

# REORIENTATION DE L'APPROCHE THERAPEUTIQUE DE L'ACCES PALUSTRE SIMPLE A PLASMODIUM FALCIPARUM AU CAMEROUN

Par LOUIS J.P.<sup>1</sup>, HENGY C.<sup>1</sup>, GAZIN P.<sup>2</sup>, JAMBOU R.<sup>1</sup>, GARDON J.<sup>2</sup>, FADAT G.<sup>1</sup>  
EBERLE F.<sup>1</sup>, MOYROUD J.<sup>3</sup>, GOGHOMU A.<sup>3</sup>, OWONA R.<sup>3</sup> et TREBUCQ A.<sup>1</sup>

## INTRODUCTION

La résistance du *Plasmodium falciparum* à la chloroquine a été constatée chez des sujets expatriés en 1985 dans le Sud du Cameroun (1) et en 1986 dans la ville de Yaoundé (2).

Cette situation étant à même de remettre en cause les schémas thérapeutiques couramment utilisés, l'OCEAC (Organisation de Coordination pour la Lutte contre les Endémies en Afrique Centrale), en liaison avec les Services 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.

1. OCEAC, B.P. 288 Yaoundé, Cameroun.  
2. Antenne ORSTOM auprès de l'OCEAC.  
3. Ministère de la Santé Publique Yaoundé.

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

## MATERIEL ET METHODES

### I. Evaluation de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* aux amino-4-quinoléines.

Elle a fait appel au «protocole OCEAC de test in vivo simplifié sur sept jours» (3)

. 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 chloroquine et/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

ORSTOM Fonds Documentaire

N° : 37.401 ep1

Cote : 8

P3A

M

27 AVR. 1993

PM 115

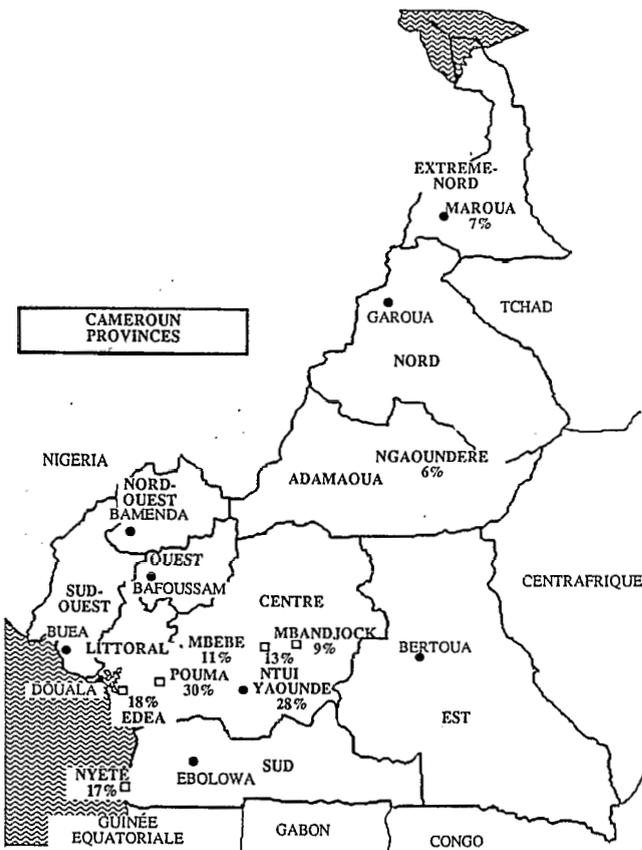
goutte épaisse par l'examen de 50 champs (soit environ 1000 leucocytes) à J0 et à J3 et de 100 champs à J7. La densité parasitaire est établie à partir de la goutte épaisse ou à partir des frottis minces pour les parasitemies élevées, le résultat étant exprimé en nombre de globules rouges parasités par mm<sup>3</sup> (GRP/mm<sup>3</sup>) sur la base de 8000 leucocytes et 4 millions d'hématies par mm<sup>3</sup> de sang. Les espèces parasitaires sont déterminées sur frottis mince.

. Les sujets inclus dans les tests de sensibilité sont :

- les porteurs asymptomatiques à J0 d'une parasitemie à *Plasmodium falciparum* supérieure ou égale à 50 GRP/mm<sup>3</sup>,
- ayant correctement pris leur traitement à J0, J1 et J2,
- et ayant été contrôlés à J3 et J7.

