

mieux comprendre le rôle des différents phénomènes immunitaires en jeu dans la protection contre la maladie et l'infection, a été mis en place un protocole d'étude de la dynamique d'apparition des accès palustres et des parasitémiés asymptomatiques et de leur impact sur les réponses immunitaires chez les bébés et les jeunes enfants camerounais, période de la vie où se mettent en place ces réponses immunitaires. Ce protocole est réalisé en collaboration O.C.E.A.C., ORSTOM et I.N.S.E.R.M..

### MATERIEL ET METHODE

L'enquête se déroule à Ebolowa, ville de 35000 habitants à environ 160 kilomètres au sud de Yaoundé, en zone de forêt. Il s'agit d'une population semi-rurale, dont l'activité principale est orientée vers le cacao et le café. La transmission du paludisme dans cette zone est permanente, avec *Anopheles gambiae* comme principal vecteur. L'agressivité anophélienne est modérée, puisque l'on compte seulement six piqûres par homme et par jour et en moyenne 62 piqûres infectantes par homme et par an. Il y a cependant des variations entre les zones (périphérie d'Ebolowa, campagne, etc.) et même entre les différents quartiers d'Ebolowa.

Deux cohortes ont été constituées, l'une de 250 nourrissons inclus à la maternité lors de l'accouchement, l'autre de 110 "grands enfants", âgés de 24 à 30 mois au moment de l'inclusion, aînés des bébés de la première cohorte.

Le suivi consiste en un suivi hebdomadaire, dépistage des accès cliniques (température axillaire  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$  + parasitémie monospécifique à *Plasmodium falciparum* + absence de signe clinique évocateur d'une autre pathologie), un suivi mensuel, réalisation d'une goutte épaissie à titre systématique, un suivi semestriel, réalisation d'un hémogramme et de tests explorant l'immunité humorale et immunité cellulaire (ce suivi semestriel est réalisé sur une partie seulement des cohortes, 120 bébés et 70 "grands").

Les tests immunitaires comportent des tests d'exploration de l'immunité humorale (anticorps anti-sporozoïtes) et de l'immunité à médiation cellulaire (test de transformation lymphoblastique à plusieurs antigènes : leuco-agglutinine, PPD, schizonte, RESA (Pf 155) et plusieurs épitopes du RESA).

En plus de cet ensemble important de données, les auteurs s'attachent à recueillir des informations sur l'environnement, notamment entomologique, sur les pratiques concernant l'automédication et les modes de protection utilisés contre les nuisances culicidiennes, qui sont autant de facteurs de confusion possibles dans cette étude de la relation entre exposition au risque paludique et développement de l'immunité. Pour cette même raison, certains facteurs individuels, groupe sanguin, type d'hémoglobine, sont enregistrés.

Le suivi des cohortes est prévu sur deux ans, de 1993 à 1995.

### PREMIERS RESULTATS

Après un an de suivi, les premiers résultats montrent que les nouveau-nés sont infectés très tôt : 7,1% le premier mois, 30,9% dans les six premiers mois et 46% après un an. Les charges parasitaires sont toutefois plus faibles à un mois (260  $\pm$  235 hématies parasitées par microlitre) qu'à six mois (2440  $\pm$  2892). Chez les aînés, 83% des enfants ont présenté au moins une fois une parasitémie sur un an de suivi, avec une charge parasitaire moyenne de 3000 par microlitre. Les accès cliniques sont relativement peu fréquents, plus rares chez les petits que chez les grands (10 et 30 accès respectivement), avec une densité parasitaire moyenne de 9000 par microlitre. Les hémogrammes réalisés montrent la fréquence des anémies : 13,2% et 5,5% respectivement ont un taux d'hémoglobine inférieur à 8g/100 ml à 6 et à 36 mois.

En conclusion de cette première année d'étude, on constate que l'enfant est en contact très tôt avec le parasite. Malgré cela, les accès cliniques sont relativement rares la pre-

mière année pour augmenter très nettement à partir de deux ans. Il existe en revanche un problème d'anémie assez fréquent chez les enfants de 6 mois, malgré l'absence de manifestations cliniques, et on peut penser qu'il serait peut-être intéressant de pratiquer des hémocrites à titre systématique chez les enfants dès l'âge de 6 mois pour dépister et traiter ces anémies parfois importantes chez des enfants apparemment bien portants, mais certainement fragilisés.

