

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



sensibilités mesurées : la Côte d'Ivoire, le Cameroun, le Gabon, le Sénégal, la République Centre Africaine et le Mali.

Chloroquine : la CI50 a été déterminée dans 184 traitements chez des sujets non immuns (96 succès et 86 échecs). Le seuil le plus discriminant est de 90 nM avec des valeurs prédictives positive et négative de résistance de 86% et 92%, respectivement. Dans 552 échecs d'une prophylaxie jugée correcte par le médecin traitant, 88,2% des souches isolées étaient résistantes. Dans 676 cas sans chimioprophylaxie, 58% des souches étaient sensibles.

Proguanil : l'étude a commencé en 1991. Dans 46 échecs d'une prophylaxie jugée correcte par le médecin traitant, 89% des souches isolées avaient une CI50 > 50 nM vis-à-vis du cycloguanil. Dans 231 cas sans chimioprophylaxie, 68% des souches étaient sensibles.

Chloroquine plus proguanil : 32/41 échecs d'une prophylaxie associant ces deux médicaments étaient résistants à la chloroquine et au cycloguanil. Dans 237 cas sans chimio-prophylaxie, 81% des souches étaient sensibles à l'un ou l'autre composé.

Pyriméthamine : le Fansidar® étant peu utilisé en France, nous ne disposons pas de données thérapeutiques. Une résistance croisée entre le cycloguanil et la pyriméthamine est fréquente (coef. corrél. $r=0,9$ pour 314 souches, $p<0,001$).

Méfloquine : dans les échecs prophylactiques, 18 des 20 souches isolées avaient une CI50 > 20 nM. Dans 203 traitements chez des sujets non immuns (aucun échec), 85% des isolats étaient sensibles. Dans 347 cas sans chimioprophylaxie, 82% des souches étaient sensibles.

Autres antipaludiques : peu d'échecs sont observés pour la quinine (96% des 312 succès thérapeutiques ont une CI50 < 4 et < 6 nM, respectivement). L'amodiaquine est peu utilisée dans le paludisme d'importation.

L'étude des mutations de la DHFR de 237 isolats ne présentant qu'un génotype a été comparée au résultats du test *in vitro*. La valeur prédictive de sensibilité au cycloguanil (CI50 < 50 nM) ou à la pyriméthamine (CI50 < 100 nM) de DHFR Ser108 est de 100% (n=129), celle de résistance à la pyriméthamine (CI50 > 2000 nM) de DHFR Asn108 est de 32/32, celle de résistance au cycloguanil (CI50 > 50 nM) de DHFR Asn108 est de 70/76 isolats. Parmi 224 cas importés en 1994-95, 58% sont Ser108, 8% Ser108 + Asn108, et 34% Asn108.

Centre National de Référence de la Chimiosensibilité du Paludisme Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, et Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, Marseille, France.

P3.A1 (Non présentée lors de la Conférence)

CHIMIORÉSISTANCE *IN VIVO* DE *P. FALCIPARUM* À LA CHLOROQUINE ET À L'AMODIAQUINE ET RELATION AVEC L'ÂGE CHEZ DES ENFANTS DE 1 À 15 ANS DANS LE SUD-CAMEROUN

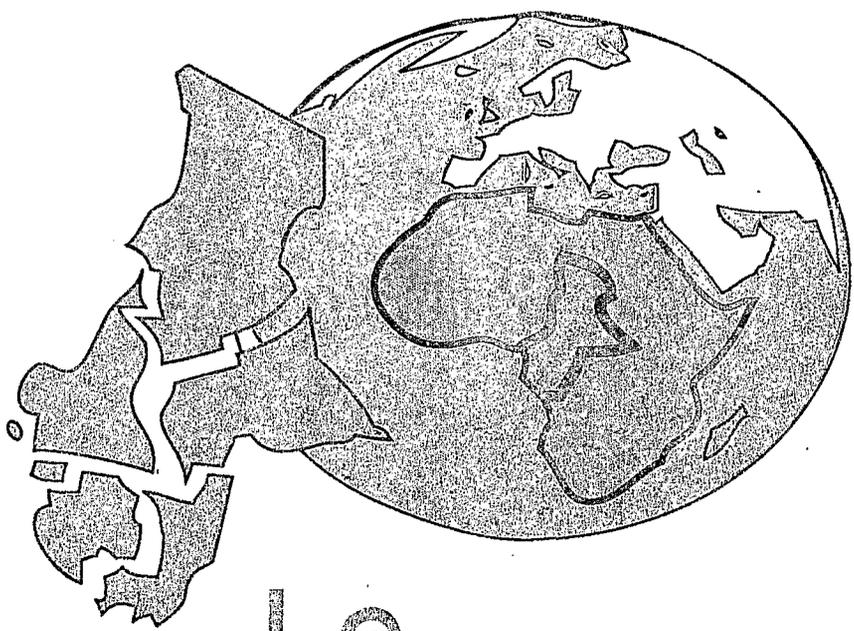
LE HESRANJY¹⁻³, BOUDIN C¹⁻³, PERSONNE P¹⁻³, VERHAVE JP², DE VRIES C², CHAMBOÏ R¹, FOUMANE V¹, COT M³.

Depuis 1985, date de la mise en évidence de la chimiorésistance au Cameroun, celle-ci s'est rapidement diffusée dans le pays. La chimiorésistance de *P. falciparum* aux antimalariques est le plus souvent estimée par la réalisation de tests *in vivo* chez les enfants d'âge scolaire. Dans cette population dont l'âge moyen est d'environ 9 ans, des taux des 30% de chimiorésistance à la chloroquine ont été rapportés. Toutefois, l'immunité anti-palustre acquise par les enfants joue également un rôle dans le contrôle de la croissance du parasite et peu influencer sur l'évaluation du taux de chimiorésistance. Nous avons donc comparé le niveau de chimiorésistance à la chloroquine et à l'amodiaquine (25 mg/kg sur 3 jours) 7 jours après le traitement entre deux groupes d'enfants d'âge différents, 1-5 ans et 6-15 ans, asymptomatiques et présentant à J0 une parasitémie ≥ 1000 parasites/ml de sang.

31 00-1062-

0.1 9

ISSN 0255-5352



Le
BULLETIN
de liaison et de documentation
de
l'OCEAC

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

α B* 11351