

ACCÈS PALUSTRES SIMPLES
EN ZONE DE HAUT NIVEAU DE RÉSISTANCE
A LA CHLOROQUINE

2. Évaluation de schémas thérapeutiques
de première intention.

Par C. HENGY (*), F. ÉBERLÉ (*), A. ARRIVE (**),
D. KOUKA-BEMBA (*), P. GAZIN (*) & R. JAMBOU (*) (***)

RÉSUMÉ

Les auteurs étudient l'efficacité comparée de la chloroquine et de l'amodiaquine à la posologie de 35 mg/kg en trois jours, dans le cadre du traitement de l'accès palustre simple à P. falciparum en zone à haut niveau de résistance.

236 sujets présentant un accès palustre sont inclus dans l'étude. 38 % avaient déjà utilisé des antipaludéens en ambulatoire.

L'augmentation des posologies par rapport à celles préconisées par l'OMS (25 mg/kg) n'améliore pas l'efficacité thérapeutique de la chloroquine (50 % d'échec), contrairement à l'amodiaquine (4 % d'échec).

L'efficacité thérapeutique de l'amodiaquine incite donc les auteurs à en recommander l'emploi dans les dispensaires.

Mots-clés : PALUDISME, Plasmodium falciparum, CHLOROQUINE, AMODIAQUINE, CAME.

Face à l'extension de la chloroquino-résistance de *Plasmodium falciparum* au Cameroun, il était nécessaire d'évaluer la stratégie thérapeutique de première intention face à un accès palustre simple.

La pharmaco-résistance de *Plasmodium falciparum* aux anti-malariques est « l'aptitude d'une souche de parasites du paludisme à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées mais comprises dans les limites de tolérance du sujet » (1).

Aux doses habituellement utilisées pour les amino-4-quinoléines (25 mg/kg en 3 jours), nous avons observé dans les dispensaires de Yaoundé en 1988, 60 % de résistance à la chloroquine *in vivo*, *in vitro* et 37 % de résistance à l'amodiaquine *in vivo* et 25 % *in vitro* (8). Il nous a paru intéressant de tester une posologie supérieure, soit 35 mg/kg en trois jours. Nous avons comparé l'efficacité de ces deux molécules.

I. POPULATION, MÉTHODES

A) Lieu de l'étude.

La transmission est permanente dans cette région du Sud-Cameroun avec une recrudescence en début de saison sèche (décembre-janvier). Une étude de prévalence parasitaire réalisée simultanément chez des enfants scolarisés montre un portage de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, et *Plasmodium ovale* de 56 %, 8 % et 6 % respectivement. Il n'y a pas de chimioprophylaxie régulière mais une attitude d'auto-médication familiale et de consultation en cas d'échec (9).

L'étude a eu lieu dans un dispensaire d'un quartier de la ville de Yaoundé (Nkoleton) entre le 9 janvier et le 24 février 1989.

B) Populations.

Les critères de sélection ont été :

- acceptation du protocole par le patient ou sa famille (enfant) ;
- une parasitémie supérieure ou égale à 1 000 trophozoïtes par microlitre de sang ;
- des signes cliniques d'accès palustre dans les 48 heures précédant la consultation avec notamment une température supérieure ou égale à 38° C ;
- l'absence de notion de traitement antérieur à dose efficace aux amino-4-quinoléines, l'absence de signe majeur de gravité et de vomissements répétés.

236 sujets ont été inclus dans l'étude.

C) Tests *in vivo*.

Les patients ont été traités par chloroquine ou amodiaquine à raison de 35 mg/kg en trois jours selon le protocole suivant : le 1^{er} jour, 10 mg/kg puis

5 mg/kg 12 heures après, ensuite 5 mg/kg toutes les 12 heures pendant 48 heures. L'essai a été randomisé avec équilibrage entre les deux traitements tous les 10 sujets.

Les patients ont reçu à J0 leur traitement complet, les comprimés devant être pris à domicile sous la responsabilité du patient ou de sa famille (enfant). Il s'agit d'un essai ouvert en situation naturelle. Les patients ont été convoqués à J7 et ont été avertis qu'en cas de fait nouveau, ils devaient consulter avant cette date.

A J0 et J7, un examen clinique, parasitologique et un prélèvement de sang sur tube sans anticoagulant a été effectué chez tous les patients.

La parasitémie a été déterminée par deux lecteurs différents, sur frottis mince (lecture sur 100 champs de 200 hématies) et sur goutte épaisse pour les parasitémies faibles (lecture sur 2 000 leucocytes). En l'absence d'hémogramme, la conversion en nombre de parasites par microlitre de sang a été effectuée sur la base de 4 millions d'hématies et 8 000 leucocytes par microlitre.

L'efficacité thérapeutique a été jugée sur la disparition des symptômes et de la parasitémie à J7.

