

SITUATION DE LA CHIMIOSENSIBILITE DE PLASMODIUM FALCIPARUM AUX ANTIMALARIAIQUES AU CAMEROUN - IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES

LOUIS J.P.¹, JAMBOU R.¹, GAZIN P.², GARDON J.², EBERLE F.¹, MOYROUD J.³, GOGHOMU A.³, GELAS H.¹, OWONA A.³, TREBUCQ A.¹ ET HENGY C.¹

La résistance du *Plasmodium falciparum* à la chloroquine a été constatée chez des sujets expatriés en 1985 dans le Sud du Cameroun et en 1986 dans la ville de Yaoundé.

Cette situation étant à même de remettre en cause les schémas thérapeutiques couramment utilisés, le Secrétariat Général de l'OCEAC, en liaison avec les Service de Santé nationaux concernés:

- a mis en place un programme d'évaluation des niveaux et des zones d'extension de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux amino-4-quinoléines dans les différentes zones bioclimatiques du territoire camerounais, utilisant pour ce faire un test in vivo simplifié chez des enfants scolarisés porteurs asymptomatiques.

- a complété cette approche par l'étude de l'efficacité thérapeutique des antimalariques administrés dans les formations sanitaires urbaines pour le traitement des accès palustres simples.

- est maintenant à même de faire des recommandations adaptées à la problématique prévalante.

I. EVALUATION DE LA CHIMIOSENSIBILITE DE PLASMODIUM FALCIPARUM AUX AMINO-4-QUINOLÉINES

I.1. Méthodologie

Elle fait appel au "protocole OCEAC de test in vivo simplifié sur sept jours"

- Les études ont intéressé des jeunes enfants scolarisés, de 5 à 9 ans,

- il n'est pas pratiqué d'épreuve urinaire préalable de recherche d' amino-4-quinoléines.

- Tous les enfants présents le premier jour de l'enquête (appelé J0) sont examinés et pesés; ils reçoivent alors une dose de 10 mg/kg de poids de chloroquine ou d'amodiaquine per os, une dose identique à J1 et une dose de 5 mg/kg à J2, soit au total 25 mg/kg en trois jours. L'absorption des comprimés est contrôlée et les enfants surveillés pendant un quart d'heure après la prise.

- Après prélèvement au vaccinostyle d'une goutte de sang à la pulpe d'un doigt, les hématozoaires sont recherchés au microscope optique sur goutte épaisse et sur frottis mince. Leur mise en évidence est faite sur la goutte épaisse par l'examen de 50 champs (soit environ 1000 leucocytes) à J0 et à J3 et de 100 champs à J7. La densité parasitaire est établie à partir de la

goutte épaisse ou à partir des frottis minces pour les parasitemies élevées, le résultat étant exprimé en nombre de globules rouges parasités par mm³ (GRP/mm³) sur la base de 8000 leucocytes et 4 millions d'hématies par mm³ de sang. Les espèces parasitaires sont déterminées sur frottis mince.

- Les sujets inclus dans les test de sensibilité sont:

- les porteurs asymptomatiques à J0 d'une parasitemie à *Plasmodium falciparum* supérieure ou égale à 500 GRP/mm³,
- ayant correctement pris leur traitement à J0, J1 et J2,
- et ayant été contrôlés à J3 et J7.

II.2. Résultats

Neuf sites ont été étudiés en 1989 dont les résultats figurent dans le tableau ci-dessous.

Site	Test	n. total	n. inclu.	RI+RII (%)	RIII (%)	% total R. parasitologique
EDEA	C	190	68	18		18
MAROUA	C	210	14	7		7
MBANDJOCK	C	195	86	9		9
MBEBE	C	126	59	11		11
NIETE	C	159	62	17		17
NIETE	A	151	60	10		10
NGAOUNDERI	C	154	15	6		6
NTUI	C	116	46	13		13
YAOUNDE	C	140	46	28		28
POUMA	C	150	56	28	2	30

RESULTATS 1989

Les tests in vivo permettent de définir trois niveaux de résistance:

- la persistance d'une parasitemie à J7 à une densité égale ou supérieure à la valeur initiale correspond à une résistance complète (RIII),

- sa persistance à une densité inférieure à 25% de la valeur initiale correspond à une résistance partielle (RII),

- la disparition "de la parasitemie à J5 et sa remontée à un taux détectable à 7ème jour à une recrudescence précoce (RI).

Nous avons contrôlé les parasitemies à J3 et J7. Il n'est donc pas possible ici de différencier les résistances de type RI ou RII.

Les taux sanguins des produits administrés n'ont pas été mesurés. La part éventuelle d'une diminution d'efficacité liée à des taux faibles en relation avec une malabsorption ou une métabolisation accélérée n'est donc pas connue.

