

QUELLE ALTERNATIVE A L'ECHEC D'UN TRAITEMENT ANTIPALUDIQUE?

LOUIS FJ¹, RINGWALD P¹, LOUIS J.-P.¹, FARGIER JJ²

Il a été assez dit que le paludisme est la première affection parasitaire dans le monde, et la plus meurtrière, surtout, en Afrique, chez l'enfant de moins de cinq ans.

Cela est si vrai que la moindre fièvre est immédiatement étiquetée paludisme et qu'un traitement antipaludique est mis en place, par les parents le plus souvent. L'O.C.E.A.C. a bien compris ce problème, qui a proposé, avec d'autres, une stratégie adaptée à cette situation en termes de santé publique: chloroquine en traitement présomptif à domicile, amodiaquine en première ligne et quinine en recours, les autres antipaludiques étant réservés à des situations particulières (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Pour autant, ce schéma n'a pas sa place en pratique médicale de clientèle, pratique importante au Cameroun en milieu urbain. Les antipaludiques «de réserve» sont ici couramment utilisés en première intention et il est alors difficile de proposer un autre traitement si le premier est resté inefficace. Il paraît de ce fait utile de proposer au praticien une réflexion sur l'échec thérapeutique dans le paludisme pour qu'il puisse disposer au mieux d'une thérapeutique de remplacement.

LA RÉALITÉ DE L'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE:

La première question à se poser est, évidemment, celle de la réalité de l'échec thérapeutique. Cet échec n'est prouvé que sur la positivité d'une goutte épaisse qui sera pratiquée de manière systématique: combien de patients sont-ils venus consulter pour un «paludisme résistant depuis un an malgré tous les traitements possibles» et qui se révèlent avoir une goutte épaisse négative?

Dans le cas d'une preuve parasitologique de l'échec, encore une fois la seule qui soit fiable, il faut s'interroger sur les raisons de cet échec. Il peut s'agir:

- d'un faux échec dû à une inquiétude injustifiée du patient et du praticien. Il faut laisser au médicament le temps d'agir: si la fièvre tombe vite sous halofantrine, en 24 H +/- 13 H (7), la clairance est plus longue sous quinine (8), de l'ordre de 27 H +/- 11 H

ou sous méfloquine, de l'ordre de 39 H +/- 23 H (9). En règle, il faut attendre au minimum 72 heures, pour un accès palustre simple, avant de se poser la question de l'échec (avec bien entendu une grande vigilance de la part du praticien: une fièvre qui s'aggrave dans les premières heures, avec apparition de complications telles que des convulsions, impose des mesures d'urgence). Il faut savoir aussi que la clairance parasitaire est toujours plus longue que la clairance de la fièvre;

- d'une posologie inadaptée. On confond souvent, par exemple quinine et quinine base: dans un comprimé à 100 mg de Quinimax® (Sanofi Winthrop), il n'y a que 67 mg de quinine base;

- d'une posologie correcte, mais suivie trop peu de temps et cessée dès la sédation trompeuse des symptômes ou parce que les effets secondaires sont trop désagréables: cinchonisme de la quinine, troubles neuropsychiatriques de la méfloquine;

- d'une méconnaissance de certaines règles thérapeutiques: chez un sujet non immun, il faut prescrire une cure d'halofantrine et une cure de consolidation à 7 jours, cure non indispensable chez le sujet immun;

- d'une malabsorption du médicament: vomissements pour la quinine, malabsorption intestinale pour l'halofantrine;

- d'une résistance vraie du parasite au médicament: elle ne peut être prouvée que sur la conjonction d'un test de chimiosensibilité du parasite *in vitro*, avant tout traitement, et d'un dosage du médicament dans le sang du malade à un temps optimum. Ni l'une ni l'autre de ces conditions ne sont réunies en pratique, à l'exception de protocoles d'études particuliers.

Il reste que, pour le praticien une goutte épaisse positive signifie l'échec d'un traitement et qu'il n'est pas en mesure d'en analyser les causes exactes: il lui faut proposer un nouveau traitement, rapidement et à coup sûr efficace, car, surtout chez l'enfant, il y a un risque permanent d'évolution du paludisme vers une forme sévère.

Pour mettre en place un traitement alternatif rapidement efficace, il lui faudra se souvenir du mode d'action de ces médicaments, de leurs principales

(1) O.C.E.A.C., Yaoundé, Cameroun.

