

17 JUL. 1990

N° : 30.389 ex 1

Cote : B

PROPOSITION DE PROTOCOLE TEST IN VIVO SIMPLIFIE SUR 7 JOURS.

R. JAMBOU¹, P. GAZIN², N.A. GHOGOMU³, D. MFONFU³, A. TREBUCQ⁴ & C. HENGY¹

RESUME

Afin de mieux appréhender l'hétérogénéité géographique de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* dans la sous-région, les auteurs proposent un test thérapeutique simplifié sur sept jours à la chloroquine (25 mg/kg sur trois jours).

Ce test s'applique à des sujets présentant un paludisme clinique, confirmé parasitologiquement et consultant dans une structure sanitaire.

Les résultats, de l'analyse effectuée à l'OCEAC, seront diffusés à tous les enquêteurs.

ABSTRACT

In order to better apprehend the geographical heterogeneity of the chemoresistance of *Plasmodium falciparum* in the sub-region, the authors are proposing a seven days simplified therapeutic test with chloroquine (25 mg/kg on 3 days).

This test will apply to subjects presenting a parasitologically confirmed clinical malaria and consulting in a health structure. Results from OCEAC analysis will be distributed to all investigators.

La résistance de *Plasmodium falciparum* aux anti-malariques est apparue en Afrique Centrale en 1985 (2).

Cette chimiorésistance s'étend à travers la sous-région. Mais les différentes études menées à ce jour montrent que cette résistance est géographiquement hétérogène. Il est donc nécessaire de réaliser une carte de la chimiorésistance dans les pays de la sous-région (1, 2, 3, 4, 6).

Avant de mettre en route des techniques lourdes et coûteuses (test *in vitro* par exemple) une technique simple comme le test thérapeutique *in vivo* est un bon indicateur de chimiorésistance ou de chimiosensibilité dans une région donnée (9,10).

—Epreuve pratique avec période d'observation sur sept jours.

Cette épreuve pratique peut permettre de déterminer chez des sujets fébriles consultant une structure sanitaire la réponse d'une souche de *Plasmodium falciparum* à une dose d'épreuve uniforme de 25 mg/kg de chloroquine, administrée en trois jours à partir du J0 (7, 8).

Cette enquête ayant lieu dans des formations médicales, la chimiorésistance trouvée ne pourra être rapportée à la population générale, mais à la population des consultants. L'intérêt en est la mise au point d'une stratégie thérapeutique de 1ère intention à délivrer par le soignant du Centre Médical.

¹Service Laboratoires OCEAC

²Service Entomologie Médicale OCEAC

³Direction Médecine Préventive et Hygiène Publique, Yaoundé, Cameroun

⁴Service Epidémiologie et Statistique OCEAC

I - LES PATIENTS

Les patients sont sélectionnés le matin au moment de la consultation. En un lieu donné une cinquantaine de tests *in vivo* sont nécessaires pour évaluer la chimiosensibilité du *Plasmodium* dans la région considérée.

Le protocole de sélection des sujets inclus dépendra des possibilités pratiques, l'importance du recrutement et de la structure de santé où s'effectue l'étude. Une discussion cas par cas pourrait être envisagée.

A)- Critères d'inclusion

1. Acceptation du protocole de surveillance par le patient ou par la famille dans le cas de traitement d'enfants.
2. Fièvre dans les deux ou trois jours avant la consultation ou fièvre >38°C (température rectale).
3. Frottis ou goutte épaisse positif.

B)- Critères d'exclusion

1. Neuropaludisme.
2. Déshydratation sévère (les signes de gravité sont : la somnolence qui peut évoquer un coma, l'absence d'urines depuis plus de six heures, la froideur des extrémités, le signe du pli cutané).
3. Une anémie grave révélée par un ensemble de signes cliniques tels que pâleur, dyspnée, tachycardie, palpitations, souffle cardiaque, oedèmes périphériques, ascite.
4. Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique connue.
5. Patients présentant une contre-indication à l'administration d'une thérapeutique orale : vomissements, diarrhée profuse.
6. Patients présentant une contre-indication à la thérapeutique proposée.
7. Enfants difficiles à suivre (géographiquement ...).
8. Autre traitement ou maladie évolutive en cours.

II - METHODOLOGIE

AJ0: Après le diagnostic de paludisme porté sur la convergence des signes cliniques et biologiques, les malades sont sélectionnés selon les critères énoncés plus haut (les signes cliniques sont notés sur la Fiche de suivi).

AJ1: Le malade reçoit dans les mêmes conditions 10 mg/kg de chloroquine. Les effets indésirables et les signes cliniques sont notés sur la fiche de suivi.

AJ2: Le malade reçoit 5 mg/kg de chloroquine toujours dans les mêmes conditions. Les effets indésirables et les signes cliniques sont notés sur la fiche de suivi.

AJ3 et J7: Les malades sont vus en consultation pour examen clinique et parasitologique.

III - CRITERES D'EFFICACITE

1°)- Efficacité clinique : Régression des signes cliniques.

2°)- Efficacité biologique : La surveillance parasitologique est effectuée sur frottis mince (lecture sur 200 champs de 20 hématies) et goutte épaisse avec lecture de 100 champs de 20 leucocytes. La parasitémie est exprimée :

- Pour les frottis sanguins : en pourcentage d'hématies parasitées selon la formule suivante.

$$\frac{x \text{ parasites observés sur 200 champs} \times 100}{40\ 000} = y \%$$

- Pour les gouttes épaisses : le nombre de parasites est exprimé par millimètre cube de sang.

