

ESSAI DE L'HALOFANTRINE (*)
DANS LE TRAITEMENT DE L'ACCÈS PALUSTRE
A PLASMODIUM FALCIPARUM A DAKAR (SÉNÉGAL)

Par S. DIALLO (**), O. GAYE (**), I. B. BAH (**), J. F. TRAPE (***), L. KONATE (***),
C. LEGROS (***), Th. DIENG (**), & O. FAYE (**), (****)

RÉSUMÉ

L'halofantrine (Halfan®) a été administré à 14 enfants et 15 adultes présentant un accès de paludisme à P. falciparum et résidant à Dakar (Sénégal) et banlieue à la dose totale de 24 mg/kg p. c. pour les premiers et de 1 500 mg pour les seconds en 3 prises espacées de 6 heures.

Ce traitement a permis d'obtenir la disparition de la fièvre dans tous les cas dans un délai de 36,3 ± 19,9 heures et des céphalées dans 93,1 % des cas dès J₂.

Une réduction de 93,6 % de la densité parasitaire moyenne qui s'élevait à 27 710 trophozoïtes/mm³ de sang a été enregistrée dès le lendemain du traitement et le déparasitage complet obtenu chez tous les patients, dont 3 hébergeaient des souches de P. falciparum chloroquino-résistantes, dans un délai moyen de 58,0 ± 14,7 heures. Dans 3 cas (10,7 %) une réapparition de la parasitémie a été observée à J₁₄, dont 1 seul a pu bénéficier d'une nouvelle cure d'halofantrine qui a été efficace dès J₂.

Les seuls signes d'intolérance ont été des nausées, des vomissements, une légère diarrhée et des vertiges qui n'ont affecté que 13,8 % des sujets traités. Aucune anomalie n'a été décelée sur le plan biologique.

Ces résultats confirment l'efficacité et la bonne tolérance de l'halofantrine et permettent de lui attribuer une place de choix parmi les médicaments de recours pour traiter, dans notre zone, l'accès palustre à P. falciparum chloroquino-résistant.

Mots-clés : HALOFANTRINE, ACCÈS PALUSTRE, P. falciparum, DAKAR, SÉNÉGAL.

SUMMARY

Clinical trial of halofantrine (*) in the treatment of acute Plasmodium falciparum malaria in Dakar (Senegal).

Halofantrine has been given to 14 children and 15 adults suffering from an acute attack of P. falciparum malaria and living in Dakar (Senegal) to a total dose of 24 mg/kg/body weight for the first group and 1,500 mg for the second in 3 times at 6-hourly intervals.

(*) Halfan®, Laboratoire Smith Kline / French.

(**) Service de Parasitologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Dakar (Sénégal).

(***) Centre ORSTOM, BP 1386, Dakar (Sénégal).

(****) Manuscrit n° 1156. Accepté le 30 mai 1991.

ORSTOM Fonds Documentaire

N° : 35.332 ex 1

Cote : B PG IX

This treatment has allowed the fever to clear in all cases within 36.3 ± 19.9 hours and headache to disappear at D₂ in 93.1 % of cases.

A reduction by 93.6 % of the average parasite density which amounted before treatment to 27,710 trophozoites/mm³ of blood has been recorded from the day following the beginning of treatment and the parasite clearance obtained in all the patients of whom had chloroquine-resistant P. falciparum strains in mean time of 58.0 ± 14.7 hours.

In 3 cases (10.7 %) a recrudescence of parasitemia has been noticed in D₁₄. Only 1 of them was treated again with halofantrine which proved efficient from D₂.

The only adverse reactions have been nausea, vomiting, a slight diarrhoea and dizziness which affected only 13.8 % of the patients. No abnormality has been noticed at a biological level.

These results confirm the efficacy and good tolerance of halofantrine and allow to list it among the resource drugs used for the treatment of chloroquine-resistant P. falciparum malaria in our area.

Key-words: HALOFANTRINE, ACUTE MALARIA, P. falciparum, DAKAR SENEGAL.

INTRODUCTION

L'apparition et l'extension de la résistance des souches de P. falciparum à la chloroquine imposent de rechercher de nouveaux produits antipaludiques susceptibles de prendre le relais à plus ou moins brève échéance. C'est dans ce cadre que s'inscrivent les essais cliniques de nouveaux médicaments et d'associations d'antipaludiques connus en vue d'accroître leur efficacité. L'essai de l'halofantrine dans le traitement de l'accès de paludisme effectué au Sénégal où les premiers cas de résistance à la chloroquine in vivo viennent d'être signalés par TRAPE et coll. (9) et GAYE et coll. (6) entre dans ce cadre.