(2) Hôpital Central de Yaoundé.

interactions et des niveaux de chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* dans la région.

LE CLASSEMENT DES ANTIPALUDIQUES SELON LEUR MODE D'ACTION:

Les antipaludiques peuvent se diviser schématiquement en deux classes, selon J. Le Bras et collaborateurs (10):

- les lysosomotropes, qui agissent sur la digestion de l'hémoglobine par le parasite: chloroquine, amodiaquine, quinine, méfloquine, halofantrine et artémisinine;

- les antimétaboliques qui inhibent la synthèse des folates par les différents stades du parasite: pyriméthamine, proguanil, cycloguanil.

Ce qui est fondamental à comprendre chez les lysosomotropes est qu'ils se concentrent de façon sélective dans la vacuole digestive du parasite pour y bloquer la dégradation enzymatique de l'hémoglobine, principale source d'acides aminés du parasite intra-érythrocytaire. La résistance consiste en un déficit de la concentration de l'antipaludique dans la vacuole digestive parasitaire, du fait d'une sortie trop rapide du médicament et non d'une diminution de la pénétration. Cet efflux est probablement en rapport, pour la chloroquine, avec une liaison avec une ou plusieurs protéines de transfert, dont la P-glycoprotéine 170 (Pgp). Cette Pgp a été identifiée dans des cellules cancéreuses humaines capables d'expulser des cytostatiques sans relations structurales ou fonctionnelles entre eux, leur donnant ainsi un phénotype de multi-chimiorésistance (multi-drug resistance, ou mdr). Ces Pgp sont codées par des gènes mdr. Ils sont au nombre de deux et nommés Pfmdr1 et Pfmdr2 chez *Plasmodium falciparum*.

La participation d'un système mdr a été bien mise en évidence pour la chloroquine, mais aussi pour la méfloquine et la quinine. L'existence préoccupante en Asie du Sud-Est de souches plasmodiales polychimiorésistantes à la méfloquine, l'halofantrine, la quinine et l'artémisinine serait l'expression de l'acquisition d'une résistance multiple facilitant l'expulsion de plusieurs composés. Ce n'est pas encore le cas en Afrique et il est encore licite de remplacer l'un des lysosotropes par un autre en cas d'échec du premier. Nous verrons cependant plus loin qu'il convient de se souvenir de certaines corrélations entre les médicaments.

Pour les antimétaboliques, les choses sont toutes différentes. L'hématozoaire doit assurer la synthèse des folates à partir de l'acide para-amino-benzoïque (PABA).

Les sulfamides et les sulfones inhibent cette synthèse par inhibition de la dihydroptéroate-synthétase (DHPS), enzyme qui catalyse la synthèse de l'acide dihydrofolique à partir du PABA.

Les biguanides (proguanil, chlorproguanil) ont pour cible la dihydrofolate réductase (DHFR) qui réduit le dihydrofolate en tétrahydrofolate, puis qui condense le tétrahydrofolate avec l'acide désoxyuridique pour former un désoxythymidylate, précurseur des bases puriques de l'ADN.

Ce qu'il faut retenir, c'est que la résistance repose sur une mutation génétique de l'enzyme: la sérine en position 108 est remplacée par une asparagine pour la pyriméthaminorésistance, par une thréonine pour la résistance au cycloguanil. D'autres mutations ont pu être notées pour la résistance aux biguanides.

Il y a deux faits essentiels:

- plusieurs mutations peuvent être cause d'une polychimiorésistance aux antimétaboliques: des parasites résistants à la pyriméthamine et au cycloguanil avaient trois mutations en commun: Ser 108 → Asn 108; Ile 164 → Leu 164 et Cys 59 → Arg 59 (10);

- s'agissant d'une résistance chromosomique, elle obéit à la loi du tout ou rien: *in vitro*, chez les souches résistantes, les CI50 sont multipliées par un facteur de l'ordre de 1000 par rapport aux souches sensibles. Ce phénomène est évidemment bien différent de ce qui est observé pour les lysosotropes où la résistance est d'installation beaucoup plus progressive car non liée à une mutation chromosomique de la cible. Ceci a beaucoup contribué à un abandon des antimétaboliques en Afrique francophone, ce qui est parfois regrettable, notamment pour le Fansidar® (pyriméthamine + sulfadoxine 1:20) qui reste un antipaludique remarquablement efficace au Cameroun.