J.-Y. LE HESRAN, N. FIÉVET, P. DELORON,  
B. DUBOIS, F.J. LOUIS, G. LE GOFF,  
M. GRÖENWOLD, M. COT

- Travail de l'Unité de Recherches sur le Paludisme, O.C.E.A.C., Yaoundé, Cameroun (J.Y.L.H., MD PhD ; N.F., Ingénieur de recherches, F.J.L., Spécialiste du SSA ; G.L.G., Entomologiste médical), de l'INSERM U13, Paris, France (P.D. MD PhD ; MD PhD), de l'Université Catholique de Nimègue, Pays-Bas (M.G., interne) et de l'ORSTOM, Département Santé, Paris, France (M.C., MD PhD).

- Correspondance : Jean-Yves LE HESRAN, ORSTOM, Département Santé, 213 rue Lafayette, 75010 Paris, France.

## LE ROLE DE L'OXYDE NITRIQUE DANS L'ACCES PERNICIEUX

Nous avons étudié le rôle possible de l'oxyde nitrique dans l'accès pernicieux. Le rôle de l'oxyde nitrique, induit par le *Tumor Necrosis Factor* dans les cellules endothéliales et le muscle lisse vasculaire, reste mal compris dans la physiopathologie des accès pernicieux. Certains chercheurs pensent que l'oxyde nitrique diffuse à travers la barrière vasculaire et interfère avec la fonction neurologique. De plus, on pense que l'oxyde nitrique augmente la pression intracrânienne par vasodilatation.

L'évolution des concentrations de l'oxyde nitrique dans le plasma a été suivie chez 28 enfants africains hospitalisés pour accès pernicieux à l'Hôpital Central de Yaoundé, Cameroun. Tous les enfants présentaient un coma et une parasitémie monospécifique à *Plasmodium falciparum*. Les autres causes de coma étaient exclues. Leur âge moyen était de  $4,4 \pm 3$  ans.

Après traitement à la quinine à la dose de 25 mg de quinine-base/kg/jour pendant une semaine, l'évolution clinique a été favorable dans 21 cas. Quatre enfants ont développé des séquelles neurologiques. La durée moyenne du coma pour ces 25 enfants survivants a été de 45,1 heures. Trois enfants sont décédés, respectivement après 12 heures, 3 et 4 jours.

Les concentrations dans le plasma des produits stables de l'oxyde nitrique ont été mesurées au jour de l'admission et aux jours 2, 3, 5 et 8 (sortie). Les enfants avec une issue favorable ont présenté une concentration moyenne d'oxyde nitrique plus élevée que ceux présentant des séquelles neurologiques ou ceux qui sont décédés. A J1, la concentration moyenne d'oxyde nitrique chez les 28 enfants était de  $44,3 \pm 36,5$  mM. La concentration moyenne d'oxyde nitrique était plus élevée chez les enfants avec un score de coma = 3 ( $n = 11$  ;  $63,2 \pm 49$  mM) que chez ceux qui avaient un score de coma = 1 ou 2 ( $n = 17$  ;  $32,2 \pm 18,6$  mM). Les concentrations de l'oxyde nitrique étaient corrélées négativement avec la durée du coma ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,02$ ). Nous avons observé une augmentation de la concentration moyenne d'oxyde nitrique après 24 heures de traitement à la quinine chez les enfants avec une issue favorable (groupe A) alors que chez les enfants présentant des séquelles (groupe B), cette augmentation a été observée après 48 heures. A J3, le taux d'oxyde nitrique était plus élevé dans le groupe A ( $44,2 \pm 50,9$  mM) que dans le groupe B ( $12,8 \pm 3,9$  mM) ( $p = 0,03$ ). Des résultats similaires ont été observés à J5 ( $62,1 \pm 68,1$  mM vs  $16,2 \pm 7,1$  mM ;  $p < 0,04$ ) (fig. 1).