Il s'est déroulé en décembre 1988 et janvier 1989 dans une zone où le paludisme évolue de l'hypoendémicité en saison sèche à la mésoendémicité en saison pluvieuse, la transmission de la maladie s'effectuant essentiellement au cours et au décours de cette dernière qui va de juillet à septembre.

PATIENTS ET MÉTHODES

Les patients ont été recrutés parmi les sujets suspects de paludisme envoyés au laboratoire pour la recherche et l'identification des espèces plasmodiales éventuelles et leur numération. Sont inclus dans l'essai ceux d'entre eux qui étaient parasités exclusivement par P. falciparum et présentaient au moins 2 000 trophozoïtes (T. Pf)/mm³ de sang, un état général non altéré avec absence de chloroquine dans l'urine (Méthode de DILL et GLASKO).

Tous les sujets retenus sont interrogés pour enregistrer les plaintes et soumis à un examen clinique avec prise de la température corporelle, de la tension artérielle et du pouls. Après quoi, une goutte épaisse (GE) et un frottis sanguin sont confectionnés pour la recherche et la numération des hématozoaires et une prise de sang veineux effectuée pour évaluer le taux d'hémoglobine et l'hématocrite d'une part et d'autre part, les taux de transaminases, de phosphatases alcalines, de créatinine et de bilirubine.

PM 79

29 AVR. 1992 M

La recherche et la numération des trophozoïtes de *P. falciparum* est faite sur la GE par l'examen systématique du nombre de champs microscopiques à l'immersion permettant de dénombrer 1 000 leucocytes ou 500 trophozoïtes. La densité parasitaire est exprimée en nombre de trophozoïtes/mm³.

Le traitement a consisté à administrer l'halofantrine en 3 prises espacées de 6 heures aux enfants à la dose totale de 24 mg/kg de poids corporel (p. c.) sous forme de suspension buvable et aux adultes celle de 1 500 mg sous forme de comprimés le jour du traitement correspondant à J₀.

Les patients sont ensuite revus tous les jours de J₁ à J₅, puis à J₇ et J₁₄, et examinés comme précédemment avec confection d'une GE et d'un frottis sanguin et prise de sang à J₅ pour réévaluer les paramètres hématologiques et biochimiques précédemment énumérés.

Au total, 29 patients atteints d'accès palustres à *P. falciparum* ont été correctement traités et régulièrement suivis. Ils étaient âgés de 3 à 48 ans (âge moyen : 15,5 ans). Parmi eux, 14 âgés de 3 à 12 ans ont reçu la suspension buvable et les 15 autres âgés de 14 ans et plus, les comprimés.

RÉSULTATS

1. Efficacité du traitement.

a) Données cliniques.

Tous les 29 sujets retenus se plaignaient de céphalée. Celle-ci était associée à des frissons (89,6 % des cas), une hyperthermie (82,2 %), des vertiges (62,1 %), des douleurs abdominales (51,7 %). Les autres signes étaient des nausées (48,3 %), des vomissements (41,4 % des sujets), de la diarrhée (31,0 %), la pâleur (20,7 %), l'hypotension (13,8 %) et le prurit (13,8 %).

Dès J₁, une baisse significative des plaintes a été notée, les céphalées n'affectant plus que 37,0 % de l'effectif examiné et l'hyperthermie 33,3 %. A J₃, aucun des patients n'était fébrile, le délai moyen de disparition de la fièvre étant de 36,3 % ± 19,9 heures. Toujours à J₃, les céphalées n'intéressaient plus que 6,9 % de l'effectif traité et à J₇, pratiquement tous les signes cliniques répertoriés avant traitement avaient disparu, sauf la pâleur et l'hypotension qui ont persisté jusqu'à J₁₄ chez 2 patients.

b) Données parasitologiques.

L'activité antiparasitaire a été évaluée par 2 critères, à savoir le taux de guérison et le taux de la réduction de la parasitémie (tableau I).

En ce qui concerne le taux de guérison, sur les 29 patients traités, 27 ont été contrôlés à J₁ et parmi eux, 3 étaient négatifs, soit 11,1 %. A J₂, sur 29 examinés, 20 (69,0 %) n'hébergeaient plus *P. falciparum*. A J₃, J₄, J₅ et J₇, aucun sujet parasité n'était dépisté sur 29 examinés à chaque fois. A J₁₄, 3 positifs étaient enregistrés sur 28 examinés, soit 10,7 % avec des parasitémies respectives de 220, 150 et 2 550 T. *Pf*/mm³ de sang. Ces cas de réapparition de la parasitémie concernaient des enfants de 3 ou 4 ans traités avec la suspension buvable. Parmi eux, celui qui présentait la parasitémie la plus forte a réagi favo-

TABLEAU I

Essai de l'halofantrine. Taux de guérison et taux de réduction de la parasitémie après traitement.

