée de 100 ml
- deux pipettes de précision : pipetman Gilson à réglage continu des volumes modèles P 100 et 1.000 avec les cônes de prélèvement correspondants.
- Tube à hémolyse en verre.

e) Mode Opérateur

- Récolter les urines dans un récipient propre, sans traces détergent, bien rincé.
- Prélever avec Gilson 1.000, 1.000 microlitres de solution contenant la chloroquine (ou urines de sujets ayant ingérés de la chloroquine).
- Y ajouter 100 microlitres de solution réactif (Gilson 100).

Il se forme un précipité rouge au fond du tube visible à l'oeil nu.

N.B. L'utilisation des pipettes de précision (Gilson) entre dans le cadre de nos innovations ; car J. Lelijveld et H. Kortman préconisaient prendre 2 ml d'urines pour 10 gouttes de réactifs.

f) Mise au point au laboratoire

Nous n'avons pas été satisfait des résultats du test initial de Dill et Glazko dans notre laboratoire (précipité moins net). En augmentant progressivement la quantité d'éosine, nous avons constaté que la réaction devenait de plus en plus nette. Des modifications significatives de proportions dans la composition des réactifs ont été effectuées :

Tableau N° 1 : Modifications effectuées.

	Dill et Glazko: DG 50	Modifications effectuées			
		DG 100	DG 200	DG 500	DG 1.000
Eosine (mg)	50	100	200	500	1.000
HCL 1N (ml)	1	1	1	1	1
Chloroforme (ml)	100	100	100	100	100

g) Test de sensibilité

Nous avons effectué le test à partir d'une solution étalon (N = 100 mg/l) en réalisant des dilutions successives $\frac{N}{2}$, $\frac{N}{4}$, $\frac{N}{8}$, $\frac{N}{16}$, $\frac{N}{32}$, $\frac{N}{64}$, $\frac{N}{128}$, $\frac{N}{256}$, $\frac{N}{512}$,

Le tube N° 1 contenant de l'eau distillée servait de tube témoin (T).

Tableau N° 2 : Test de sensibilité sur les différentes dilutions de chloroquine.

Dilutions Réactifs	T	N	$\frac{N}{2}$	$\frac{N}{4}$	$\frac{N}{8}$	$\frac{N}{16}$	$\frac{N}{32}$	$\frac{N}{64}$	$\frac{N}{128}$	$\frac{N}{256}$
DG 50	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
DG 100	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
DG 200	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-
DG 500	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-
DG 1000	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-

h) Essai sur 5 volontaires (adultes)

Ces volontaires sont constitués de personnels et d'étudiants de notre laboratoire. Nous avons recherché la chloroquinurie chez 3 volontaires ayant pris respectivement 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg en une seule fois. Le 4^e sujet (H) avait reçu 16 mg/kg d'halofantrine et le 5^e n'ayant rien reçu servait de témoin (T). Nous avons suivi l'élimination urinaire de la

chloroquine et de l'halofantrine de ces sujets par le DG 1000.

Tableau N° 3 : chronologie d'apparition et de disparition de la chloroquine dans les urines.

Temps													
Sujets	T0	1h	2h	3h	4h	5h	24h	48h	72h	96h	120h	144h	
S1 (2,5mg/kg)	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-			
S2 (5mg/kg)	-	-	-	-	+		+	+	+	+	-		
S3 (10mg/kg)	-	-	+				+	+	+	+	+	-	
H	-						-	-					
T	-						-	-	-	-	-	-	

i) Application du test sur le terrain

. Matériel sur le terrain

- Des sachets en matière plastique (Sada DIALLO) pour le recueil des urines.
- une table
- 2 bassines pour collecter les urines.
- 2 pipettes de précision : pipetman Gilson à réglage continu des volumes modèles P 100 et 1.000 avec les cônes de prélèvements correspondants.
- Tubes à hémolyse en verre placés sur des portoirs.

. Réalisation Pratique

- Récolter les urines fraîchement émises dans des sachets numérotés.

- Percer le coin d'un sachet à l'aide d'une paire de ciseaux.
- Prélever 1 ml d'urine à l'aide d'une pipette 1000 et mettre dans un tube numéroté de 5 ml.
- Récupérer les cônes de prélèvement dans un récipient pour nettoyage et utilisation.
- Ajouter 100 microlitres de réactif DG 1.000
- Agiter fortement le portoir.
- Lecture immédiate des résultats.

N.B. : Nous utilisons toujours un témoin positif et un témoin négatif.

3.2.3. Expression des résultats

Les parasitémies ont été exprimées en moyennes arithmétiques.

Cependant, pour l'étude de l'efficacité sur les trophozoïtes de P. falciparum nous avons également eu recours à la moyenne géométrique.

- Les moyennes géométriques ont été calculées selon la formule de William (34).

$$M1 = \frac{\sum \log (n + 1)}{N}$$

$$M2 = (\text{antilog } M1) - 1 \quad \text{résultats exprimés.}$$

La transformation logarithmique est recommandée chaque fois que la distribution de la variable présente une grande dispersion et s'éloigne de la loi normale, ce qui est le cas des parasitémies à trophozoïtes de P. falciparum.

- Les taux de réduction ont été calculés pour chaque sujet selon la formule :

$$Tx = \left(\frac{J0 - Jx}{J0} \right) \cdot 100$$

avec J0 = parasitémie initiale à J0

Jx = parasitémie au jour x

Nos résultats expriment les taux moyens de réduction observés à J1, J2, J14.

- Les comparaisons statistiques des moyennes reposent sur l'analyse de la variance (test F) ou sur le test t de student (34). Le seuil de signification a été choisi à 0,05.

3.3. Modalités pratiques

3.3.1. Adhésion des parents au protocole.

Dans chacun des trois villages, une sensibilisation préalable de la population a été réalisée une semaine à l'avance, avec la collaboration de l'infirmier chef de poste médical du secteur de base de Safo.

Au cours d'une réunion avec les autorités traditionnelles du village et des chefs de famille, nous avons débattu des problèmes liés au paludisme, perçus comme cruciaux par la population. Puis nous avons exposé les modalités pratiques du protocole, ses avantages (prévention et traitement du paludisme pendant l'hivernage, suivi médical) et ses inconvénients (piqûre au bout du doigt, prise de sang, nécessité d'un suivi régulier pendant 14 jours).

Nous n'avons observé aucun refus.

Enfin une rétro-information a été prévue : elle doit déboucher sur une prise en charge familiale de la prévention du paludisme.

3.3.2. Personnel d'enquête

L'équipe de terrain, dirigée par le Dr Ogobara DOUMBO, chercheur principal, du laboratoire d'Epidémiologie des Affections Parasitaires de l'ENMP (Pr Philippe RANQUE) était composée des membres permanents suivants :

- Dr Ba Alti TAMBOURA, médecin stagiaire.
- Mlle Roda DAO, étudiante en pharmacie à l'ENMP.
- M^r Kekoun NIAGALY, Technicien de développement Communautaire
- M^r Abinème DOUMBO, élève à l'Ecole Secondaire de la Santé.
- M^r Bougou BOUARE, infirmier chef de poste médical de Safo.
- M^r Mamadou Billo DIALLO, chauffeur.
- et moi-même

Elle a été épaulée par une équipe de parasitologues grenoblois (Pr Ambroise THOMAS) :

- Mme le Dr GOULLIER, chef de travaux
- Dr François PEYRON, assistant
- Dr Denis ROUGIER assistant.

La lecture des gouttes épaisses a été effectuée à l'ENMP sous le contrôle du Dr LE DU (chef de travaux), par le Dr DOUMBO, le Dr François PEYRON, Mme le Dr GOULLIER, et moi-même.

La répartition des tâches sur le terrain s'est structurée en cinq postes :

- Poste I : Secrétariat, enregistrement (2 personnes)
- Poste II : Clinique (2 personnes)
- Poste III : - Prélèvements sanguins
- Confection des G.E. et frottis
- administration du produit
(3 personnes)
- Poste IV : Recueil des urines et recherche de chloroquinurie
(1 personne)
- Poste V : Soins (1 personne).