LES CORRÉLATIONS *IN VITRO* ENTRE LES ANTIPALUDIQUES, LE PHÉNOMÈNE DES RÉSISTANCES CROISÉES:

In vitro, les études menées au Cameroun depuis 1987, utilisant le semi-microtest de Le Bras et Deloron dans sa version isotopique (11), ont permis de mesurer la sensibilité de *Plasmodium falciparum* aux

Bull. liais. doc. - OCEAC Vol.27 N°1 Mars 1994

antipaludiques (cf infra) et de définir des corrélations entre eux. Ces études ont en outre permis une comparaison avec d'autres études menées en Europe sur des souches plasmodiales africaines d'importation, mais non obligatoirement camerounaises (12, 13). Ces études ont utilisé la même méthodologie, ce qui autorise les comparaisons.

Une corrélation positive entre deux antipaludiques A et B signifie que plus la résistance à A augmente, plus elle augmente aussi à B: il y a un risque avéré de résistances croisées. A l'inverse, une corrélation négative implique que quand la résistance à A augmente, elle diminue pour B, et vice versa: A et B deviennent ainsi, l'un pour l'autre, des médicaments alternatifs de choix. Une absence de corrélation signifie que quand une souche est résistante pour A, elle peut être sensible ou résistante pour B, et vice versa. Cesont, faut-il le rappeler, des résultats obtenus à partir d'analyses effectuées *in vitro*, ce qui n'est pas forcément le reflet absolu de la réalité.

Pour le Cameroun, six études peuvent être mises en parallèle (tableau I), celles de L.K. Basco (12, 13, 14), de J. Le Bras et coll. (10), de J.C. Doury et coll. (15) et de J. Bickii et coll. (16).

Il y a donc corrélation positive entre les antipaludiques du groupe chloroquine-amodiaquine-quinine (groupe A) et entre ceux du groupe méfloquine-halofantrine-dérivés du qinghao (groupe B) et corrélation négative entre la chloroquine et les antipaludiques du groupe B. Cela signifierait qu'en cas de résistance à la chloroquine, les autres médicaments du groupe A seraient contre-indiqués. Cela n'est pas tout à fait vrai car il n'y a pas correspondance absolue entre les tests *in vitro* et la réalité *in vivo* et parce que *in vitro*, la corrélation n'est pas absolue: on ne parle que d'un coefficient de corrélation, qui peut être faible (chloroquine-halofantrine) ou fort (chloroquine-amodiaquine), mais jamais absolu.

Pour illustrer ce propos, l'exemple de l'amodiaquine est très intéressant: alors que ce médicament est une amino-4-quinoléine comme la chloroquine, que le taux de corrélation entre les deux est très élevé, entre 0,8 et 0,9, toutes les études thérapeutiques menées au Cameroun ont montré la remarquable et constante efficacité de l'amodiaquine (4, 6). Ce fait est largement confirmé par les études *in vitro* (17) (figure 1).

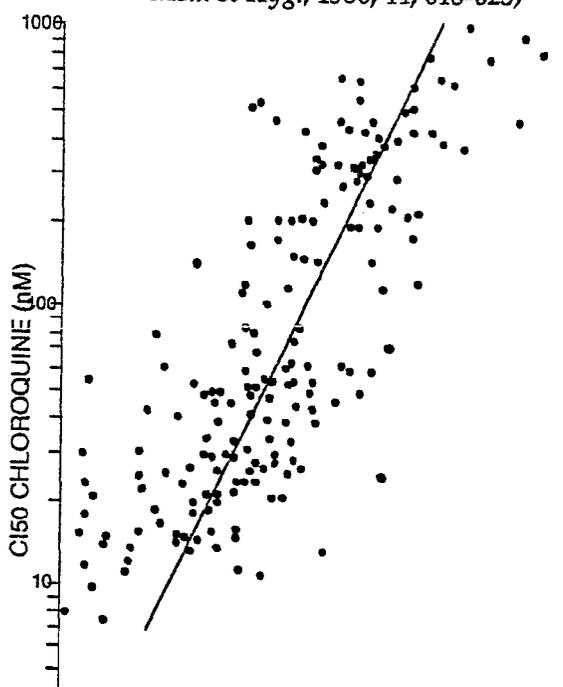
Tableau I: Etude des corrélations *in vitro* entre les différents antipaludiques