Au total, 9 sites, distribués géographiquement sur la totalité du territoire Camerounais, ont été étudiés en 1989 (carte 1).

CARTE 1 : VARIATIONS GÉOGRAPHIQUES DES TAUX DE CHLOROQUINORÉSISTANCE DE *PLASMODIUM FALCIPARUM* EN 1989.



## II. Evaluation des schémas thérapeutiques utilisés dans des formations sanitaires urbaines.

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

### Critères d'inclusion

- Sujets âgés de 2 ans et plus sélectionnés aléatoirement pendant la consultation.
- fièvre > 38°C et densité parasitaire supérieure à 1000 trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* par microlitre de sang.
- absence à l'interrogatoire de traitement curatif antipaludéen dans les 72 heures précédant la consultation.
- consentement oral du patient ou d'un représentant de la famille dans le cas des enfants.

### Critères d'exclusion

- signes cliniques de sévérité (4)
- contre-indication au traitement oral (vomissements itératifs 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 (5.6.7). Les microplaques de culture contenant les antipaludéens sous forme lyophilisée ont été préparées et contrôlées par le Centre National de Référence de la Chimiosensibilité du Paludisme à Paris.

Le tableau 1 ci-dessous rapporte les grandes lignes de chaque protocole étudié faisant appel à des médicaments prescrits par voie orale.

TABLEAU 1 : PROTOCOLES D'ETUDE DE L'EFFICACITÉ D'ANTIMALARIQUES ADMINISTRÉS PAR VOIE ORALE.

			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

Dans chacun de ces protocoles, la première prise médicamenteuse a été supervisée, les autres étant d'administration domiciliaire. Il s'est donc agi d'essais ouverts en situation naturelle.

.A J0, J3 et J7, un prélèvement de sang a été effectué au vaccinostyle à la pulpe d'un doigt. Après coloration de Giemsa R.A.L. (R) rapide, les hématozoaires sont recherchés au microscope optique sur goutte épaisse et sur frottis mince. Leur mise en évidence est faite sur goutte épaisse par l'examen de 100 champs (environ 2000 leucocytes). La densité parasitaire est établie à partir de la goutte épaisse, ou des frottis minces pour les parasitemies élevées.

Les espèces parasitaires sont identifiées sur frottis mince.

Chaque examen a été effectué par deux lecteurs différents.

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

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

— et parasitologiques : négativation de la parasitémie.

## RESULTATS

### 1. Variations des taux de chimiorésistance aux Amino-4-Quinoléines

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

— la persistance d'une parasitémie 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 parasitémie à J5 et sa remontée à un taux détectable au 7ème jour à une recrudescence précoce (RI).

Nous avons contrôlé les parasitémies 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.

Le tableau 2 ci-dessous donne les résultats des 9 sites d'étude :

TABLEAU 2 : SITUATION DE LA CHIMIOSENSIBILITE A LA CHLOROQUINE (C) ET A L'AMODIAQUINE.

Site	Test	n. total	n. inclus	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
NGAOUNDERE	C	154	15	6		6
NTUI	C	116	46	13		13
YAOUNDE	C	140	46	28		28
POUMA	C	150	56	28	2	30

L'extension de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* aux Amino-4-Quinoléines aux différentes zones bioclimatiques du Cameroun est effective avec une répartition hétérogène du taux de souches résistantes (carte 1).

Globalement, plus de 80 % des souches circulantes restent cependant sensibles à la chloroquine.

### 2. Efficacité des antimalariques administrés par voie orale.

56 % des patients étaient du sexe féminin ; 63 % des malades ont moins de 15 ans.

#### 2.1. Efficacité thérapeutique

Appréciée au travers de la guérison clinique et parasitologique évaluée au 7ème jour suivant la première prise thérapeutique, elle s'est établie pour les différents protocoles testés de la manière suivante (Tableau 3).

L'amodiaquine-base à la dose de 35 mg/kg, poids répartie sur 3 jours, est efficace ; il en est de même pour la quinine et les antimalariques les plus récents.

TABLEAU 3 : POURCENTAGE D'ECHECS SELON LES PROTOCOLES ETUDIÉS.

	25 mg/kg		35 mg/kg	
CHLOROQUINE	60	58		
AMODIAQUINE	37	3,4	2,8	
	1987-88	1989	1990	
QUININE	0	7		
FANSIDAR		0		
FANSIMEF		0		
	1988	1989		

### 2.2. Efficacité in vitro

Les souches plasmodiales ont été testées vis-à-vis de la chloroquine (Cq), de la monodéséthylamodiaquine (MDAQ), de la quinine (Q), de la Méfloquine et de l'Halofantrine.