Des navettes quotidiennes entre l'ENMP et le lieu d'enquête ont été assurées par le chauffeur, très sollicité (et d'une remarquable disponibilité).

3.3.3. Traitement des données

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées par le Dr Georges SOULA sur le micro-ordinateur Goupil 2 dont dispose l'ENMP avec les logiciels créés par le Pr B. DUFLO.

3.3.4. Difficultés rencontrées

La principale difficulté a été de dépister au début du mois de juillet des enfants infectés avec au moins 1.000 parasites par mm³.

Nous avons eu à faire deux séances de dépistage espacées de dix jours. Sur 707, G.E. effectuées au cours de ces deux séances, 26 enfants seulement repondaient à ce critère.

La saison des pluies, très tardive en 1985, a retardée la période de transmission palustre.

En deuxième phase (août) sur 723 G.E. de dépistage effectuées, 50 sujets repondaient à ce même critère d'inclusion.

En conséquence, il ne nous a pas été possible de respecter le critère d'inclusion parasitémie égale ou supérieure à 1.000 parasites/mm³ et nous avons été amené à inclure des parasitémies plus faibles.

Enfin, dans le village de Dognoumana, il ne nous a pas été possible d'assurer un suivi au delà du septième jour, en raison du nombre croissant de défections.

Effectif à J0 = 100
à J4 = 78
à J7 = 45

3.4. Effectifs suivis.

Tableau N° 4 :

	1ère phase	2ème phase
Dépistage	707 G.E.	723 G.E.
Inclusion	113 sujets	134 sujets
Contrôle J1	113 soit 100%	127 soit 95%
Contrôle J2	112 " 99%	127 " 95%
" J3	112 " 99%	126 " 94%
" J4	112 " 99%	104 " 78%
" J7	112 " 99%	80 " 60%
" J14	36 " 32%	42 " 31%

4. RESULTATS ET COMMENTAIRES

4.1. Comparaison initiale des groupes

Avant toute analyse, nous avons vérifié l'homogénéité des groupes randomisés quant à leurs compositions selon l'âge, selon le poids corporel et selon la parasitémie moyenne à trophozoïtes de P. falciparum.

L'examen des tableaux N°5 à 7, ne révèle aucune différence statistiquement significative et vérifie qu'aucun biais d'échantillonnage ne risque de fausser les comparaisons ultérieures.

Tableau N° 5 : Répartition des groupes en fonction de l'âge.

Groupes	N	M	ET	F
Halofantrine 16 mg/KG	36	7,44	3,46	2.58 N.S.
Halofantrine 24 mg/kg	36	5,78	2,94	
Chloroquine 10 mg/kg	41	6,95	3,19	
Total	113	6,75	3,25	

Tableau N° 6 : Répartition des groupes en fonction du poids Corporel

Groupes	N	M	ET	F
Halofantrine 16 mg/kg	36	22,36	10,44	1,42 NS
Halofantrine 24 mg/kg	36	18,47	9,53	
Chloroquine 10mg/kg	41	20,54	9,46	
Total	113	20,46	9,84	

Tableau N° 7 : Répartition des groupes en fonction de la parasitémie moyenne (arithmétique) de P. falciparum avant traitement.

	Halofantrine 16 mg/kg	Halofantrine 24 mg/kg	Chloroquine 10 mg/kg	F
N	36	36	41	0,71
M	2414	1261,33	1639,65	N.S.
ET	6080,26	2746,23	4701,3	

4.2. L'effet dose : efficacité respective de l'halofantrine à 16 mg/kg et à 24 mg/kg.

Le tableau 4 rapporte l'évolution des parasitémies moyennes (arithmétique) à trophozoïtes de P. falciparum dans les 2 groupes recevant l'halofantrine à raison de 16 ou 24 mg/kg. On constate une diminution considérable de celle-ci dès le premier

jour qui suit le traitement jusqu'à une disparition de la parasitémie les troisième et quatrième jours chez les 36 sujets du groupe à 16 mg/kg.

Paradoxalement, la chute de la parasitémie semble moindre dans le groupe halofantrine 24 mg que celle observée chez les sujets ne recevant que 16 mg. Cependant la comparaison statistique des moyennes par le test de Student ne montre aucune différence significative.

Les écart-types élevés traduisent une dispersion importante dans la distribution des parasitémies, c'est-à-dire l'existence coinjointe de sujets fortement et faiblement parasités.

Nous avons donc exprimé les parasitémies en moyennes géométriques dans le tableau N°9 (fig. N° 2) dont l'examen ne modifie pas les constatations déjà faites à propos du tableau N° 8.

Les taux de réduction dans le groupe 16 mg passent de 61 p. cent dès le premier jour à 100 p. cent le 3^e et le 4^e jour. Il est encore de 99,50 p. cent au 7^e jour et 98 P. cent au 14^e jour où l'effectif étudié n'est plus représentatif en raison du nombre important d'absents (tableau N° 10, fig.3).

Dans le groupe recevant 24 mg, on constate la même évolution des taux de réduction, à un niveau un peu moins élevé. Cependant la comparaison n'est pas statistiquement significative (t de Student).

Tableau N° 8 : Evolution des moyennes arithmétiques des trophozoïtes de P. falciparum dans les groupes halofantrine à 16 mg/kg et 24 mg/kg.

	Halofantrine 16 mg/kg	Halofantrine 24 mg/Kg	t
J0 N M ± ET	36 2414 ± 6080,26	36 1261,33 ± 2746	0,71 NS
J1 N M ± ET	36 303,78 ± 1126,47	36 197,56 ± 582,49	0,99 NS
J2 N M ± ET	36 2 ± 12	36 15 ± 83,91	0,94 NS
J3 N M ± ET	36 0	36 14 ± 79,96	0,80 NS
J4 N M ± ET	36 0	36 151,33 ± 632,81	1,29 NS
J7 N M ± ET	36 0,11 ± 0,66	36 50,44 ± 209,96	0,72 NS
J14 N M ± ET	11 0,36 ± 1,2	12 2,67 ± 9,24	

	HALOFANTRINE 16 mg/kg	HALOFANTRINE 24 mg/kg	t
J0 N M± ET	36 419,72 ± 5,85	36 278,89 ± 5,57	
J1 N M± ET	36 11,47 ± 9,42	36 9,81 ± 10,11	-0,14 NS
J2 N M± ET	36 0,12 ± 1,04	36 0,50 ± 2,38	1,03 NS
J3 N M± ET	36 0	36 0,34 ± 2,16	1,43 NS
J4 N M± ET	36 0	36 0,54 ± 5,26	1,44 NS
J7 N M± ET	36 0,04 ± 0,30	36 0,59 ± 2,90	1,52 NS
J14 N M± ET	11 0,15 ± 0,62	12 0,33 ± 1,74	0,6 NS

Tableau N° 9 : Evolution des moyennes géométriques des trophozoïtes de P. falciparum dans les groupes halofantrine à 16 mg/kg et 24 mg/kg.

	HALOFANTRINE 16 mg/kg	HALOFANTRINE 24 mg/kg	t
N J1 M ± ET	36 61 % ± 41 %	36 58 % ± 46 %	0,33 NS
N J2 M ± ET	36 99 % ± 6 %	36 93 % ± 27 %	1,27 NS
N J3 M ± ET	36 100 %	36 94 % ± 27 %	1,27 NS
N J4 M ± ET	36 100 %	36 85 % ± 59 %	1,49 NS
N J7 M ± ET	36 99,50 % ± 2 %	36 90 % ± 38 %	1,56 NS
N J14 M ± ET	11 98 % ± 8 %	12 93 % ± 23 %	0,68 NS

Tableau N° 10 : Evolution des taux de réduction de la parasitémie (trophozoïde de *P. falciparum*) dans les groupes halofantrine à 16 mg/kg et 24 mg/kg.