Antipaludiques	coefficient de corrélation = r (p)						Corrélation
	Basco 1992	Basco 1992	Basco 1993	Le Bras 1993	Doury 1992	Bickii 1993	
CQ-MDAQ	+ 0,91 ($< 0,001$)	non calculé	non calculé	+ 0,82 ($< 0,01$)	non calculé	non calculé	positive
CQ-Q	non calculé	+ 0,41 ($< 0,01$)	+ 0,65 ($< 0,001$)	+ 0,17 ($< 0,01$)	non calculé	+ 0,52 (0,002)	positive
CQ-MQ	non calculé	- 0,44 ($< 0,01$)	- 0,41 (0,029)	- 0,19 ($< 0,01$)	non calculé	+ 0,16 (NS)	négative
CQ-HF	non calculé	- 0,48 ($< 0,01$)	- 0,35 (0,037)	- 0,23 ($< 0,01$)	non calculé	- 0,11 (NS)	négative
CQ-QH	non calculé	non calculé	- 0,40 (0,018)	non calculé	- 0,25 (0,014)	- 0,013 (NS)	négative
MQ-HF	non calculé	+ 0,67 ($< 0,01$)	+ 0,86 ($< 0,001$)	+ 0,45 ($< 0,01$)	non calculé	+ 0,71 (0,0001)	positive
MQ-QH	non calculé	non calculé	+ 0,42 (0,022)	non calculé	+ 0,61 (0,0001)	+ 0,51 (0,001)	positive
Q-MQ	non calculé	+ 0,14 (NS)	+ 0,09 (NS)	+ 0,02 (NS)	non calculé	+ 0,50 (0,002)	non
Q-HF	non calculé	+ 0,01 (NS)	+ 0,03 (NS)	+ 0,0001 (NS)	non calculé	+ 0,38 (0,02)	non
Q-QH	non calculé	non calculé	- 0,06 (NS)	non calculé	+ 0,33 (0,003)	+ 0,19 (NS)	non
HF-QH	non calculé	non calculé	+ 0,57 ($< 0,001$)	non calculé	+ 0,56 (0,0001)	+ 0,49 (0,003)	positive

CQ: chloroquine MDAQ: monodéséthylamodiaquine, métabolite actif de l'amodiaquine Q: quinine

MQ: méfloquine HF: halofantrine QH: dérivés du qinghao (artémisinine, artéether, artémether, etc)

Figure n°1: Corrélation entre les concentrations médianes inhibitrices de chloroquine et du métabolite actif de l'amodiaquine vis-à-vis de 183 souches de *Plasmodium falciparum* isolées en 1985 (J. Le Bras, Méd. et Hyg., 1986, 44, 618-625)



LES NIVEAUX DE CHIMIOSENSIBILITÉ DE *PLASMODIUM FALCIPARUM* AU CAMEROUN:

Il faudra enfin au praticien connaître la sensibilité de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques au Cameroun.

Cette sensibilité est connue pour quelques antipaludiques, notamment les amino-4-quinoléines (tableau II) (18, 19, 20, 21, 22).

Tableau II: Evolution de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine à Limbé

Année	Taux de résistance (%)
1985	55
1986	79
1987	61
1988	63
1989	39
1993	9

La sensibilité à la chloroquine reste bonne: 97,5% à Batouri, province de l'Est, 91,4% à Limbé, province du Sud-Ouest, 84,4% à Sangmélima et 86% à Mékas,

province du Sud, 75% à Edéa, province du Littoral.

La sensibilité à l'amodiaquine est pratiquement totale: 98,7% à Batouri, 100% à Limbé, Mékas et Sangmélima.

Deux études ont été menées sur la méfloquine: la sensibilité est de 100% à Yaoundé (9), tandis qu'on note 10% de souches résistantes dans le nord, ce qui n'est pas pour surprendre car la présence de souches de *Plasmodium falciparum* génétiquement résistantes à la méfloquine (et sensibles à la chloroquine) est maintenant bien établie dans toute la zone sahéenne de l'Afrique.