La tolérance hépatique de l'amodiaquine à cette posologie a été surveillée par dosage des transaminases et des gamma glutamyl transaminases à J0 et J7.

119 patients sont inclus dans le protocole amodiaquine. L'âge moyen de ces sujets est de 12,1 ans (Médiane 8 ans).

A l'interrogatoire, 53 (44 %) des sujets mis sous chloroquine, 37 (31 %) des sujets mis sous amodiaquine déclarent avoir pris un traitement antérieur sans effet sur les résultats : 53 % des échecs, 54 % des succès ont reçu un traitement antérieur.

La symptomatologie initiale comporte dans tous les cas une température rectale supérieure à 38° à l'examen ou bien décrite par le malade ou son entourage dans les 48 heures qui précèdent la consultation ; une asthénie (71 %), des frissons (47 %), des vomissements (30 %) ne contre-indiquant pas la prise de médicament par voie orale, des douleurs abdominales (16 %). Il n'a été noté de différence significative entre les protocoles, ni même avec l'âge des sujets.

— A J0 la parasitémie initiale est comprise entre 1 000 et 720 000 trophozoïtes par microlitre de sang. Pour le groupe chloroquine la moyenne géométrique des densités parasitaires est à 7 413 ; pour le groupe amodiaquine elle est de 10 471 (différences NS).

— 67 % des patients mis sous chloroquine et 73 % de ceux mis sous amodiaquine sont revus à J7 (différences NS).

A. Efficacité clinique et parasitologique de la chloroquine.

Parmi les 78 sujets revus à J7, 39 (50 %) présentent une résistance parasitologique au traitement. La moyenne géométrique des densités parasitaires est de 380 parasites par microlitre de sang. 7 d'entre eux ne présentent pas de signes cliniques, leur parasitémie est très faible, ils ne reçoivent pas de traitement de deuxième intention. 32 sujets (41 %) reçoivent, avec succès, un traitement de deuxième intention (13 méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine, 10 sulfadoxine-pyriméthamine, 9 quinine).

Il n'est pas noté de différence significative dans les résultats en fonction de l'âge des sujets.

B. Efficacité clinique et parasitologique de l'amodiaquine.

Parmi les 87 sujets revus à J7, 5 (6 %) présentent une résistance parasitologique au traitement. La moyenne géométrique des densités parasitaires est de 122 trophozoïtes par microlitre de sang (différence significative avec le groupe chloroquine, $p < 0,02$). Deux d'entre eux ne présentent pas de signe clinique, leur parasitémie est très faible, ils ne reçoivent pas de traitement de deuxième intention. Les trois autres (3,5 %) reçoivent, avec succès, un traitement de deuxième intention (2 méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine, 1 sulfadoxine-pyriméthamine).

Les transaminase et gamma-glutamyl-transférase dosés à J0 et J7 ne mettent pas en évidence de variation significative entre les sujets « chloroquine » et les sujets « amodiaquine », vérifiant ainsi l'absence de toxicité hépatique de l'amodiaquine à 35 mg/kg en trois jours. Les taux de J0 et J7 sont significativement différents à la baisse, confirmant une petite atteinte hépatique lors de l'accès palustre, améliorée après traitement.

C. In vitro (fig. 1, 2, 3, 4).

79 souches ont été testées envers les anti-malariques. 62 tests (78 %) sont interprétables.

36 (58 %) des 62 souches testées envers la chloroquine sont résistantes (CI50 > 100 nmol/l).

14 (47 %) des 30 souches testées envers la monodéséthylamodiaquine sont résistantes (CI50 > 60 nmol/l).

6 (11 %) des 58 souches testées envers la quinine présentent une baisse de sensibilité (CI50 > 450 nmol/l).

Une souche sur 20 testées envers la méfloquine est résistante *in vitro* avec une CI50 à 67 nmol/l. La CI50 moyenne est de : 11,3 nmol/l.

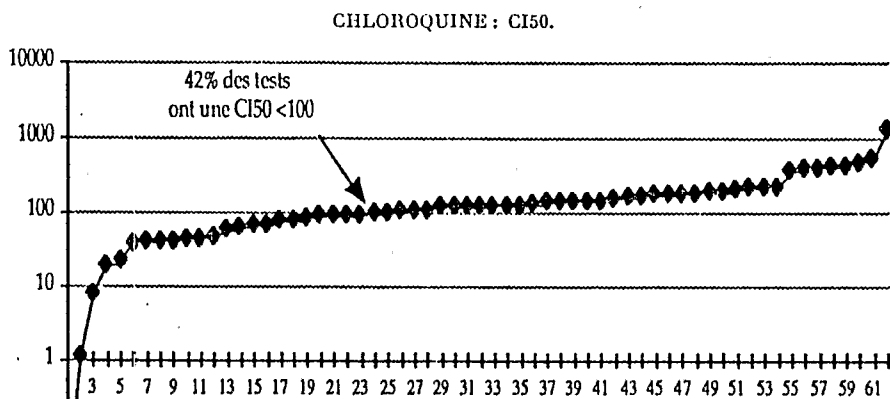


Fig. 1.