	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃ J ₄ J ₅ J ₇	J ₁₄
Total examiné	29	27	29	29	28
Total sujets négatifs	0	3	20	29	25
Taux de guérison (%)	-	11,1	69,0	100,0	89,3
*Densité parasitaire moyenne/mm ³ (D.P.M.) **(2 720 - 524 000)	27 710	1 770	6	0	2
% Réduction parasitémie (% R.P.)	-	93,60	99,97	100,0	99,99
D. P. M. (sujets positifs J ₁)	36 450	4 500	-	-	-
% R.P. (sujets positifs J ₁)	-	87,6	-	-	-
D. P. M. (sujets positifs J ₂)	62 290	26 590	310	-	-
% R.P. (sujets positifs J ₂)	-	57,3	99,5	-	-

* Moyenne géométrique

** Densités parasitaires extrêmes à J₀

ablement à une nouvelle cure d'halofantrine identique à la première avec disparition définitive des parasites dès J₂. Les 2 autres n'ont pu être retrouvés que tardivement à J₃₅ et J₃₇ respectivement où l'un d'eux s'était négativé spontanément et l'autre encore faiblement parasité a été traité avec la chloroquine, l'halofantrine n'étant plus disponible.

Dans tous les cas, la disparition de la parasitémie a été totale dès J₃, le délai moyen de disparition des parasites était de 58,0 ± 14,7 heures. Ce délai varie en fonction de la charge parasitaire avant traitement. C'est ainsi que les 3 sujets qui se sont négativés dès J₁ avaient une densité parasitaire moyenne (DPM) de 3 889 T. *Pf*/mm³ de sang à J₀ contre 36 450 T. *Pf*/mm³ chez les positifs à J₁ et 62 290 T. *Pf*/mm³ chez les positifs à J₂.

S'agissant de la réduction de la parasitémie, pour l'ensemble des sujets traités, la DPM de 27 710 T. *Pf*/mm³ est passée à 1 770 à J₁ et 6,0 à J₂ soit des taux

de réduction respectifs de 93,60 % et 99,97 %. Si on ne tient compte que des sujets positifs, à J₁, la réduction de la DPM était de 87,6 % et à J₂ de 99,5 % par rapport à J₀.

2. Tolérance.

Sur le plan clinique, 1 seul des 29 patients a signalé un vomissement survenu 5 heures après la première prise du médicament qui ne s'est pas répété, 2 autres se sont plaints de nausées à J₁, associées dans un cas à une légère diarrhée et 1 autre de vertige à J₂ ayant duré 12 heures. Aucune plainte n'a été enregistrée chez les autres patients (86,2 %) et l'examen clinique a été négatif chez tous.

Aucune variation anormale des valeurs moyennes de paramètres biologiques explorés à J₀ n'a été notée à J₃. Sur le plan individuel, le taux de SGPT s'était accru pour se situer légèrement au-dessus de la normale chez 2 patients qui ne présentaient aucune autre anomalie.

DISCUSSION

L'halofantrine administré à la dose totale de 24 mg/kg p. c. chez l'enfant et 1 500 mg chez l'adulte en 3 prises espacées de 6 heures a permis d'obtenir chez les 29 patients atteints d'accès palustre à *P. falciparum* la disparition de la fièvre dans la totalité de cas dans un délai moyen de 36,3 ± 19,9 heures. Ce délai est comparable à celui qui a été enregistré par WATKINS et coll. au Kenya (10).

Le déparasitage complet a été obtenu chez tous les sujets dès J₃, le délai moyen de disparition de la parasitémie étant de 58,0 ± 14,7 heures (30 h 05-82 h 10). Chez des patients parasités par la même espèce plasmodiale ayant reçu le même traitement, ce délai était de 54,8 heures dans l'étude de WATKINS et coll. (10), 52,97 ± 21,8 dans celle de CHITCHANG et WONGTEPTIEN (3). Il est apparu nettement que ce délai augmente avec la densité parasitaire moyenne et dépasse rarement 85 heures. Mais la persistance plus ou moins prolongée de la parasitémie s'accompagne dans tous les cas d'une réduction hautement significative de celle-ci qui se manifeste dès le lendemain du traitement et se poursuit jusqu'à la disparition totale des parasites.

Parmi les sujets déparasités, 3 hébergeaient des souches de *P. falciparum* chloroquino-résistantes *in vitro* et *in vivo*, ce qui confirme une fois de plus l'efficacité de l'halofantrine sur de telles souches à la suite des travaux de COSGRIFF et coll. (4) et plus récemment de WATKINS et coll. (10).

Nous avons enregistré 3 cas de réapparition de la parasitémie à J₁₄, soit chez 10,7 % des sujets revus à cette date. Il pourrait s'agir d'une réinfestation ou de recrudescences liées à une biodisponibilité insuffisante du médicament par suite d'une absorption incomplète comme cela a été le cas chez des patients traités par BOUDREAU et coll. (2). En faveur de cette dernière hypothèse s'inscrit le déparasitage complet obtenu dès J₂ après une 2^e cure d'halofantrine chez un des sujets concernés.