Fig 2

Réduction des charges parasitaires de Pl.falciparum sous l'action de l'Halofantrine aux doses de 16 mg/kg et 24 mg/kg

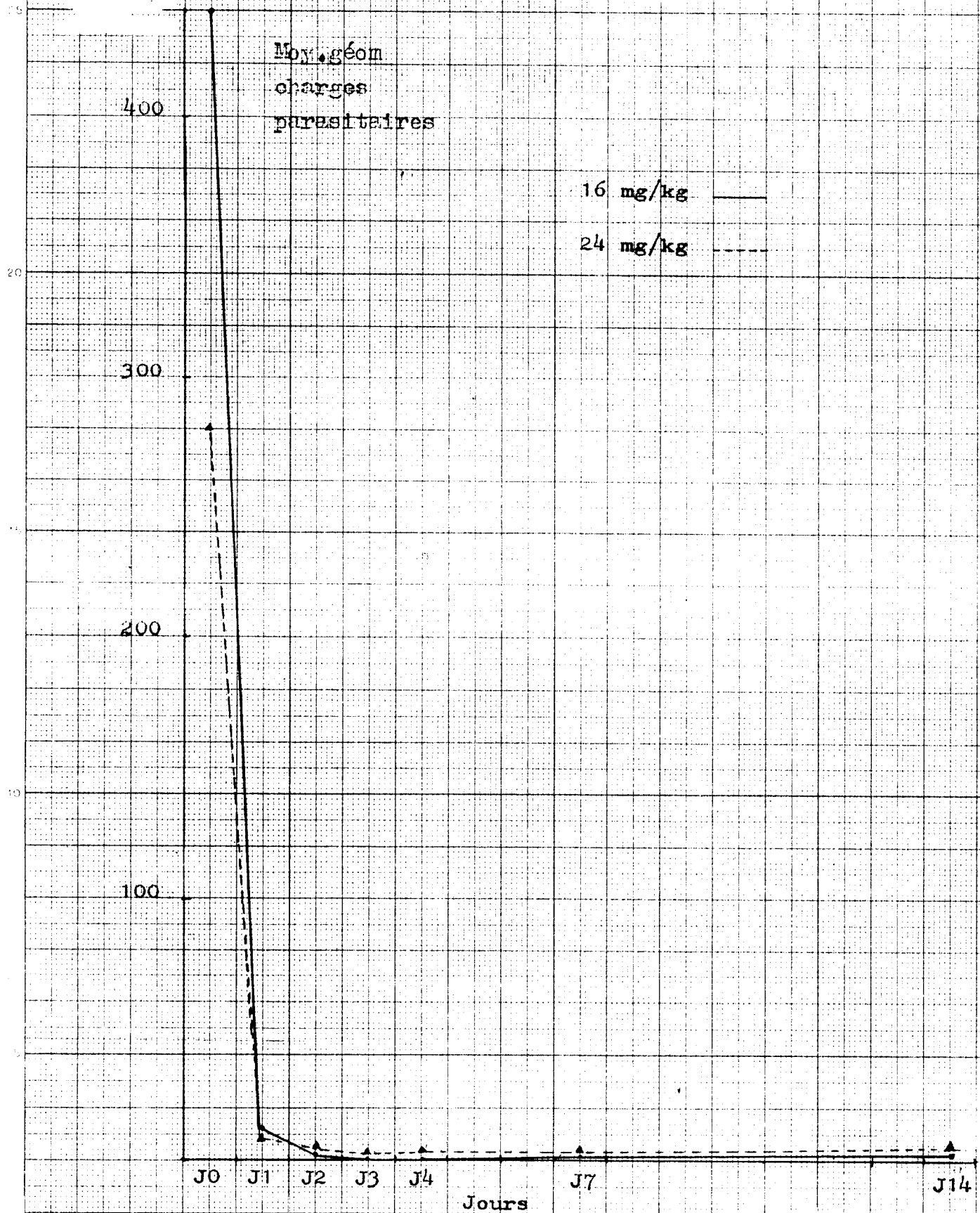
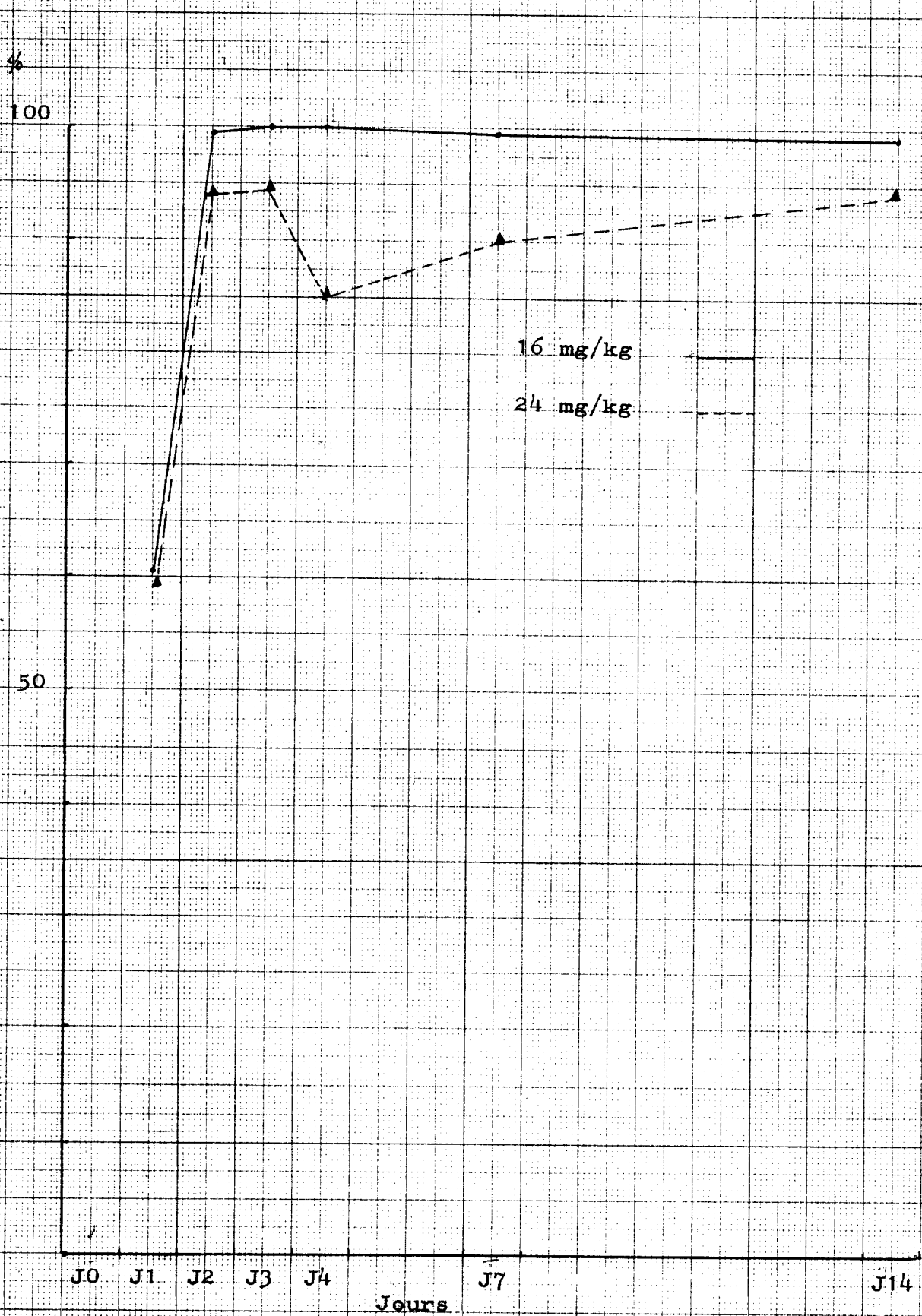


Fig 3 Evolution des taux de réduction de la parasitémie dans les groupes Halofantrine 16 mg/kg et 24 mg/kg



En conclusion, le chlorhydrate d'halofantrine administré à la dose de 16 mg/kg en 2 prises espacées de 12 heures, permet d'obtenir des résultats remarquables et identiques, à ceux obtenus avec 24 mg/kg selon la même administration.

Ces résultats permettent d'autoriser, pour la même efficacité, l'administration de l'halofantrine à la dose de 16 mg/kg.

4.3. Efficacité respective de l'halofantrine et de la chloroquine.

Les résultats précédents nous autorisent à confondre en un seul groupe les sujets ayant reçu 16 ou 24 mg d'halofantrine et à le comparer au groupe chloroquine.

