

Une poussée gamétocytaire post-thérapeutique, maximale au 9ème jour après traitement, a été observée de manière significative, principalement chez les sujets résistants avec une forte densité parasitaire initiale ($>5000p/mm^3$), symptomatique ou asymptomatique. Le risque de poussée gamétocytaire post-thérapeutique dépendait du degré de parasitémie initiale et du niveau de résistance. Ni l'âge des sujets, ni la fièvre ne semblaient être des facteurs de risque potentiel. Les premières infections systématiques de moustiques d'élevage (*A. gambiae*), à partir du sang de certains sujets traités ($n = 75$) n'a pas montré de renforcement de l'infectivité chez les résistants. Mais la plus grande partie des sujets étudiés étaient des enfants ayant moins de $5000p/mm^3$ (donc apparemment sans risque de poussée gamétocytaire post-thérapeutique).

Malgré une forte consommation non contrôlée de chloroquine, en dehors de toute formation sanitaire, notamment chez des sujets n'ayant généralement pas d'accès palustre, une poussée gamétocytaire post-thérapeutique chez les sujets résistants, donc une augmentation de la dispersion de la chloroquino-résistance, ne semblent pas à craindre. L'étude va se poursuivre maintenant avec uniquement de fortes charges parasitaires initiales, symptomatiques ou asymptomatiques.

1. OCEAC, Yaoundé, Cameroun

2. ORSTOM, Paris, France

P3.7

EFFETS DE L'AMODIAQUINE ET DE LA SULFADOXINE-PYRIMÉTHAMINE SUR LA GAMÉTOCYTOGÉNÈSE DE *PLASMODIUM FALCIPARUM*

TCHUINKAMT¹, GOUAGNA LC¹, GOUNOUÉ R¹, SAFEUKUI I¹, BONNET S¹, VERHAVE JP², BOUDIN C¹

La transmission de *Plasmodium falciparum* de son hôte vertébré au moustique vecteur se fait au cours du repas sanguin de ce dernier, par l'intermédiaire d'un stade sexué hautement différencié qui est le gamécyte. Il a déjà été établi que la prévalence et la densité gamétocytaires sont les paramètres les plus importants dans la transmission homme-vecteur du paludisme. Par conséquent, toute action pouvant agir sur ces deux facteurs dans la population est susceptible d'influencer la transmission. La chimiothérapie des accès fébriles en particulier avec la chloroquine, qui représente aujourd'hui la principale composante dans la lutte antipaludique, est pourtant parmi les actions susceptibles d'accroître la prévalence et la densité gamétocytaires. En outre, la chloroquino-résistance s'intensifie et tend à dépasser le seuil critique. L'association de ces deux phénomènes pourrait amener les gouvernements à changer ce médicament. Cependant, il faudrait éviter de favoriser la dispersion des souches par un traitement gamétocytogène.

Pour cerner le médicament le plus convenable en terme de transmission, au remplacement de la chloroquine comme médicament de première intention dans notre sous région, nous avons étudié l'effet gamétocytogène de deux médicaments candidats : l'amodiaquine et la sulfadoxine-pyriméthamine.

Une enquête parasitologique par des gouttes épaisses a été menée au dispensaire de Messa (Yaoundé). Les patients dépistés avec des trophozoïtes, sans gamécyte et n'ayant pris aucun antimalarique la semaine précédente ont été inclus dans le protocole. Il ont reçu aléatoirement soit l'amodiaquine, soit la sulfadoxine-pyriméthamine. La détermination de la parasitémie asexuée et sexuée de ces patients 7 jours plus tard (J7) a permis d'évaluer l'efficacité de chacun des médicaments et surtout leur potentiel gamétocytogène.

227 sujets ont été retenus après les critères d'inclusion. Parmi eux, 115 ont été traités à l'amodiaquine (AQ) et 112 à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP). Les deux médicaments ont été très efficaces puisque à J7, seulement 1,7% des sujets traités avait encore des trophozoïtes dans le groupe AQ contre 2,7% en SP. Dans les deux cas, la poussée gamétocytaire post-thérapeutique a été importante. Le potentiel gamétocytogène a été estimé de 2 manières. La prévalence des porteurs de gamécytes a été significativement plus élevée après la prise de SP, 54,5% contre 33,9% pour l'AQ ($X^2 = 8,12$ et $p = 0,004$). Les densités gamétocytaires moyennes ont été aussi plus grandes après SP qu'après AQ, $111,3 \pm 291,5 /\mu l$ et $29,5 \pm 77,8 /\mu l$ respectivement avec une différence très significative ($p < 5 \cdot 10^{-4}$).



Avant de rapporter la poussée gamétocytaire directement à l'effet des médicaments, il a fallu s'assurer si les médicaments testés engendraient à eux seuls les gamétocytes ou bien s'ils agissaient en association avec d'autres paramètres. Plusieurs facteurs de risque suspectés ont été répertoriés : les médicaments, la gamétocytémie à J0, l'âge des patients, la chimiorésistance, le délai avant traitement et la parasitémie asexuée à J0. Nous n'avons pas pu mettre en évidence une quelconque relation entre chacun des 5 premiers facteurs et l'apparition des stades sexués. En revanche, une comparaison entre les classes de densités des trophozoïtes à J0 et les gamétocytémies à J7 a montré que quelque soit le médicament administré, la prévalence et la densité gamétocytaires sont d'autant plus élevées que la parasitémie asexuée de départ était grande. La différence entre les prévalences gamétocytaires dans les différentes classes de parasitémie asexuée à J0 a été significativement différente ($X^2 = 16,67$, ddl = 3 et $p = 8 \cdot 10^{-4}$ pour l'AQ alors que $X^2 = 10,04$, ddl = 3 et $p = 0,018$ pour la SP). Il en a été de même pour la différence entre les densités gamétocytaires moyennes (KW = 32,66 et $p < 10^{-6}$ pour l'AQ tandis que KW = 12,8 et $p = 0,005$ pour la SP).