Le fait que les taux d'oxyde nitrique soient plus élevés chez les enfants avec une issue favorable semble en contradiction avec l'hypothèse selon laquelle les taux d'oxyde nitrique sont défavorables dans le développement des accès pernecieux. Les résultats des études en cours doivent confirmer l'effet potentiellement protecteur de l'oxyde nitrique en pathologie humaine, comme cela a été suggéré avec des modèles murins.

B. MULDER, S. COT, P. RINGWALD,  
P. MIALHES, J. YAP-YAP, A. NÜSSLER, W. ELING

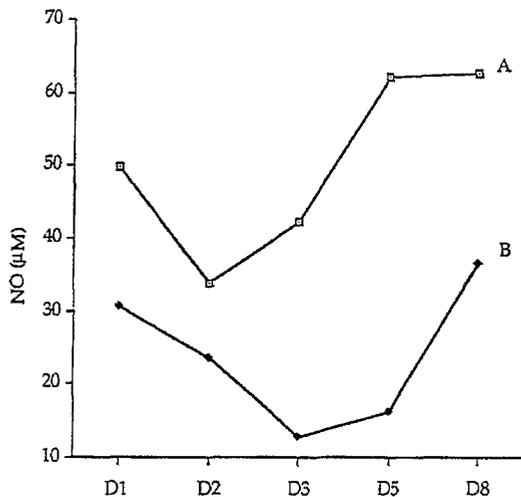


Figure 1 - Evolution des concentrations d'oxyde nitrique chez des enfants avec une évolution favorable (A) et non favorable (B).

- Travail de l'Unité de Recherches sur le Paludisme, O.C.E.A.C., Yaoundé, Cameroun (B.M., immunologiste ; S.C., MD ; P.R., MD PhD ; P.M., MD), du Service de pédiatrie, Hôpital Central, Yaoundé, Cameroun (J.Y.Y., pédiatre) et de l'Université Catholique, Nimègue, Pays-Bas (A.N. ; W.E., MSc)

- Correspondance : Bert MULDER, Unité de Recherches sur le Paludisme, O.C.E.A.C., BP 288 Yaoundé, Cameroun.

## LES DERIVES DU QINGHAO DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME GRAVE

Le qinghaosu ou artemisinine est extrait des feuilles d'une armoise, *Artemisia annua*, et quatre autres dérivés à activité antipaludique sont identifiés à ce jour : artéméther, artéether, artésunate et artélinat.

Antipaludiques remarquables par l'originalité de leur classe chimique et sans doute de leur mode d'action (1), les dérivés du qinghaosu ont eu un développement atypique, du fait des difficultés ou des retards à la réalisation des études précliniques : impossibilité de pratiquer des dosages sanguins sensibles et par conséquent connaissances pharmacocinétiques encore très fragmentaires, absence initiale d'études toxicologiques en prise répétées de 28 jours, puis découverte de lésions neurologiques dose-dépendantes du cerveau postérieur chez le chien et le rat (2), à dose élevée (15 à 25 mg/kg/jour pendant 6 à 9 jours). Cette toxicité neurologique concerne plutôt les dérivés liposolubles et l'un des métabolites, la dihydroartémisinine semble en cause.

Trois produits ont été utilisés dans les accès palustres graves à *Plasmodium falciparum* : l'artéméther intramusculaire et l'artésunate intraveineux ont fait l'objet d'études cliniques depuis le milieu des années 1980, dont certaines sont comparatives,

randomisées, avec comme comparateur la quinine dans la majorité des cas (3,4,5,6). L'artémisinine par voie rectale a également été étudiée dans cette indication, dans un travail plus limité au Viêt-Nam (7). Deux autres dérivés synthétisés plus tard pourraient à l'avenir, compte tenu de leurs caractéristiques, être utilisés dans l'accès grave : l'artéether, liposoluble comme l'artéméther et administré par voie intramusculaire, et l'artélinat, hydro-soluble et sans doute utilisable par voie intraveineuse.