Cette étude a donc pour but de situer l'efficacité de l'halofantrine par rapport à l'antipaludique de référence en Afrique de l'Ouest : la chloroquine.

Le tableau N° 11 rapporte les moyennes arithmétiques de la parasitémie des trophozoïtes de P. falciparum dans les 2 groupes :

- Une nette diminution de celle-ci est observée dès le 1^{er} jour dans les 2 groupes ; puis les parasitémies régressent jusqu'au 3^e jour à un niveau très faible, avec des fluctuations non significatives.

- La comparaison statistique des 2 groupes ne montre aucune différence significative, hormis au 14^e jour où les sujets traités par l'halofantrine présentent une parasitémie statistiquement plus faible que ceux traités par la chloroquine avec un risque d'erreur $\alpha < 0,05$ (1,57 trophozoïte de P. falciparum/mm³ contre 50,46 trophozoïtes de P. falciparum/mm³).

Les effectifs étudiés à J 14 sont faibles en raison des absents. Il est dans ces conditions difficile d'affirmer que les sujets vus à ce jour soient représentatifs des 2 groupes. Par ailleurs, rappelons que le test statistique de comparaison de

2 moyennes décrit par Student est applicable aux petits échantillons ; par contre la seule condition de sa validité est que le caractère étudié soit distribué selon la loi normale de Laplace-Gauss, condition qu'il est impossible de vérifier dans la distribution des parasitémies au 14^e jour.

Le tableau N° 12, (fig. N° 4) permet de faire les mêmes constatations avec des résultats exprimés en moyenne géométrique : la chute de la parasitémie obtenue avec la chloroquine paraît plus rapide au cours des 24 premières heures, tandis que l'halofantrine aurait une action plus prolongée selon les résultats du 14^e jour. Ces résultats expriment une tendance non significative à J1, et à la frontière de la signification statistique à J 14, compte tenu des réserves que nous avons émises plus haut.

Les taux de réduction (tableau 13, fig. N° 5) expriment de façon plus parlante tout ce qui vient d'être dit mais sans retrouver une différence statistiquement significative au 14^e jour.

Quant à la durée d'action de l'halofantrine qui serait supérieure à celle de la chloroquine, il s'agit là d'une hypothèse intéressante qui mériterait d'être confirmée ou infirmée par une étude plus large.

En définitive, l'halofantrine présente une efficacité au moins égale à celle de la chloroquine.

	Halofantrine	chloroquine	t
J0 N M ± ET	72 1837,67 ± 4720,07	41 1291,9 ± 4705,99	0,59 NS
J1 N M ± ET	72 250,67 ± 891,99	41 72,2 ± 172,13	1,26 NS
J2 N M ± ET	72 8,5 ± 59,87	40 98,10 ± 551,77	1,37 NS
J3 N M ± ET	72 7 ± 56,58	40 34 ± 181,82	1,17 NS
J4 N M ± ET	72 75,67 ± 450,79	40 61,8 ± 306,82	0,17 NS
J7 N M ± ET	72 25,28 ± 149,58	40 154,20 ± 935,80	1,15 NS
J14 N M ± ET	23 1,57 ± 6,69	13 50,46 ± 114,08	2,07 α < 0,05

Tableau N° 11 : Evolution des moyennes arithmétiques des trophozoïtes de *P. falciparum* dans les groupes halofantrine et chloroquine.

	HALOFANTRINE	CHLOROQUINE	t
N JO M ± ET	72 3 44,93 ± 5,69	41 216,77 ± 4,67	
N J1 M ± ET	72 60,61 ± 9,59	41 5,54 ± 8,01	1,27 NS
N J2 M ± ET	72 0,30 ± 1,72	40 0,95 ± 4,62	1,58 NS
N J3 M ± ET	72 0,16 ± 1,28	40 0,49 ± 3,14	1,2 NS
N J4 M ± ET	72 0,24 ± 2,69	40 0,41 ± 3,67	0,47 NS
N J7 M ± ET	72 0,29 ± 2,19	40 0,50 ± 4,09	0,57 NS
N J14 M ± ET	23 0,24 ± 1,19	13 3,01 ± 8,79	2,25 $\alpha < 0,05$

Tableau N° 12 : Evolution des moyennes géométriques des trophozoïtes de P. falciparum dans les groupes halofantrine et chloroquine.

	HALOFANTRINE	CHLOROQUINE	t
J1	N 69	40	1,25
	M ± ET 60% ± 43 %	70 % ± 36 %	NS
J2	N 69	38	0,81
	M ± ET 96 % ± 20 %	93 % ± 20 %	NS
J3	N 69	39	0,82
	M ± ET 97 % ± 19 %	94 % ± 21 %	NS
J4	N 69	39	0,22
	M ± ET 93% ± 41 %	95 % ± 24 %	NS
J7	N 69	39	0,14
	M ± ET 95 % ± 27 %	94 % ± 23 %	NS
J14	N 21	12	1,19
	M±ET 95% ± 16 %	86 % ± 30 %	NS

Tableau N° 13 : Evolution des taux de réduction de la parasitémie (trophozoïtes de P. falciparum dans les groupes halofantrine et chloroquine.

Fig 4

Réduction des charges parasitaires
de *Pl.falciparum* sous l'action de
l'Halofantrine et de la Chloroquine