Les résultats sont exprimés en CI50, c'est-à-dire en concentration du médicament inhibant 50 % de la synthèse nucléoprotéique du parasite par rapport à une culture témoin. Les seuils de résistance sont ainsi définis : CQ : CI50 > 100 nmol/l ; MDAQ : CI50 > 20 nmol/l ; Méfloquine : CI50 > 30 nmol/l et Halofantrine : CI50 > 20 nmol/l ; pour la quinine, on parle d'une diminution de la sensibilité pour une CI50 > 450 nmol/l.

Les résultats sont donnés dans le tableau 4 où ils sont exprimés en pourcentage de souches résistantes.

TABLEAU 4 : POURCENTAGE DE SOUCHES RESISTANTES IN VITRO

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

## DISCUSSION

La résistance aux Amino-4-Quinoléines a été constatée pour la première fois au Sud du Cameroun, à Limbé, en 1985 chez des enfants d'expatriés. Elle a rapidement gagné la capitale, Yaoundé, pour s'étendre maintenant à des taux variables à tout le pays. 80 % des souches plasmodiales circulantes restent cependant sensibles à la chloroquine.

Les études menées sur des patients présentant un paludisme clinique confirmé parasitologiquement montrent un taux d'échec très important pour la chloroquine, quelle que soit la posologie utilisée, 25 ou 35 mg/kg de poids corporel.

En revanche, si, à la dose de 25 mg/kg d'Amodiaquine-base, on enregistre également un taux d'échec très important, par contre, dès lors que l'on passe à un schéma faisant appel à l'administration de 35 mg/kg répartis sur 3 jours, l'Amodiaquine s'avère parfaitement efficace, confirmant ainsi des travaux antérieurs orientés en ce sens (8-9).

Les autres antimalariques étudiés gardent toute leur efficacité ; il convient cependant de rester vigilant, les

tests *in vitro* montrant les premiers signes d'alarme (Tableau 4).

Ces résultats 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 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.

## CONCLUSION

La constatation de la persistance d'un haut niveau de chloroquinorésistance, en parallèle à une efficacité satisfaisante de l'Amodiaquine, amène à proposer, en traitement de première intention de l'accès palustre simple, l'Amodiaquine-base à la dose de 35 mg/kg de poids

corporel répartis sur 3 jours.

La quinine garde son efficacité et devrait être réservée aux échecs des schémas de premier ligne. L'utilisation des antimalariques les plus récents n'est à envisager qu'en dernier recours.

## RESUME

Les auteurs ont dressé une cartographie de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* aux Amino-4-Quinoléines au Cameroun et ont évalué l'efficacité clinique et parasitologique de différents protocoles thérapeutiques qui ont tous fait appel à l'administration par voie orale. Ils sont ainsi à même de recommander le maintien de l'utilisation à domicile, dans le traitement présomptif de

l'accès fébrile, de la chloroquine à la dose de 25 mg/kg en 3 jours. Par contre, au niveau des formations sanitaires, il conviendra de prescrire l'Amodiaquine-base à la dose de 35 mg/kg en 3 jours en réservant la quinine aux échecs éventuels. L'utilisation des antimalariques les plus récents n'est à envisager qu'en dernier recours.

## BIBLIOGRAPHIE

1. SANSONETTI P.J., LEBRAS J., VERDIER F., CHARMOT G., DUPONT B. and LA PRESLE C. : Chloroquine-résistant *Plasmodium falciparum* in Cameroon. The Lancet, May 18, 1985.

2. HENGY C., NANTOIS C., LEBRAS J. : Extension de la chloroquinorésistance de *Plasmodium falciparum* au Cameroun. in : journées de parasitologie des Instituts Pasteurs d'Outre mer. 1987, 22-23 Mai.

3. GAZIN P., LOUIS J.P., MULDER L., EBERLE F., JAMBOU R., MOYROUD et HENGY C. : Evaluation par tests simplifiés *in vivo* de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à l'Amodiaquine dans le Sud du Cameroun. Med. Trop., 1990, 50, 1, 27-31

4. WHO (Division of control of tropical diseases) : Severe and complicated malaria. Trans of Royal Soc. Trop. Med. Hyg. 1990, 84, 2, 1-65.