

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

3. Emploi de traitements de deuxième intention,
par voie orale.

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

RÉSUMÉ

Cette étude évalue l'efficacité des thérapeutiques de deuxième intention dans le traitement de l'accès palustre simple, à P. falciparum, en zone de haut niveau de résistance.

Aucun échec thérapeutique n'a été observé avec les associations sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar) et méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine (Fansimef*). La quinine entraîne elle 8 % d'échec.*

Les auteurs discutent la place de ces thérapeutiques dans le traitement.

Mots-clés: PALUDISME, *Plasmodium falciparum*, MÉFLOQUINE, SULFADOXINE-PYRIMÉTHAMINE, CAMEROUN.

SUMMARY

Uncomplicated malaria's attacks in an area
with high resistance to chloroquine.

3. Use of treatments of second choice by oral tract.

This study appreciated the efficiency of uncomplicated malaria second line treatment (P. falciparum) in an area with high level of chemoresistance.

No therapeutic failure was found with sulfadoxine-pyrimethamine (Fansidar), and mefloquine-sulfadoxine-pyrimethamine (Fansimef*), in contrast with a rate of 8 % with quinine.*

The authors discuss the place of these therapeutic, in the treatment of malaria.

Key-words: MALARIA, *Plasmodium falciparum*, MEFLOQUINE, SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE, CAMEROON.

Au cours d'une étude menée du 9 janvier au 24 février 1989 au dispensaire de Nkoleton à Yaoundé, 161 consultants se sont présentés à la consultation après échec d'un traitement de première intention en auto-médication par les amino-4-quinoléines pour un accès palustre à *Plasmodium falciparum*.

(*) OCEAC.

(**) Manuscrit n° 931 bis. Séance du 14 février 1989.

Ces patients ont été inclus dans l'étude d'efficacité de thérapeutique de deuxième intention. Les molécules testées ont été la quinine, la sulfadoxine-pyriméthamine, la méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine.

I. PATIENTS ET MÉTHODES

A) Patients.

L'étude a été menée parallèlement à l'étude d'efficacité des thérapeutiques de première intention.

Les critères de sélection ont été :

- l'acceptation du protocole par le patient ou sa famille (enfant) ;
- la notion à l'interrogatoire d'un traitement antérieur par un amino-4-quinoléine à dose thérapeutique ;
- une parasitémie supérieure ou égale à 1 000 trophozoïtes par microlitre de sang ;
- des signes cliniques d'accès palustre, l'absence de signe majeur de gravité ou de vomissements répétés.

161 sujets ont été inclus dans l'étude.

B) Méthodes.

161 sujets ont été traités par un traitement oral de deuxième ligne :

- 61 traitements par quinine orale à raison de 8 mg/kg/8 h de quinine base pendant 3 jours ;
- 50 traitements par sulfadoxine-pyriméthamine à raison de 1 comprimé par 20 kg de poids en une prise sans dépasser 3 comprimés ;
- 50 traitements par méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine à la même posologie.

A J0 les patients ont reçu leur traitement complet. Pour les sujets mis sous quinine orale, le traitement s'est déroulé à domicile sous la responsabilité du patient ou de sa famille. Il s'agit d'un essai ouvert en situation naturelle.

Comme pour l'évaluation des traitements de première intention, les patients, convoqués à J7, ont été avertis qu'en cas de fait nouveau ou d'aggravation, ils devaient consulter avant cette date. A J0 et à J7 un examen clinique et parasitologique 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).

L'efficacité thérapeutique a été jugée sur la disparition des signes cliniques et parasitologiques à J7.

II. RÉSULTATS

L'âge moyen des sujets inclus dans le protocole quinine est de 7,2 ans ; 42 d'entre eux (60 %) ont moins de 5 ans.

Celui des sujets inclus dans le protocole sulfadoxine-pyriméthamine est de 10,5 ans, 28 d'entre eux (56 %) ont moins de 5 ans.

Celui des sujets inclus dans le protocole méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine est de 6,2 ans. 30 d'entre eux (60 %) ont moins de 5 ans (différences non significatives).

A J0 les parasitémies moyennes géométriques exprimées en parasites par microlitre de sang sont de 17 782 pour le groupe quinine, 11 480 pour le groupe sulfadoxine-pyriméthamine et 20 230 pour le groupe méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine (différences NS).

38 patients (62 %) mis sous quinine, 37 (74 %) mis sous sulfadoxine-pyriméthamine, 35 (70 %) mis sous méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine sont revus à J7 (différences NS).