Quoi qu'il en soit, il apparaît que:

- l'extension de la chimiorésistance aux amino-4-quinoléines à différentes zones bioclimatiques du Cameroun est effective avec une répartition hétérogène des souches résistantes (carte 1).

- globalement plus de 80% des souches circulantes restent sensibles à la chloroquine.

1 OCEAC BP 288 YAOUNDE- CAMEROUN

2 Antenne ORSTOM/OCEAC

3 Ministère de la Santé Publique YAOUNDE

II. EVALUATION DE L'EFFICACITÉ DES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES UTILISÉS DANS DES FORMATIONS SANITAIRES URBAINES

De 1987 à 1990, cinq études ont été menées dans des dispensaires urbains de Yaoundé.

II.1. Méthodologie

Critères d'inclusion

- enfant âgés de 2 ans et plus
- fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ et densité parasitaire supérieure à 1000 trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* par microlitre de sang,
- consentement oral du patient ou d'un représentant de la famille dans le cas des enfants.

Critères d'exclusion

- signes cliniques de sévérité
- contre-indication au traitement oral (vomissements iteratifs et/ou diarrhée profuse).

Pour chaque souche plasmodiale étudiée, un test de sensibilité in vitro est effectué qui fait appel à la technique de LEBRAS et DELORON dans sa version isotopique.

Le tableau ci-dessous rapporte les grandes lignes de chaque protocole étudié faisant appel à des médicaments prescrits par voie orale.

II.2. Résultats

L'efficacité des thérapeutiques administrées est jugée au 7ème jour après la première prise médicamenteuse, sur des critères:

- clinique: disparition de la symptomatologie et retour à la normale de la température rectale,

			TOTAL	n
1988	QUININE	8 mg/kg/8h/3 jours		33
1987-88	CHLOROQUINE	J1 et J2: 10 mg J3: 5 mg	25 mg	54
	AMODIAQUINE			54
1989	CHLOROQUINE	J1: 10 mg/kg/matin + 5 mg/kg/soir	35 mg/kg	78
	AMODIAQUINE	J2 et J3: 5 mg/kg M et S		87
1990	AMODIAQUINE	id.	35 mg/kg	87
1989	QUININE	8 mg/kg/8h/3 jours		38
	FANSIDAR	1 cp/20 kg		37
	FANSIMEF	1 cp/20kg		35

- et parasitologiques: négativation de la parasitémie.

Les résultats, exprimés en pourcentage d'échecs, sont les suivants:

Sur le plan de l'évaluation de la sensibilité in vitro des souches testées vis à vis des différents antimalariques, nous avons obtenu, en terme de pourcentage de souches résistantes, les données ci-dessous.

Tests in vitro (% souches résistantes)

	25 mg/kg	35 mg/kg			
CHLOROQUINE	60	58	QUININE	0 7	
AMODIAQUINE	37	3,4	FANSIDAR	0	
	1987-88	1989	1990	FANSIMEF	0
					1988 1989

III. CONCLUSION

Les deux volets que nous avons abordés:

- surveillance de la chimiosensibilité aux amino-4-quinolines par tests in vivo simplifiés sur 7 jours en milieu scolaires sur porteurs asymptomatiques,

CHLOROQUINE	60	58	52	QUININE	1,6	10	3,5
CI 50 > 100 nmol				CI 50 > 450 nmol			
AMODIAQUINE	37	40	13	MEFLOQUINE	0	5	
CI 50 > 60 nmol				CI 50 > 30 nmol			
	1987-88	1989	1990	HALOFANTRINE			5
				CI 50 > 20 nmol			
					1987-88	1989	1990

- évaluation de l'efficacité de traitements oraux dans l'accès palustre simple, permettent de proposer les recommandations suivantes:

1. Il faut continuer de promouvoir les thérapeutiques par voie orale dont les avantages ne sont plus à démontrer.

2. A domicile, dans le traitement présomptif de l'accès fébrile, la chloroquine, à la dose de 25 mg/kg de poids en 3 jours, garde toute sa place.

3. par contre, au niveau des formations sanitaires où vont aboutir les échecs de ces traitements domiciliaires, il serait préférable de prescrire en première intention, une fois fait le diagnostic parasitologique, l'amodiaquine-Base à la dose de 35 mg/kg de poids sur 3 jours.

4. en traitement de 2ème ligne, on peut continuer de faire appel à la quinine, ce qui permet de préserver l'efficacité des antimalariques les plus récents.

5. Ces propositions ne sont concevables que dans l'hypothèse du maintien de la surveillance de la chimiosensibilité du *Plasmodium falciparum* aux antimalariques pour laquelle le personnel national a été formé et pour laquelle également le soutien du Secrétariat Général de l'OCEAC est tout naturellement acquis.