Des cas de réapparition de la parasitémie ont été signalés par certains auteurs (10, 11), tandis que d'autres n'ont pas enregistré de recrudescences (3, 8).

S'agissant de la tolérance, elle a été excellente chez 86,2 % des sujets traités et les manifestations enregistrées chez les autres n'ont pas nécessité de traitement

symptomatique. Cette bonne tolérance de l'halofantrine au cours de l'accès palustre à *P. falciparum* a été signalée par de nombreux auteurs dans divers pays (1, 2, 5, 7). Dans l'ensemble, les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales) dominent largement mais n'intéressent que 15 % environ des sujets traités dans les cas les plus défavorables.

Tous ces résultats confirment l'efficacité et la bonne tolérance de l'halofantrine et permettent de lui attribuer une place de choix parmi les médicaments de recours pour traiter, dans notre zone, l'accès palustre à *P. falciparum* chloroquino-résistant.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMBROISE-THOMAS (P.), RANQUE (P.), DUMBO (O.), GOULIER (A.), PEYRON (F.) & ROSSIGNOL (J. F.). — Halofantrine in the treatment of *P. falciparum* malaria in Mali (152 cases). *IXth International Congress of infections and parasitic diseases*, Munich, 1986, July, 20-26.
2. BOUDREAU (E. F.), PANG (L. W.), DIXON (K. E.), WEBSTER (H. K.), PAVANAND (D. K.), TOSINGHA (L.), SOMUTSAKORN (P.) & CANFIELD (C. J.). — Malaria: treatment efficacy of halofantrine in initial trials in Thailand. *Bull. WHO*, 1988, 66 (2), 227-235.
3. CHITCHANG (S.) & WONGTEPTIEN (S.). — A clinical trial of halofantrine in acute uncomplicated malaria in Thai soldiers. *Parasitology today*, S., K. & F., special supplement, 1989, Elsevier Publications, Cambridge, UK, 21-26.
4. COSGRIFF (T. M.), BOUDREAU (E. F.), PAMPLIN (C. L.), DOBERTSTYN (E. B.), DESJARDINS (R. E.) & CANFIELD (C. J.). — Evaluation of the antimalarial activity of the phenanthrene-methanol halofantrine (WR 171-669). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1982, 31 (6), 1075-1079.
5. COULAUD (J. P.), LE BRAS (J.), MATHERON (S.), MORINIÈRE (B.), SAIMOT (A. G.) & ROSSIGNOL (J. F.). — Treatment of imported cases of *Falciparum* malaria in France with halofantrine. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1986, 80, 615-617.
6. GAYE (O.), BAH (I. B.), DIALLO (S.), VICTORIUS (A.), BENGUA (E.), FAYE (O.) & FAYE (Oumar). — Émergence du paludisme chloroquino-résistant à Dakar, Sénégal. *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1990, 70, 33-37.
7. MAISONNEUVE (H.), JOLY (F.), JOHN (M.), CARLES (G.) & ROSSIGNOL (J. F.). — Efficacité de l'halofantrine dans le paludisme à *Plasmodium falciparum* ou à *Plasmodium vivax* dans une zone de résistance (Guyane française). *Presse médicale*, 1988, 17 (3), 99-102.
8. RICHARD-LENOBLE (D.), KOMBILA (M.), MARTZ (M.), GENDRE (L. C.), MORENO (J. L.), ENGOHAN (E.), BLANC (G.), DUPASQUIER (L.) & IANNASCOLI (F.). — Efficacy, safety and acceptability of halofantrine in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in African children (Gabon). *Parasitology today*, S., K. & F., special supplement, 1989, Elsevier publications, Cambridge, UK, 59-63.
9. TRAPE (J. F.), LEGROS (F.), KONATE (I.), BAH (I. B.), DIALLO (S.), VERDIER (F.), HATIN (I.) & LE BRAS (J.). — Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1989, 83, 761.
10. WATKINS (W. N.), OLOO (A. J.), MUMBA (M.), KOECH (D. K.) & GILLES (H. M.). — Chloroquine-resistant *Falciparum* malaria: responsiveness to treatment with halofantrine. *Parasitology today*, S., K. & F., special supplement, 1989, Elsevier publications, Cambridge, UK, 45-52.
11. WIRIMA (J.), KHOROMANA (C.), MOLYNEUX (M. E.) & GILLES (H. M.). — Clinical trial with halofantrine hydrochloride in Malawi. *Parasitology today*, S., K. & F., special supplement, 1989, Elsevier publications, Cambridge, UK, 53-57.