Les résultats qui précèdent montrent que l'AQ et la SP semblent induire des gamétocytes même en l'absence de résistance ; la SP étant plus gamétocytogène que l'AQ. Dans les deux cas, il y a d'autant plus de gamétocytes post-thérapeutiques que la parasitémie asexuée de départ était élevée. Les mécanismes impliqués dans ce processus restent inconnus. Ils sont particulièrement surprenant avec l'AQ qui théoriquement devrait détruire les jeunes gamétocytes. Il existe probablement d'autres facteurs de confusion non encore identifiés. En attendant que des études approfondies en vue d'élucider ce phénomène et de rechercher si cette gamétocytogenèse post-thérapeutique est infectante pour le moustique, aient abouti à des conclusions exploitables, il faudrait rester prudent lors de la décision de remplacer la chloroquine par l'un ou l'autre de ces médicaments candidats, et tenir compte de leur potentiel gamétocytogène.

1. Laboratoire de Recherches sur le Paludisme, OCEAC, BP 288, Yaoundé, Cameroun.
2. University of Nijmegen, The Netherlands.

P3.8

PALUDISME IMPORTÉ À *PLASMODIUM FALCIPARUM* : CORRÉLATION DES TESTS *IN VITRO* AUX RÉPONSES THÉRAPEUTIQUES ET AUX MUTATIONS DE LA DHFR

LE BRAS J, DURAND R, RAMILIARISOA O, LONGUET C, THOR R, BASCO LK, RINGWALD P, de PECOULAS PE, DOURY J C

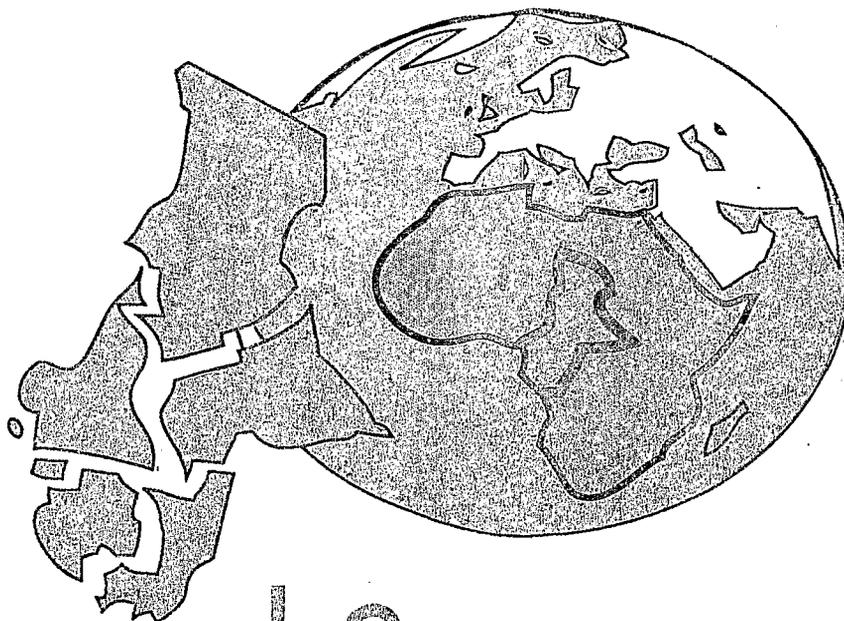
Les limites des tests *in vivo* sont connues (traitements incomplets ou multiples, prémunition, réinfestations, etc...). Les limites des antipaludogrammes sont également nombreuses (croissance *in vitro* délicate, pas de CMI, pas de clonage, nécessité d'isotopes pour une mesure fiable de la CI50, équipement coûteux...) au point qu'il n'y a pas eu, au cours des 10 années écoulées, de décision de politique nationale ou régionale de choix des traitements du paludisme orientée par des enquêtes *in vitro*. Comme en antibiothérapie, les tests *in vitro* sont cependant actuellement la référence pour affirmer la résistance d'une souche plasmodiale. Dans la perspective du développement des tests génomiques, il apparaît urgent de confirmer la valeur de référence des tests *in vitro*, et en particulier, de préciser les seuils de résistance.

Entre 1985 et 1995, plus de 4000 échantillons de sang prélevés chez des sujets (civils et militaires) consultants pour un accès clinique à *P. falciparum* contracté en Afrique ont été transmis à Paris ou Marseille pour culture. La concentration médiane inhibitrice (CI50) des antipaludiques sur la maturation des parasites intra-érythrocytaires a été déterminée par un test isotopique pour 2159 isolats. Depuis 1995, l'extraction de l'ADN et l'analyse (PCR & RFLP) des mutations de la DHFR en rapport avec la résistance au cycloguanil ou à la pyriméthamine est effectuée pour tous les isolats reçus. Six pays sont à l'origine de plus de la moitié des

31 08 - 1062 -

01 8

ISSN 0255-5352



Le

BULLETIN

de liaison et de documentation

de

L'OCCEAC

Volume 30(3) : 3^{ème} trimestre 1997





ORGANISATION DE COORDINATION POUR LA LUTTE
CONTRE LES ENDEMIES EN AFRIQUE CENTRALE

SECRETARIAT GENERAL B.P. 288 YAOUNDE REPUBLIQUE DU CAMEROUN
TEL : 237 23 22 32 FAX : 237 23 00 61 TELEX : 8411 KN

PM 253
15 SEP 1997

Fonds Documentaire IRD

Cote : B*11333

Ex: 4

à B*11351