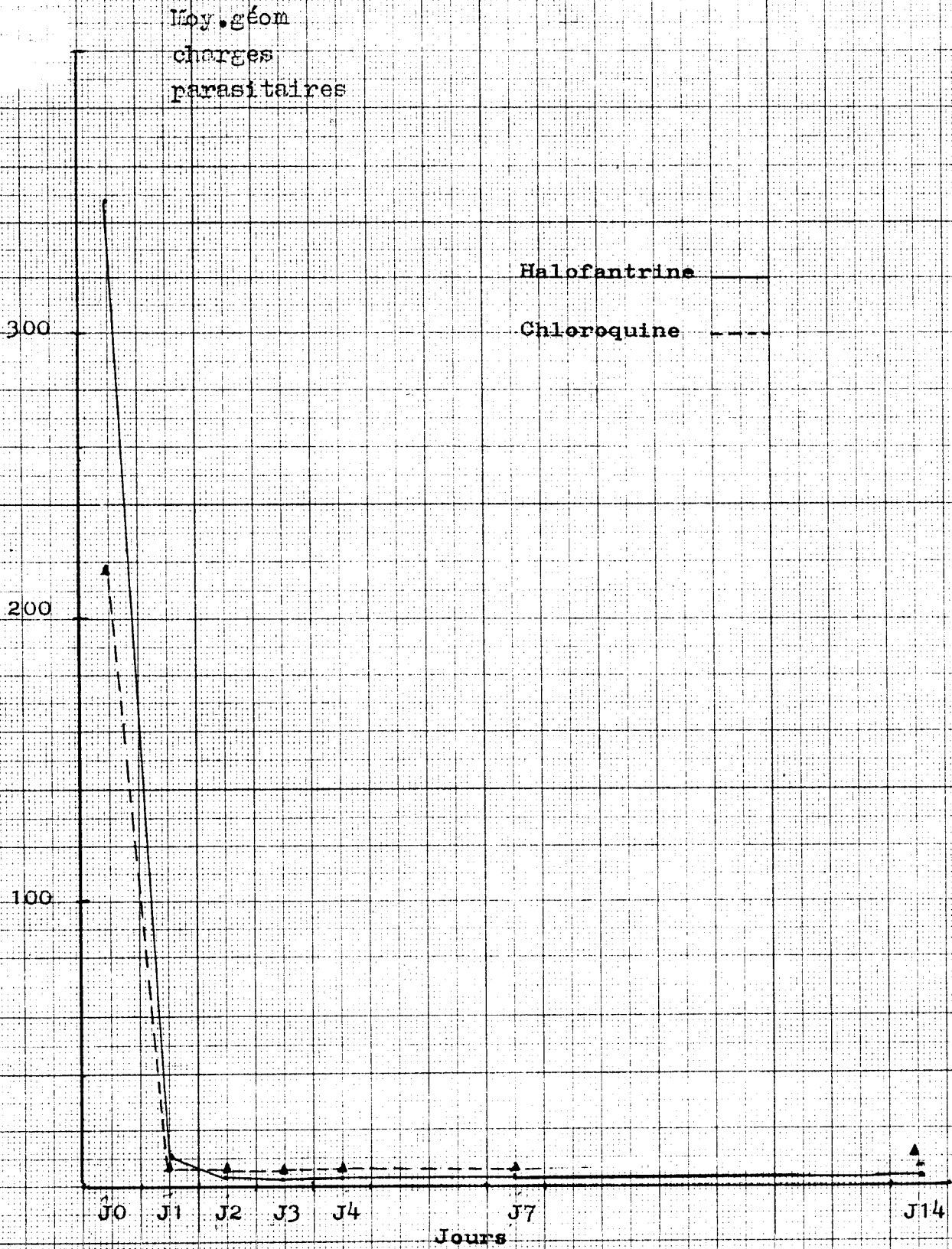
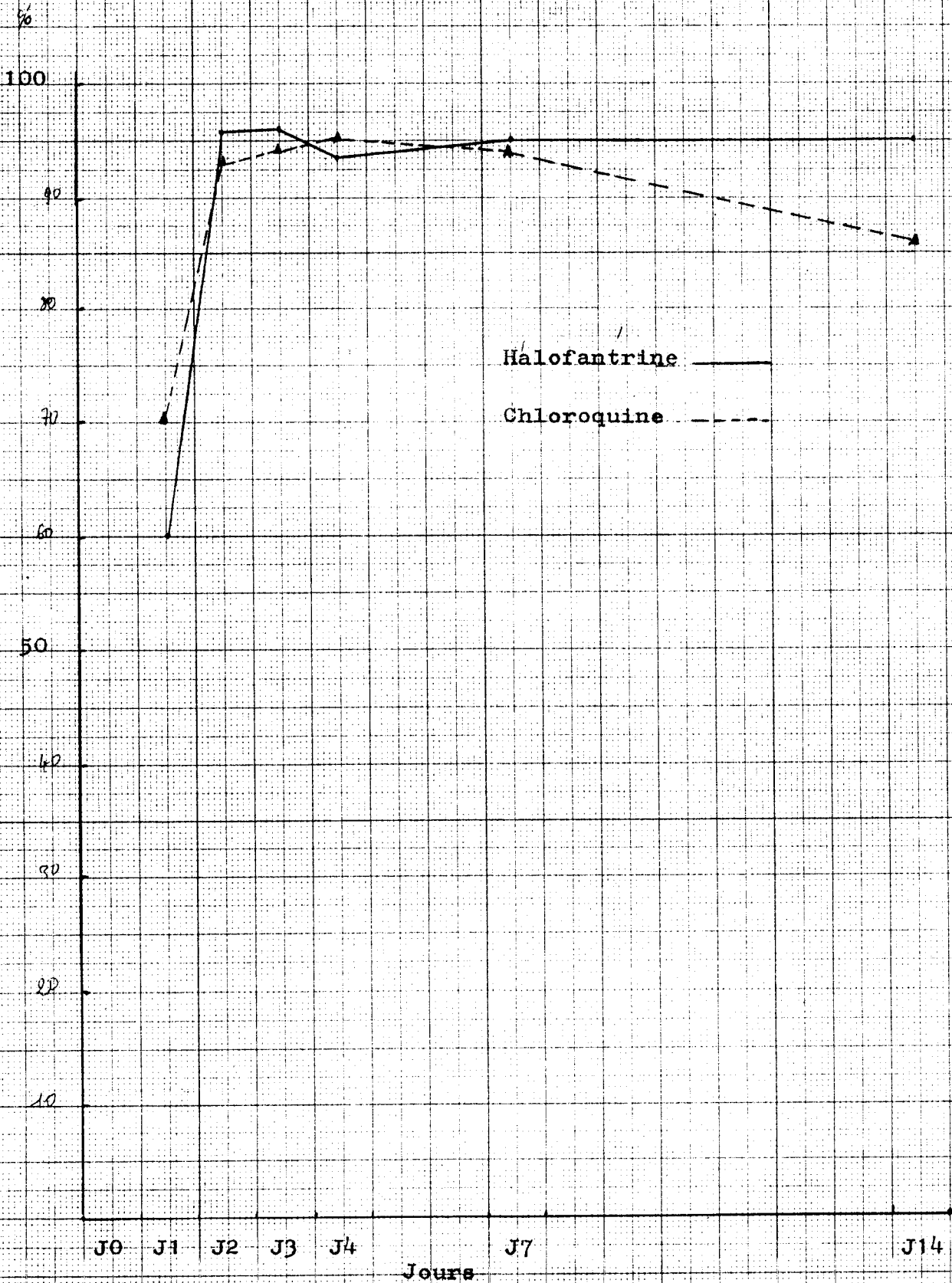


Fig 5

Evolution des taux de réduction
de la parasitémie dans les groupes
Halofantrine et Chloroquine



4.4. Résultats de l'essai ouvert (2^e phase)

Cette étude a porté sur 134 sujets infectés par P. falciparum dont 64 de sexe masculin (48 p. cent) et 70 de sexe féminin (52 p. cent). La moyenne d'âge du groupe est de $11,25 \pm 12$ (âge minimum = 2 ans, âge maximum = 65 ans. La moyenne de poids est de $25,5 \text{ kg} \pm 16$ (poids minimum = 7 kg, poids maximum = 70 kg).

Rappelons que ces 134 sujets ont été tous traités, avec une dose de 16 mg/kg d'halofantrine administrée en prise unique, contrairement au premier protocole qui comportait un fractionnement en 2 prises.

Les résultats sont rapportés dans les tableaux N° 14, 15 et 16. Les effectifs suivis au delà du 7^e jour ne représentent plus que 31 p. cent de l'effectif initial et ne permettent pas une analyse.

Cependant l'évolution des taux de réduction (tableau N° 16, fig. 7) suit le même profil que celui décrit à propos de l'essai randomisé : 82 p. cent dès le 1^{er} jour, puis très voisin de 100 p. cent avec quelques fluctuations minimales jusqu'au 7^e jour

Ainsi, bien que ces résultats ne soient pas issus d'une étude randomisée, qui aurait dû, en toute rigueur, comparer l'efficacité de l'halofantrine administrée à la dose de 16 mg/kg en une ou 2 prises, on peut cependant plaider en faveur de la prise unique. Celle-ci a donné dans cet essai ouvert des résultats tout à fait remarquables et a l'avantage de la simplicité d'administration, qualité essentielle si l'on veut envisager un usage ultérieur en chimiothérapie de masse.

Tableau N° 14 : Evolution des moyennes arithmétiques des parasitémies (trophozoïtes de P. falciparum) de J0 à J14

	J0	J1	J2	J3	J4	J7	J14
N	134	127	127	126	104	80	42
M	3129,13	358,81	0,91	90,09	4,26	345,85	9,14
ET	6672,64	1865,01	6,82	733,82	27,47	2333,12	59,25

Tableau N° 15 : Evolution des moyennes géométriques des parasitémies (trophozoïtes de P. falciparum) de J0 à J14

	J0	J1	J2	J3	J4	J7	J14
N	134	127	127	126	104	80	42
M	615,59	4,49	0,10	0,16	0,15	0,38	0,15
ET	5,69	11,53	0,72	2,09	1,98	4,28	1,50

Tableau N° 16 : Evolution des taux de réduction des parasitémies (trophozoïtes de P. falciparum) de J1 à J14

	J1	J2	J3	J4	J7	J14
N	127	127	126	104	80	42
M	82 %	99 %	98%	98%	96%	99%
ET	27 %	5 %	12%	9%	20%	9%

Moy.géom
charges
parasitaires

Fig 6 Réduction des charges parasitaires
de Pl.falciparum sous l'action
de l'Halofantrine à 16 mg/kg