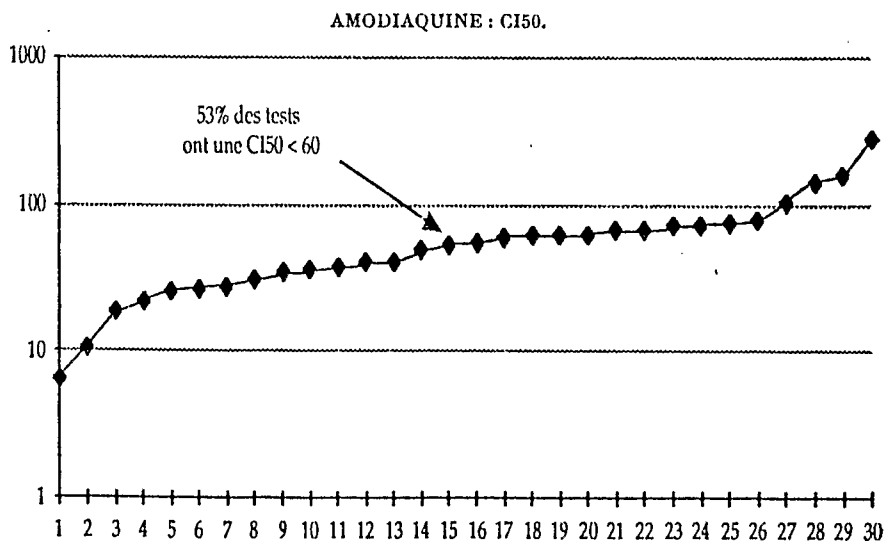


Fig. 2.

MÉFLOQUINE : CI50.

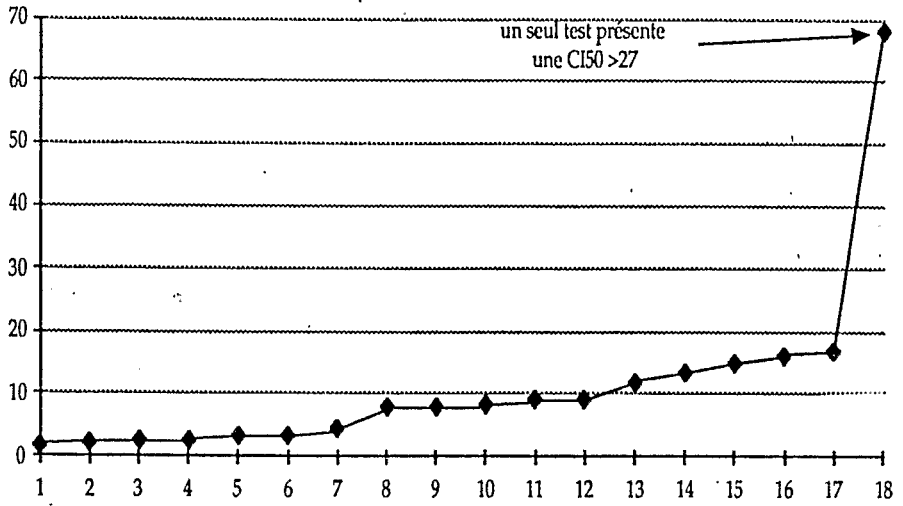
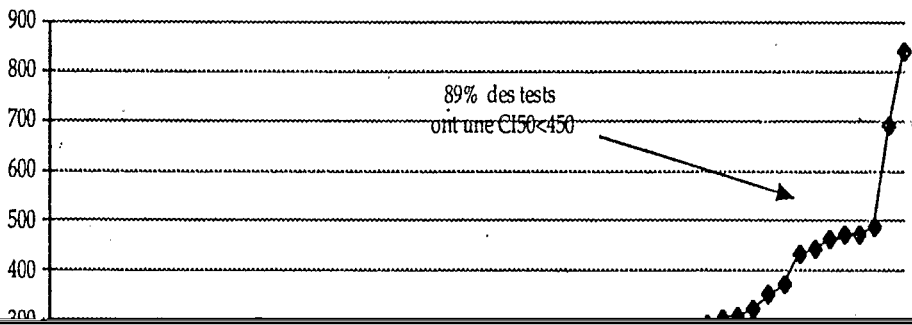


Fig. 3.

QUININE : CI50.



matiques selon la méthode du test simplifié sur 7 jours, des enquêtes *in vitro* chez des malades recrutés dans les dispensaires de la ville. L'absence de prise en compte des parasitémiés au-delà de J7 entraîne une sous-évaluation du nombre d'échecs thérapeutiques par ignorance des rechutes tardives. Elle est justifiée par la nécessité d'exclure les réinfestations.