Une étude a été conduite en 1993 à Edéa (comm. pers.) sur la sensibilité à la quinine dans les accès palustres simples et à Yaoundé sur les formes sévères. Cette étude avait trouvé sa justification dans la constatation par les médecins praticiens d'une apparente baisse de sensibilité *in vivo* à Edéa où la quinine est utilisée à la moindre suspicion d'accès palustre. Elle a montré que, malgré cette pression médicamenteuse importante, la quinine reste le médicament de référence. Il n'est d'ailleurs peut-être pas inutile de préciser qu'à ce jour aucun cas clinique de résistance à la quinine n'a été documenté de manière irréfutable en Afrique, tandis que le taux de résistance *in vitro* est de l'ordre de 10 à 15%.

Ces études de chimiosensibilité doivent être poursuivies, car il s'agit d'une situation rapidement évolutive. L'exemple de Limbé, étudiée depuis 1985 pour la chloroquine, en est une excellente illustration (tableau II): il montre qu'après une très rapide augmentation des résistances, il y a eu stabilisation, puis, actuellement, un retour à une sensibilité très grande, de l'ordre de 90%.

CONCLUSIONS:

Le but de cette réflexion n'était pas de fournir au nédecin praticien du Cameroun des recettes toutes faites, mais de lui proposer des éléments de réflexion pour une prescription utile et rapidement efficace.

On retiendra:

- la différence entre lysosomotropes et antimétaboliques et, de ce fait, les modes différents de résistance développés par le parasite;
- les corrélations *in vitro* entre les antipaludiques, qu'elles soient positives ou négatives, ce qui permet de les classer en deux groupes:

le groupe chloroquine, amodiaquine, quinine;
le groupe méfloquine, halofantrine, dérivés
du qinghaosu;

avec, en fait, une place particulière de la quinine,
qui n'a pas été développée ici pour ne pas compliquer
les choses;

- la grande sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques au Cameroun, y compris à la chloroquine, ce qui nous ramène, de fait, à la première partie de l'exposé: il faut d'abord faire la preuve de l'échec thérapeutique.

Il existe, il est rare en 1994.

BIBLIOGRAPHIE:

- 1 HENGY C, EBERLE F, ARRIVE A, KOUKA-BEMBAD, GAZIN P, JAMBOUR: Accès palustres simples en zone de haut niveau de résistance à la chloroquine. 2. Evaluation de schémas thérapeutiques de première intention. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1990, 83, 53-60.
- 2 HENGY C, EBERLE F, GAZIN P, KOUKA-BEMBAD, GELASH, JAMBOUR: Accès palustres simples en zone de haut niveau de résistance à la chloroquine. 3. Emploi de traitements de deuxième intention. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1990, 83, 61-65.
- 3 LOUIS JP, JAMBOUR R, GAZIN P, GARDON J, EBERLE F, MOYROUD J, GOGHOMU A, GELASH H, OWONA R, TREBUCQ A, HENGY C: Situation de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* aux antimalariques au Cameroun. Implications thérapeutiques. *Bull. liais. doc. OCEAC*, 1991, 97: 54-55.
- 4 FADAT G, LE BRAS J, HENGY C, LOUIS JP, GIMOU MM, VERDIER F: Efficacy of amodiaquine against chloroquine-resistant malaria in Cameroon. *Lancet*, 1991, 338: 1092.
- 5 LOUIS JP, HENGY C, LOUIS FJ, GAZIN P, JAMBOUR R, GARDON J, FADAT G: Proposals for a new therapeutic for simple *Plasmodium falciparum* attacks in Cameroon. *Trop. Med. Parasitol.*, 1992, 43, 2: 118-120.
- 6 LOUIS FJ, LOUIS JP, FADAT G, MAUBERT B, HENGY C, TREBUCQ A: Intérêt de l'amodiaquine dans le traitement des accès palustres simples à *Plasmodium falciparum* en zone de chloroquinorésistance. *Bull. liais. doc. OCEAC*, 1992, 100: 14-16.
- 7 FADAT G, LOUIS FJ, LOUIS JP, LE BRAS J: Efficacy of micronized halofantrine in semi-immune patients with acute uncomplicated *falciparum* malaria in Cameroon. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, 37, 9: 1955-1957.
- 8 FARGIER JJ, LOUIS FJ, COT M, MAUBERT B, HOUNSINOUC, LOUIS JP, LE BRAS J, TOUZE JE: Reduction of coma by quinine loading dose in *falciparum* cerebral malaria. *Lancet*, 1991, 338: 896-897.
- 9 RINGWALD P, BICKII J, DABAN A, KETCHIOSO P, RINGWALD C, NYOLO B, LOUIS FJ: Evaluation de l'efficacité de la méfloquine au Cameroun. Doc. OCEAC n° 864/OCEAC/BIO, janvier 1994.
- 10 LE BRAS J, BASCO LK, CHARMOT G: Les bases de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* et ses différents profils. *Cahiers Santé*, 1993, 3, 293-301.
- 11 LE BRAS J, DELORON P: *In vitro* study of drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*: an evaluation of a new semi-microtest. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1983, 32, 447-451.
- 12 BASCO LK, LE BRAS J: *In vitro* activity of pyronaridine against African strains of *Plasmodium falciparum*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1992, 86, 5: 447-454.
- 13 BASCO LK, LE BRAS J: *In vitro* activity of halofantrine and its relationship to other standard antimalarial drugs against african isolates and clones of *Plasmodium falciparum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1992, 47, 4: 521-527.
- 14 BASCO LK, LE BRAS J: *In vitro* activity of artemisinin derivatives against african isolates and clones of *Plasmodium falciparum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1993, 49, 3: 301-307.
- 15 DOURY JC, RINGWALD P, GUELAIN J, LE BRAS J: Susceptibility of African isolates of *Plasmodium falciparum* to artemisinin (qinghaosu). *Trop. Med. Parasitol.*, 1992, 43, 197-198.
- 16 BICKII J, RINGWALD P, LOUIS FJ, FARGIER JJ: Sensibilité *in vitro* de *Plasmodium falciparum* à l'artéméther en 1993 à Yaoundé, Cameroun. Doc. OCEAC n° 869/OCEAC/BIO, mars 1994.
- 17 LE BRAS J, COULAUD JP: Evolution de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique entre 1983 et 1985. *Méd. et Hyg.*, 1986, 44, 618-625.