600
400
200

J0 J1 J2 J3 J4 J7 J14
Jours

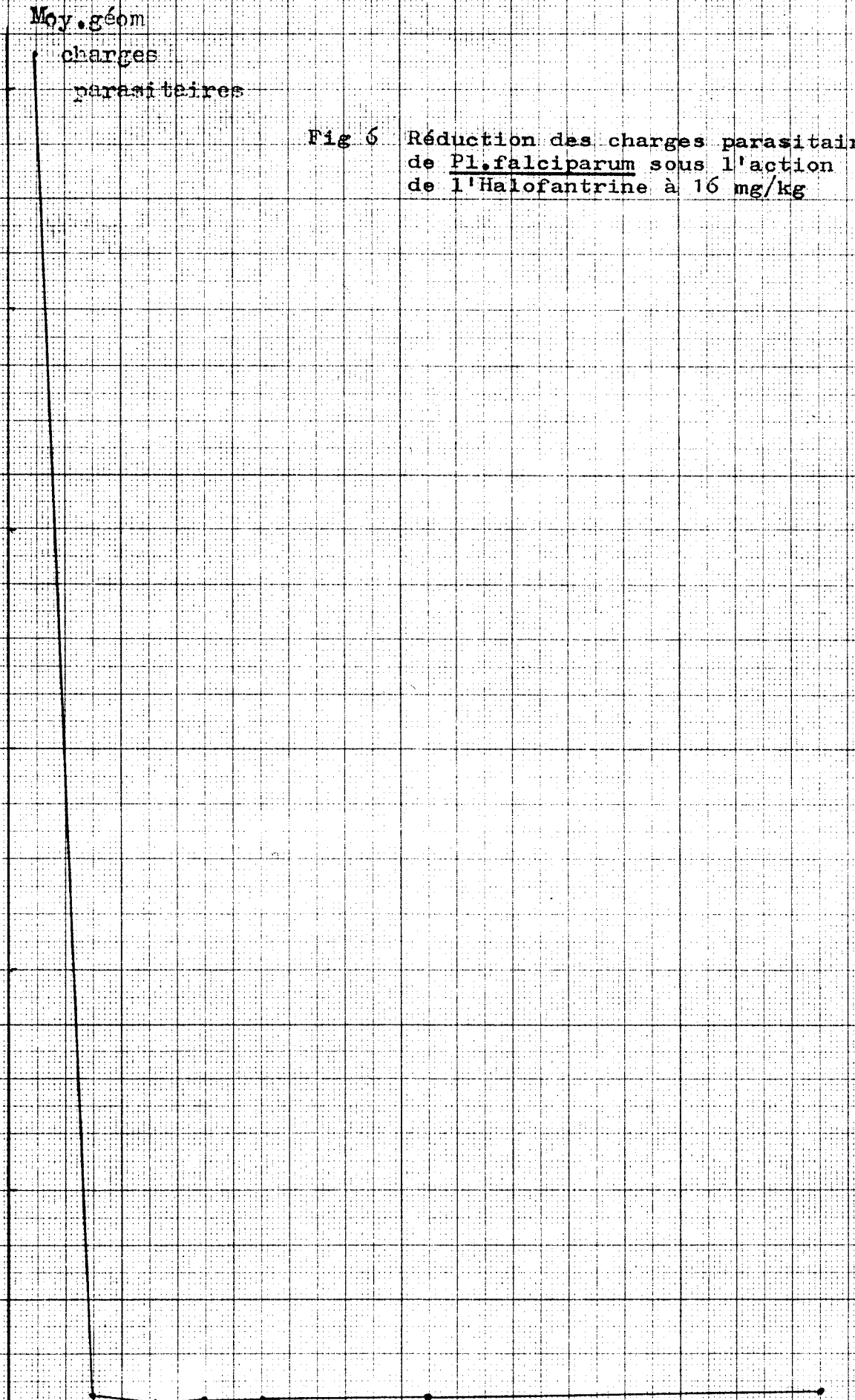


Fig 7

Evolution des taux de réduction
de la parasitémie sous l'action
de l'Halofantrine à 16 mg/kg

%

100

50

J0

J1

J2

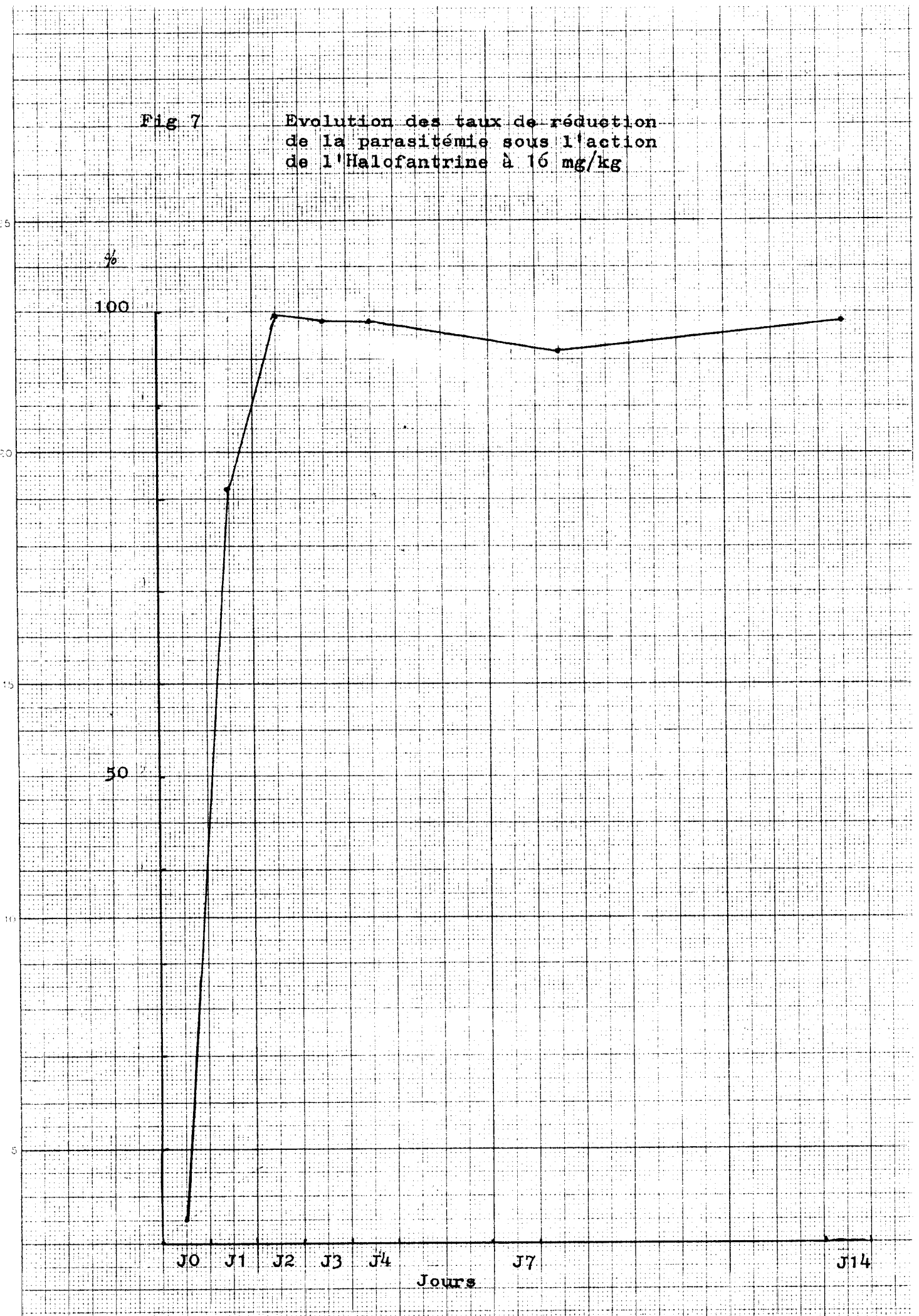
J3

J4

J7

J14

Jours



4.5. Action sur les autres espèces plasmodiales.

4.5.1. : 1^è Phase.

Avant traitement les pourcentages des différentes espèces plasmodiales identifiées étaient les suivants :

- P. falciparum 100 p. cent (113/113)
- P. malariae 12 p. cent (14/113)
- P. ovale 2,6 p. cent (3/113).

Le total est supérieur à 100 p. cent en raison des quelques associations plasmodiales.

Le nombre de cas répartis en 3 groupes est trop faible pour se prêter à une analyse comparative (tableau N°17).