Pour la sulfadoxine-pyriméthamine et la méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine, il n'a pas été observé un seul échec clinique ou parasitologique à J7.

Parmi les 38 patients mis sous quinine orale et revus à J7, 3 (8 %) présentent une résistance clinique et parasitologique. La moyenne géométrique de leurs densités parasitaires est à 560 parasites par microlitre de sang. Les deux premiers sont traités avec succès par la méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine. Le troisième avec une parasitémie à 10 000 parasites par microlitre de sang est traité par quinine orale trois jours de plus avec succès. L'interrogatoire permet de conclure à une mauvaise observance de son premier traitement.

III. DISCUSSION

L'absence de prise en compte des parasitémies au-delà de J7 entraîne une sous-évaluation du nombre d'échecs thérapeutiques par ignorance des rechutes tardives. Elle se justifie par la nécessité d'exclure les réinfestations.

La population étudiée dans ce type d'essai n'est sans doute pas représentative de la population impaludée de Yaoundé mais reflète les difficultés rencontrées par les thérapeutes dans le traitement de l'accès palustre. De plus la répétition de ce type d'enquête permet de suivre l'évolution de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux anti-malariques.

En 1988, la situation était la suivante pour les médicaments de deuxième intention (8) :

— isolement de deux souches sur 12 testées présentant une baisse de sensibilité à la quinine ;

— une excellente sensibilité à la méfloquine avec une CI50 moyenne à 4,8 nmol/l.

Au moment de l'étude la situation est (8) :

— 11 % de souches présentent une baisse de sensibilité à la quinine ;

— une sensibilité moindre à la méfloquine (CI50 moyenne à 11,3 nmol/l) et mise en évidence d'une souche résistante *in vitro* ;

— la sulfadoxine-pyriméthamine et la méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine gardent toute leur activité. La présence d'un sulfamide dans ces composés oblige un respect de certaines contre-indications, en particulier chez le nourrisson, la femme enceinte et en cas d'antécédents d'allergie aux sulfamides.

La sulfadoxine-pyriméthamine est peu utilisée en Afrique centrale. Son utilisation massive induirait facilement des résistances. Ce phénomène a été observé en Afrique de l'Est (5, 22).

La méfloquine voit son efficacité diminuer.

L'utilisation de ces deux produits doit donc être ponctuelle notamment lorsqu'il existe des difficultés pour suivre les malades ou lorsque l'observance d'un traitement sur plusieurs prises est aléatoire.

En ce qui concerne la quinine, une étude antérieure (12) sur 30 patients hospitalisés avec prise médicamenteuse contrôlée a montré une excellente efficacité de la quinine à raison de 8 mg/kg/8h de quinine base pendant trois jours.

Dans la présente étude nous avons 8 % d'échecs. Il s'agit d'un essai en situation non plus contrôlée mais ouverte, c'est-à-dire que l'observance du traitement est sous la responsabilité du patient ou de sa famille. Un des trois échecs est bien documenté quant à la mauvaise observance de la posologie.

La quinine par voie orale à bonne dose thérapeutique pendant trois jours garde encore toute son efficacité malgré l'émergence de souches présentant une baisse de sensibilité *in vitro*.

IV. CONCLUSION

La quinine est le médicament de deuxième intention à choisir comme traitement d'un accès palustre en Afrique centrale. L'émergence de souches présentant une baisse de sensibilité oblige à l'utiliser à dose thérapeutique toutes les 8 heures pendant un temps suffisamment long. La sulfadoxine-pyriméthamine, la méfloquine et maintenant l'halofantrine doivent rester des médicaments de troisième ligne.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANONYME. — Chimiothérapie du paludisme et résistance aux anti-malariques. OMS, *Série des rapports techniques*, 1973, n° 529.
2. BAUDON (D.), GALOUP (B.), OUEDRAOGO (L.) & GAZIN (P.). — Une étude de la mortalité palustre en milieu hospitalier au Burkina Faso (Afrique de l'Ouest). *Med. Trop.*, 1988, 48, 9-13.
3. BRASSEUR (P.), DRUILHE (P.), KOUAMOUCO (J.), BRANDICOURT (O.), DANIS (M.) & MOYOU (S. R.). — High level of sensitivity to chloroquine of 72 *Plasmodium falciparum* isolates from southern Cameroon in January 1985. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1986, 35, 4, 716-721.
4. BRASSEUR (P.), DRUILHE (P.), KOUAMOUCO (J.) & DANIS (M.). — Chimiosensibilité *in vitro* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine, quinine, méfloquine au Cameroun. *Bull. Soc. Fr. Parasitol.*, 1985, 1, 13-15.
5. COOSEMANS (M.), LAROCHE (R.), BUTHETURA (S.) & KADENDE (P.). — Réponse de *Plasmodium falciparum* à la quinine en milieu hospitalier dans une région chloroquino-résistante (Bujumbura, République du Burundi). *Med. Trop.*, 1988, 48, 139-143.
6. DELORON (P.), LE BRAS (J.), ANDRIEU (B.) & HARTMANN (J. F.). — Standardisation de l'épreuve de chimiosensibilité *in vitro* de *Plasmodium falciparum*. *Path. Biol.*, 1982, 6, 585-588.