- 18 LOUIS FJ, RINGWALD P, ROUET F, FOUMANE V, NYOLO B: Sensibilité *in vivo* aux amino-4-quinoléines de *Plasmodium falciparum* dans le Canton Bulu du Dja, département du Dja et Lobo, Province du Sud, Cameroun (21-30/01/1993). Doc. OCEAC n° 849/OCEAC/BIO, juillet 1993.
- 19 ROUET F, RINGWALD P, FOUMANE V, NYOLO B, CHAMBON R, LOUIS FJ: Sensibilité *in vivo* aux amino-4-quinoléines des souches de *Plasmodium falciparum* à Limbé, département du Fako; province du Sud-Ouest, Cameroun (25/04-3/05/1993). Doc. OCEAC n° 855/OCEAC/BIO, septembre 1993.
- 20 RINGWALD P, MULDER B, ROUET F, ARENS T, FOUMANE V, NYOLO B, FOLEKEU J, LOUIS FJ: Sensibilité *in vivo* des isolats de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine à Edéa, département de la Sanaga Maritime, province du Littoral, Cameroun (04/05-11/05/94) Doc. OCEAC n° 866/OCEAC/BIO, février 1994.
- 21 LOUIS FJ, CHAMBON R, RINGWALD P, MVONDO JL, NYOLO B, FOUMANE V: Sensibilité *in vivo* aux amino-4-quinoléines des isolats de *Plasmodium falciparum* à Batouri, département de la Kadéï, province de l'Est, Cameroun (décembre 1993). Doc. OCEAC n° 867/OCEAC/BIO, février 1994.
- 22 LOUIS FJ, RINGWALD P, BICKI J, CHAMBON R, LOUIS JP: Evolution de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux amino-4-quinoléines au Cameroun. In: Vème Congrès Régional Africain de l'Association Internationale d'Epidémiologie, Yaoundé, Cameroun, 21-23/03/1994 (communication orale).
- 23 BRASSEUR P, KOUAJOUO J, MOYOU-SOMO R, DRUILHE P: Multi-grug resistant malaria in Cameroon in 1987-1988. II. Mefloquine resistance confirmed *in vivo* and *in vitro* and its correlation with quinine resistance. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1992, 46, 8-14.