Les résultats obtenus lors de ces études comparatives dans les accès graves montrent, en Asie comme en Afrique, une équivalence ou une supériorité immédiate de l'artéméther comme de l'artésunate, comparés à la quinine intraveineuse (3,4,5,8). La fièvre disparaît 10 à 12 heures plus tôt, les parasites, 12 à 24 heures plus tôt également, et dans certaines études incluant des neuropaludismes uniquement, le temps de sortie du coma est apparu initialement plus bref sous dérivé de qinghaosu. Cependant, en dehors d'une étude en Birmanie publiée en 1992 et d'une autre en Thaïlande communiquée en 1994, la mortalité ne semble pas différente entre sujets sous quinine ou dérivés du qinghaosu. Un taux de rechute important dans les études initiales des dérivés du qinghaosu conduit à préconiser soit des traitements prolongés de 5 à 7 jours avec l'artésunate, de 5 jours avec l'artéméther, soit l'association à un autre antipaludique, la méfloquine le plus souvent (5).

Seuls antipaludiques pour lesquels des chimiorésistances *in vivo* de *Plasmodium falciparum* ne sont pas encore observées, les dérivés du qinghaosu doivent dès maintenant représenter une alternative à la quinine en Asie du sud-est. Ils pourraient le devenir en Afrique à l'avenir.

M. DANIS

- Travail de l'Institut Santé et Développement, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, France (M.D., professeur agrégé, chef de service).

- Correspondance : Martin DANIS, Institut Santé et Développement, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, 15-21 rue de l'École de Médecine, 75270 Paris Cédex 06, France.

- 1 - DANIS M., GAY F., GENTILINI M. - Un nouvel antimalarique : l'artéméther. Etat des études expérimentales et cliniques récentes. In : Traitements antiparasitaires des protozooses. Malaria et infections opportunistes. Publié sous la direction de : C. Carbon, J.J. Pocidallo et A.C. Crémieux. Journées de Pharmacologie Clinique. U.E.R. Xavier Bichat. Paris, 1994, Arnette Ed. 29-35.
- 2 - BREWER T.G., PEGGINS J.O., GRATE S.J., PETRAS J.M., LEVINE B.S., WEINA P.J., SWEARENGEN J., HEIFFER M.H., SCHUSTER B.G. - Neurotoxicity in animals due to arteether and artemether. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994 ; 88 : suppl. 1 : 33-36.
- 3 - KARBWANG J., TIN T., RIMCHALA W., SUKONTASON K., BUNNAG D., HARINASUTA T. - Comparative clinical trial of artemether and quinine in severe *falciparum* malaria. Proceedings of the 4th Conference on Malaria Research in Thailand 8-10 february, 1994. Chiang Mai. Abstract 49.
- 4 - WALKER O., SALAKO L.A., OMOKHODION S.I., SOWUNMI A. - An open randomized comparative study of intramuscular artemether and intravenous quinine in cerebral malaria in children. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993 ; 87 : 564-566.
- 5 - WHITE N.J., WALLER D., CRAWLEY J., NOSTEN F., CHAPMAN D., BREWSTER D., GREENWOOD B.M. - Comparison of artemether and chloroquine for severe malaria in Gambian children. *Lancet.* 1992 ; 339 : 317-321.
- 6 - WIN K., THAN M., THWE Y. - Comparison of combinations of parenteral artemisinin derivatives plus oral mefloquine with intravenous quinine plus oral tetracycline for treating cerebral malaria. *Bull. WHO* 1992 ; 70 : 777-782.
- 7 - O.M.S. - Le rôle de l'artémisinine et de ses dérivés dans le traitement du paludisme (1994-1995). Rapport d'une consultation informelle de l'O.M.S. à Genève, 27-29 septembre 1993. WHO/MAL/94, 1067, p. 51.
- 8 - T.E., WILLS B.A., KAZEMBE P., CHISALE M., WIRIMA J.J., RATSMA EYEC, MOLYNEUX M.E. - Rapid coma resolution with artemether in Malawian children with cerebral malaria. *Lancet.* 1993 ; 341 : 661-662.