7. 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.
8. HENGY (C.) et coll. — La chimiorésistance de *P. falciparum* en 1987 au Cameroun. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1989, 82, 217-223.
10. HENGY (C.), NANTOIS (C.), LE BRAS (J.) et coll. — Extension de la chloroquinorésistance de *Plasmodium falciparum* au Cameroun. *Journées de parasitologie des Instituts Pasteur d'outre-mer*, 1987, 22-23 mai.
11. JAMALUDIN (A.), MOHAMAD (M.), NAVARATNAM (V.), SELLIAH (K.) & TAN (S. C.). — Relative bioavailability of the hydrochloride, sulfate and ethyl carbonate salts of quinine. *Br. J. Clin. Pharm.*, 1988, 25, 261-263.
12. JAMBOU (R.), ABISSÈGUE (B.), GELAS (H.), GUIPPONI (P. M.) & HENGY (C.). — Efficacité de la quinine à Yaoundé en 1988. *Document technique OCEAC*, 1988, n° 675/OCEAC/SG/SL.
13. LE BRAS (J.), ANDRIEU (B.), HATIN (I.), SAVEL (J.) & COULAUD (J. P.). — *Plasmodium falciparum* : interprétation du semi-microtest par incorporation de ³H-hypoxanthine. *Path. Biol.*, 1984, 32, 436-466.
14. LE BRAS (J.), CLAUSSE (J. L.), CHARMOT (G.), LE HESRANT (J. Y.) & AVENEC. — Émergence épidémique d'un foyer de paludisme chloroquinorésistant au Sud-Cameroun en février 1985. *Bull. Épidémiol. Hebdom. Min. Santé, Paris*, 1985, 22, 15.
15. LE BRAS (J.) & COULAUD (J. P.). — Évolution de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique entre 1983 et 1985. *Med. Hyg.*, 1986, 44, 618-625.
17. LE BRAS (J.) & SIMON (F.). — Évolution de la chimiosensibilité du paludisme en 1986. *Bull. Epidemiol. Hebdom. Min. Santé, Paris*, 1987, 22, 85-87.
18. LE BRAS (J.), SIMON (F.), RAMANANIRAJA (A.) et coll. — Sensibilité de *P. falciparum* aux quinoléines et stratégie thérapeutique : comparaison de la situation en Afrique et à Madagascar entre 1983 et 1986. *Bull. Soc. Fran. Path. exot.*, 1987, 80, 477-489.
19. L'ESTRANGE ORME (M.). — Side effects of quinine and derivatives. *Acta Leidensia*, 1987, 55, 77-86.
20. MERKUS (F. W.) & SMIT (E.). — The use of quinine in the treatment of malaria from past to future. *Int. Pharmacy J.*, 1988, 2, 47-50.
21. SANSONETTI (P. J.), LE BRAS (J.), VERDIER (F.), CHARMOT (G.), DUPONT (B.) & LAPRESLE (C.). — Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* in Cameroon. *Lancet*, 1985, *i*, 1154-1155.
22. SCHAPIRA (A.) & SCHWALBACH (J. F. L.). — Evaluation of four therapeutic regimens for *Falciparum malaria* in Mozambique, 1986. *Bull. OMS*, 1988, 66 (2), 219-226.
23. WATTANAGOON (Y.), PHILLIPS (R. E.), HARRELL (D. A.) et coll. — Intramuscular loading dose of quinine for *Falciparum malaria* : pharmacokinetics and toxicity. *Brit. Med. Jour.*, 1986, 293, 11-13.
24. WHITE (N. J.). — The pharmacokinetics of quinine and quinidine in malaria. *Acta Leiden*, 1987, 55, 65-76.
25. WHITE (N. J.) et coll. — Quinine pharmacokinetics and toxicity in cerebral and uncomplicated *Falciparum malaria*. *Am. J. Med.*, 1982, 73, 564-572.