	<u>Plasmodium malariae</u>			<u>Plasmodium ovale</u>		
	halo. 16 mg	halo.24 mg	chloroq.	halo 16mg	halo24mg	chloro
J0	6	7	1	1	1	1
J1	2	5	1	-	-	-
J2	1	2	1	-	-	-
J3	2	4	1	-	-	-
J4	2	5	1	-	-	-
J7	1	3	1	-	-	-

Tableau N° 17 : Sujets porteurs de P. malariae ou de P. ovale de J0 à J7 en fonction du traitement (1^è phase)

Les 3 sujets infectés par P. ovale ont été négativés dès le premier jour après traitement.

Sur les 14 sujets infectés par P. malariae

- 6 ont reçus 16 mg/kg d'halofantrine et 7 24 mg/kg : environ le tiers sont restés de J1 à J7

- 1 seul cas a reçu de la chloroquine apparemment sans succès.

4.5.2. 2^e Phase.

Avant traitement uniforme sur 16 mg/kg d'halofantrine en prise unique, la formule parasitaire s'établissait comme suit :

- P. falciparum : 100 p. cent (134/134)
- P. malariae : 7,5 p. cent (10/134)
- P. ovale : 1,5 p. cent (2/134).

Là encore, le nombre de cas recensés est trop faible pour se prêter à une analyse rigoureuse.

Nous rapportons à titre indicatif l'évolution des cas positifs de J0 à J7 dans le tableau N° 18.

	J0	J1	J2	J3	J4	J7
<u>P. malariae</u>	10	-	1	1	2	1
<u>P. ovale</u>	2	-	-	-	-	-

Tableau N° 18 : Sujets porteurs de P. malariae ou de P. ovale, de J0 à J7 (2^e phase).

2 sujets porteurs de P. ovale ont été négativés d'emblée pendant toute la durée de la surveillance parasitologique.

Quant aux 10 sujets porteurs de P. malariae, ils ont été déparasités à environ 80 p. cent.

Au vue de ces résultats, on ne peut se permettre aucune conclusion définitive sur l'action du chlorhydrate d'halofantrine vis-à-vis de P. malariae et de P. ovale.

Cependant, cette étude n'est que de peu d'intérêt par rapport à celle de P. falciparum car c'est essentiellement cette dernière espèce qui est responsable des accès pernicioeux mortels.

4.6. Résultats du dépistage sur le terrain de la chloroquinurie par la méthode de Dill-Glazko.

Malgré les multiples essais satisfaisants réalisés au laboratoire, le test de Dill-Glazko s'est avéré peu fiable sur le terrain.

Pendant la première phase, nous avons cherché à confirmer la fidélité du test en suivant l'élimination urinaire de la chloroquine dans le groupe traité par ce produit.

Ceci s'est soldé par un échec car, au lieu de rencontrer 100 p. cent d'examen positifs, nous n'avons trouvé seulement que 21 réactions positives sur 24, 24 heures après la prise de chloroquine et 18 réactions positives sur 23 au bout de 48 heures.

Nous ne sommes pas parvenu à identifier les causes de ces échecs bien que nous ayons réexaminé soigneusement les différentes étapes de la réalisation du test.

En dépit de son manque de fiabilité, nous avons quand même appliqué cette réaction lors de l'essai ouvert. Cela nous a permis de dépister 2 cas de chloroquinurie. Ces 2 cas ont ensuite été confirmés par l'interrogatoire.

CONCLUSIONS

L'extension de la chimiorésistance de P. falciparum aux amino-4-quinoléine en Afrique de l'Est (1980), puis en Afrique Centrale (1983) pose un très grave problème aux responsables de la lutte antipaludique en Afrique.

Certains auteurs travaillant en Afrique de l'Ouest (5) n'hésitent pas à proscrire définitivement la chimioprophylaxie des groupes à risque par les amino-4-quinoléines, au profit de la chimiothérapie des accès fébriles. Le principal argument avancé est de prévenir l'apparition de souches de P. falciparum chloroquino-résistantes.

Jusqu'à présent, le Mali n'a pas adopté ce choix stratégique. Il préfère conserver une approche moins dogmatique en recommandant de poursuivre la chloroquinisation préventive des jeunes enfants et des femmes enceintes.

Selon l'expérience acquise au Mali, il s'avère, en effet, plus facile de planifier et de mettre en oeuvre une chimioprophylaxie hebdomadaire, pendant la saison de transmission, que de garantir, à tout enfant vivant en milieu rural, un traitement précoce et adéquat d'un accès palustre.

Bien évidemment, ce choix doit s'accompagner d'une vigilance accrue dans la surveillance de la chimiorésistance et incite à développer la recherche sur de nouveaux composés antipaludiques qui viendront enrichir l'arsenal thérapeutique en cas d'apparition de la chloroquino-résistance.

C'est dans ce cadre que des essais cliniques sur le chlorhydrate d'halofantrine ont été réalisés par le Laboratoire d'Epidémiologie des Affections Parasitaires de l'Ecole Nationale de Médecine et Pharmacie du Mali.

Le but de notre thèse a été de contrôler, en simple aveugle, chez 113 paludéens, l'efficacité de deux posologies différentes de chlorhydrate d'halofantrine (16 et 24 mg/kg)

administrées en deux prises à 12 heures d'intervalle, par rapport à un groupe "témoin" recevant de la chloroquine.

Dans un deuxième temps, nous avons vérifié l'efficacité de la posologie optimale administrée en prise unique par un essai ouvert portant sur 134 sujets impaludés.

Ces essais cliniques ont été réalisés en milieu rural dans 3 villages situés à une trentaine de kilomètres au Nord-Est de Bamako, durant les mois de juillet et août 1985.

L'efficacité a été appréciée par une surveillance parasitologique quotidienne jusqu'au 4^e jour, puis au 7^e et 14^e jour après traitement.

La lecture des gouttes épaisses a été effectuée par des microscopistes ignorant l'appartenance des sujets aux différents groupes randomisés.

La recherche de la chloroquinurie par la méthode de Dill-Glazko, destinée à dépister une prise incontrôlée de chloroquine en cours d'essais (critère d'exclusion), n'a pas donné, sur le terrain, de résultats aussi fiables que ceux que nous avons obtenus lors d'essais préliminaires au laboratoire.

La comparaison initiale des trois groupes nous a permis de vérifier, avant traitement, leur homogénéité quant à leur composition selon :

- l'âge,
- le poids corporel,
- et la charge parasitaire moyenne à trophozoïtes de P. falciparum.

L'analyse comparative de l'évolution de la parasitémie à trophozoïtes de P. falciparum, selon les groupes tirés au sort, permet de faire les constatations suivantes :

1. Le chlorhydrate d'halofantrine présente une remarquable activité contre P. falciparum ; son efficacité est au moins aussi importante que celle de la chloroquine.

2. L'administration fractionnée en 2 prises à 12 heures d'intervalle, par voie orale, donne des résultats comparables, qu'il s'agisse d'une dose de 16 mg/kg ou de 24 mg/kg.
3. Il semblerait que l'halofantrine ait une action moins rapide (24 heures) mais plus prolongée (14 jours) que la chloroquine. Cette observation mériterait une étude plus approfondie.
4. Le chlorhydrate d'halofantrine, à la posologie de 16 mg/kg, semble avoir la même efficacité, que cette dose soit fractionnée en deux prises espacées de 12 heures ou qu'elle soit administrée en dose unique. Cette observation est du plus haut intérêt car elle ouvre la possibilité d'utiliser ce composé en chimiothérapie de masse.
5. La tolérance clinique et biologique du chlorhydrate d'halofantrine a été étudiée par notre promotionnaire Roda DAOU (1985). Cette drogue a été parfaitement bien tolérée sur le plan clinique, elle n'a, d'autre part, entraîné aucune perturbation biologique des fonctions hématologiques, hépatiques et rénales.

Le chlorhydrate d'halofantrine peut, d'ores et déjà, être considéré comme une arme majeure dans le traitement du Paludisme. Ce nouveau composé constitue une alternative thérapeutique, voire prophylactique partout où existe une chloroquinorésistance. En Afrique de l'Ouest, il faut le considérer actuellement comme un recours à cette éventualité.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANONYME.