Les normes OMS sont exprimées avec 8 000 leucocytes par millimètre cube de sang. Il suffit donc de multiplier le résultat obtenu par 4.

La présence ou l'absence de gametocyte sur le frottis ou la goutte épaisse est mentionnée mais n'ont aucune influence sur le résultat final.

Le succès thérapeutique ne peut être affirmé qu'après un examen parasitologique négatif à J7.

L'échec par contre, peut être affirmé dès J3 si l'état clinique s'est aggravé et si la parasitémie est supérieure ou égale à celle de J0.

A J7 l'échec thérapeutique est affirmé sur la présence de trophozoïtes sur la goutte épaisse ou le frottis.

3°)- Critères de tolérance : Tout effet secondaire doit être rapporté sur la fiche de surveillance avec notamment :

- le prurit
- les troubles digestifs
- troubles visuels.

4. Critères d'exclusion avant J3 : Sont considérés comme exclus de l'étude tous sujets présentant une aggravation clinique de type: digestif, vomissements, diarrhée profuse (contre indiquant la voie orale) ou de type neurologique grave ou pernicieux.

Le traitement de substitution est la quinine sous forme injectable (à la dose de 8 mg/kg/8 heures) soit en ambulatoire quand l'état clinique du sujet le permet, soit par voie veineuse et hospitalisé au moindre doute d'évolution vers un accès grave ou pernicieux.

Les critères ayant servi à exclure un sujet devront être notés sur sa fiche.

5. Critères d'échecs thérapeutiques :

- Consultants qui se présentent entre J3 et J7 avec un état clinique non amélioré (sans signe de gravité) et une parasitémie positive supérieure ou égale à la parasitémie initiale.

- Patients présentant à J7 une parasitémie positive avec ou sans signe clinique. Les sujets considérés comme échecs avant J7 (de J3 à J7) sans signe de gravité ou de contre indication seront traités par quinine orale (8 mg/kg/8 heures).

- En cas de signe de gravité les patients sont exclus (et traités selon 4).

6°)- Les perdus de vue : la détermination de l'enquêteur et son attitude conditionnent souvent le pourcentage de perdus de vue. Il est nécessaire de motiver les patients. Les perdus de vue seront notés mais exclus du protocole.

7°)- Analyse des résultats : Les résultats seront centralisés à l'OCEAC et leur traitement sera effectué par le Bureau Informatique. Les résultats de l'analyse, par enquête et globale seront transmis à chaque enquêteur.

CONCLUSION.

La chimiorésistance est hétérogène en Afrique Centrale. Avant de lancer des protocoles d'enquêtes lourds d'enquêtes *in vitro*, la réalisation de tests *in vivo* simples permet d'apprécier ce phénomène et d'en suivre son évolution.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Brasseur P., Druilhe P., Kouamou J., Brandicourt O., Danis M., Moyou S.R.- High level of sensitivity to chloroquine of 72 *Plasmodium falciparum* isolate from southern Cameroon in January 1985. *Am. J. Trop. Med-Hyg.* - 1986, 35, 4, 716-721.

2. Brasseur P., Druilhe P., Kouamou J., Danis M.- Chimiosensibilité *in vitro* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine, quinine, mefloquine au Cameroun.- *Bull. Soc. Fr. Parasitol.* - 1985, 1, 13-15.

3. Ghogomu N.A., Mfonfu D., Ngintendem B.- La sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* aux médicaments antipaludéens classiques chez les enfants des écoles primaires et maternelles de Yaoundé.- *Premières assises internationales sur le paludisme en Afrique* 31 mai - 4 juin 1988, Yaoundé (Cameroun).

4. Hengy C., Natois C., Lebras J., Avenne M.F., Kouka-Bemba D., Garrigue G.-Extension de la chloroquino-résistance de *Plasmodium falciparum* au Cameroun.- *Journées de parasitologie des Instituts Pasteur d'outre-mer*, 1987, 22-23 mai.

5. Josse R., Merlin M., Le Hesran J.Y., Foumane Ngane V. et col.-Evaluation des indices épidémiologiques du paludisme en saison des pluies à Yaoundé *Bull. liais. doc.- OCEAC n° 79*, 1987, p. 39-48.

6. Le Noble D.R., Kombila M., Chandener R. et coll.-Paludisme au Gabon: étude de 500 enfants fébriles de Libreville.- *Bull. Soc. Path. Ex.* 1986, 79, 284-287.

7. O.M.S.-Epidémiologie de la pharmacorésistance des plasmodies: Mémoire d'une réunion OMS.- *Bull. OMS*, 1988, 66, 303-325.

8. O.M.S.-Progrès en chimiothérapie du paludisme.- Série des rapports techniques de l'OMS 1984, 711, pp 235.

9. Wernsdorfer W.H., Kouznetsov R.L.-Drug-resistant malaria-occurrence, control, and surveillance.- *Bull. OMS*, 1980, 58, 3, 341-352.

10. BAUDON, D., GUIGUEMDE, T.R. et OUEDRAOGO, J.B.-Surveillance de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine en Afrique de l'Ouest: intérêt de l'utilisation de test *in vivo* à 5 et 10 mg/kg.- *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1987, 80, 3, 469-476.

FICHE DE SUIVIE

NUMERO : DATE :

NOM : PRENOM :

DATE DE NAISSANCE :

POIDS :

ADRESSE :

PROPHYLAXIE :

TRAITEMENT ANTERIEUR :

	J0	J1	J2	J3	J7
Traitement	10 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg		
Parasitémie					
Examen clinique					
Tolérance					

Résultats du test :

Commentaires :