A Yaoundé les tests *in vivo* réalisés en milieu urbain (7) et suburbain (9) montrent que 28 à 30 % des souches de parasites sont résistantes à un traitement de 25 mg/kg de chloroquine en trois jours.

Chez les malades de dispensaires en 1987-1988 la situation était la suivante (4) :

-- 60 % de résistance *in vivo/in vitro* à 35 mg/kg de chloroquine en 5 jours.
-- 37 % de résistance *in vivo/in vitro* à 25 mg/kg d'amodiaquine base en 5 jours.

-- isolement de deux souches sur 126 testées présentant une baisse de sensibilité à la quinine,

-- une excellente sensibilité à la méfloquine avec une CI50 moyenne à 4,86 nmol/l.

Dans les dispensaires de la ville sont surtout observés les échecs de traitement de première intention institués à domicile. 38 % des patients affirment avoir déjà pris un anti-malarique, dans la majorité des cas à dose insuffisante. Ceci explique les taux de prévalence plus élevé de souches résistantes aux anti-malariques. Ce type de population étudiée n'est sans doute pas représentatif de la population impaludée de Yaoundé mais reflète les difficultés rencontrées par les thérapeutes dans le traitement de l'accès palustre.

Ces constatations ont amené à proposer d'autres schémas thérapeutiques notamment avec les amino-4-quinoléines.

Le taux d'efficacité de la chloroquine à 35 mg/kg que ce soit en 3 ou 5 jours reste constant. Il n'est pas observé de meilleure efficacité thérapeutique en augmentant la dose de 10 mg/kg par rapport au schéma OMS de 25 mg/kg en 3 jours. *In vitro* le taux de résistance est pour l'instant stabilisé par rapport aux années antérieures.

La meilleure efficacité *in vitro* de l'amodiaquine par rapport à la chloroquine observée *in vitro* est rarement retrouvée *in vivo* (18). Dans cette étude *in vitro*, 47 % des souches sont résistantes à l'amodiaquine. Il existe une baisse de sensibilité par rapport à 1988 ($\chi^2 = 5,47$, $p < 0,02$). Par contre, *in vivo*, l'utilisation de 35 mg/kg d'amodiaquine base en trois jours montre une efficacité surprenante : 96,5 % d'efficacité clinique et 94 % d'efficacité parasitologique. A cette posologie aucun effet secondaire n'a été noté à J7, notamment aucune toxicité hépatique. Ce gain d'efficacité par rapport à la chloroquine, traduit peut-être une meilleure adaptation posologique. Le seuil de CI50 choisi pour discriminer entre succès et échec thérapeutique (60 nM), (8) devrait également être recalculé pour ce nouveau schéma.

Ainsi peut-on proposer le schéma suivant :

-- Utilisation de la chloroquine comme traitement présomptif de l'accès palustre à domicile à la posologie de 25 mg/kg en 3 jours.

-- Au niveau des dispensaires utilisation de l'amodiaquine à raison de 35 mg/kg d'amodiaquine base en 3 jours, soit, le premier jour, 10 mg/kg puis

5 mg/kg 12 heures après, ensuite, 5 mg/kg toutes les 12 heures pendant 48 heures.

En cas d'échec thérapeutique aux amino-4-quinoléines, il est nécessaire d'utiliser un anti-paludéen de deuxième intention mais l'augmentation significative ($p < 0,02$) des souches présentant une baisse de sensibilité à la quinine, l'augmentation de la CI50 moyenne et l'apparition *in vitro* de souches résistantes à la méfloquine obligent à la plus grande prudence et demandent une réévaluation de ces thérapeutiques.

IV. CONCLUSION

Cette étude confirme qu'il existe chez les consultants de dispensaires de Yaoundé des souches de *Plasmodium falciparum* présentant un haut niveau de résistance. La chloroquine garde sa place de médicament de première intention dans le traitement présomptif de l'accès palustre à domicile. L'absence de régression des signes cliniques dans les 48 heures implique une consultation médicale et un diagnostic car seulement une fièvre sur trois est d'origine palustre en Afrique.

Au niveau des dispensaires urbains, l'amodiaquine à raison de 35 mg/kg en trois jours permet pour l'instant de résoudre la grande majorité (96,5 %) des accès palustres.

Cette constatation permet de réduire les prescriptions de quinine pour laquelle on voit apparaître de plus en plus de souches présentant une baisse de sensibilité *in vitro*.

Nous remercions tout particulièrement :

- le personnel du dispensaire de Nkoleton pour son accueil et sa disponibilité,
- les Laboratoires Roussel qui nous ont fourni gracieusement la Flavoquine® pour la réalisation de cette étude.