Les atlas Jeune Afrique : le Mali.
les éditions J.A. 1980.

2. ANONYME.

Clinical brochure for halofantrine.
Document ronéo, Philadelphie, 1984, Laboratoires
SKF édit, 10 pages.

3. AMBROISE -THOMAS P., CARNEVALE P., FELIX M., MOUCHET J.

Le paludisme - Encycl. Méd. Chir., (Paris, France)
Maladies infectieuses,
80 89 A¹⁰ et A²⁰, 9- 1984.

4. ANN O'FEL.

Parasitologie mycologie
2è édition, revue et corrigée, 1985.
Ed C. et R. 79, rue Faidherbe 59.110
La Madeleine.

5. BAUDON D., ROUX J., TOURE I.M., ZANDER N., et CHAIZE J.

Etude de l'évolution des indices paludométriques et
entomologiques après thérapeutique systématique des
accès fébriles dans une série de villages proches de
Bobo-Dioulasso (Rép. de Haute-Volta).
Doc. Tech. OCCGE N° 7.999, 1983.

6. BAUDIN D. FELIX M.

TRAITEMENT DE 50 accès palustres à P. falciparum
par la méfloquine.
Doc. Tech. OCCGE N° 8158, 1983.

7. BLUMENFELD A.M. and al.

Probable chloroquine-resistant Plasmodium falciparum
malaria in south-western Africa.
S.Afr.Med.J.1984 Aug 11, 66,(6) , 207-8

8. BOUDIN c., CHAIZE J.

Comparaison du frottis et de la goutte épaisse dans le
dépistage de masse du paludisme.
Doc. Tech. OCCGE, N° 8.172, 1983.

9. BYGBJERG I.C., SCHAPIRA A, FLASCH S.H., GOMM G. and JEPSEN S.
Méfloquine résistance of falciparum malaria from
Tanzania enhanced by treatment.
Lancet., 1983, 1, 774-775.
10. COOSEMANS M.H., HENDRIX L., BARUTWANAYO M., BUJOYI G. et ONORI I
Résistance médicamenteuse de P. falciparum au Burundi
(Afrique Centrale)
WHO/MAL/84. 1014.
11. COSGRIFF T.M., BOUDREAU E.F., PAMPLIN C.L., BRIAN DOBERSTYN E.,
DESJARDINS and CRAIG J. CANFIELD.
Evaluation of the antimalarial activity of the
phenanthrene-méthanol halofantrine (WR 171, 669).
Am. J. Trop. Med. Hyg., 31, (6), 1982, 1075-1079
- 12 COULAUD J.P., SAIMOT A.G, ROSSIGNOL J.F.
Traitement of falciparum malaria with halofantrine,
Calgary, Canada.
XI^e International congress for tropical
Medicine and Malaria, Sept 16-22, 1984.
13. DAO. R.
Etude de la tolérance et de l'action gamétocytocide d'un
nouvel antipaludique : l'halofantrine.
Thèse, Pharmacie, Bamako, 1985.
14. DEMBELE M.
Evaluation épidémiologique du paludisme avant la mise
en eau du barrage de Sélingué
Thèse, Méd, Bamako, 1980.
15. DOUMBIA O.
Paludisme au Mali : passé, présent et avenir
Thèse, Méd, Bamako, 1977.
16. DOUMBO O.
Etude de l'activité schizontocide d'un phénanthrène -
méthanol, (chlorhydrate d'halofantrine sur les
plasmodiums humains au Mali (Résultats préliminaires)
Mémoire, Méd, Marseille, Sept 1985.
17. DURAND. A. Etudes biotxicologiques sur la chloroquine
Thèse, Pharmacie, Marseille, 1974.
18. FAUGERE C.
Les chimiorésistances de Plasmodium falciparum aux anti
malariaux (amino-4-quinoléines exclues)
Mémoire 3^e cycle, Méd, Marseille, 1984.

19 ISSACSON M., and al.

Chloroquine resistant Plasmodium falciparum
malaria in Namibia Lancet 1984 ; 2 (8.393); 42

20. KONE Z.

Enquête paludométrique dans 15 villages des cercles
de Kéniéba- Bafoulabé -Kita.
Thèse, Méd, Bamako, 1981.

21. LELIJVELD J. and KORTMANN H.

The eosin colour test for Dill and Glazko a simple
field test to detect chloroquine in urine.
WHO/MAL69. 692.

22. O.M.S.

La chimiothérapie du paludisme.
Série de monographies 1956 N° 27.

23. O.M. S.

Eradication du paludisme, préparation et examen des
étalements de sang (Manuel du microscopiste)
Deuxième édition, Genève, 1961.

24. O.M.S.

Terminologie du paludisme et l'éradication du
paludisme.
Série de monographies, Genève, 1964.

25. O.M.S.

Chimiothérapie du paludisme et résistance aux
antipaludiques.
Série Rapp. Tech., 1973, 529, 128 p.

26. O.M.S.

Lutte antipaludique et objectifs nationaux de
santé Rapport de la 7ème Conférence Asienne du
paludisme.
Série Rapp. Tech., 1982, 680, 28-29.

27. O.M.S.

Emploi de la méfloquine comme antipaludique.
Bull OMS 61,(3), 401-411, 1983.

28. OKELO G.B.

A review of chloroquine resistance by Plasmodium falciparum in Kenya.

East Afric. Med. J., 1984, 61, (2) ; 50-3

29. PICQ J.J. et RICOSSE J.H.

Le problème de la résistance aux antimalariques en Afrique tropicale. A propos de travaux portant sur la Chimio prophylaxie et la chimiothérapie antipalustre, réalisés depuis plus de 4 ans à la Section Parasitologie du Centre Muraz.

Rapp. fin. 13ème Conf. Tech. OCCGE. 1973, 152-160.

Bobo-Dioulasso, Haute-Volta.

30. RAKOTO J.C.

Traitement du paludisme par la méfloquine et le quinghaosu

Mémoire, Marseille, 1983.

31. RINEHART J., ARNOLD J., and CRAIG J. CANFIELD.

Evaluation of two phenanthrene -methanols for anti-malarial activity in man : WR 122, 455 and WR 171,669
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1976, 25, (6).

32. ROZMAN R.S., and CANFIELD C.J.

New experimental antimalarial drugs
Adv. Pharmacol. Chemother 16 ; 1-43.

33. SATYA SWAROOP

Méthodes statistiques utilisables dans les campagnes d'éradication du paludisme.

OMS; Série de monographies, 51, 1968

34. SCHWARTZ D.

Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.

Flammarion édit. Paris, 1981, 3è édition, 318 p.

35. SOULA. G.

Anémies et paludisme en milieu rural Malien, aspects épidémiologiques.

Mémoire, Méd, et Santé Tropicale, Marseille, 1979.

36. STAHEL E., DEGREMONT A. and LAGLER V.

Drug-resistant falciparum malaria cases imported
from Dar es Salaam, United Republic of Tanzania.
WHO/MAL/82.978 ; 3 p.

37. TDR

Chimiothérapie du paludisme.
Septième rapport annuel 1^{er} janv. 1983-31 déc 1984
PNUD/BANQUE MONDIALE/OMS édit.

38. WERNDORFER W.H.

Paludisme pharmaco resistant : situation d'urgence
chronique O.M.S., 1983, 37, 1, 12-15.

10/10/ E X E

HALOFANTRINE SAFO PHASE I

Groupe N

FICHE DE SUIVI CLINIQUE ET PARASITOLOGIQUE

NOM ET PRENOM :

NOM ET PRENOM DE LA MERE :

N°

Sexe :

Age :

Poids :

PARASITOLOGIE

Jours	J0	J1	J2	J3	J4	J7	J14
Parasitémie.							

CLINIQUE

Jours	J0	J1	J2	J3	J4
SPIENOMEGALIE					
TA					
POULS					
DIARRHEES					
DOULEURS ABDOMINALES					
NAUSEES					
VOMISSEMENTS					
CEPHALEES					
PRURIT					
ARTHRALGIES					
VERTIGES					
DIVERS					

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 des 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.
