

(24,3%) dans le groupe IV (NS). On retrouvait comme risque de décès un score inférieur à 3 de coma ( $p < 0,0005$ ), l'hypertonie ( $p = 0,09$ ), l'hypoglycémie à l'entrée (5 enfants) ( $p < 0,003$ ), le besoin en transfusion urgente ( $p < 0,001$ ). Les autres enfants récupérèrent sans séquelle sauf un enfant qui présentait encore une aphasie au 7ème jour. Les temps de récupération du coma (34,6 heures (+/- 12,8) groupe IR et 33,0 heures (+/- 14,1) groupe IV, le temps de clairance de la température (stable  $< 37^{\circ}5$  (39,0 +/- 15,2 groupe IR et 37,1 +/- 16,5 groupe IV, le temps d'aptitude à boire, s'asseoir, marcher et la durée de séjour (75 h et 72,3 h) ne montraient pas de différences dans les deux groupes. La clairance de 50% des parasites était de 15 heures dans le groupe IV et 20 heures dans le groupe IR. Les 2 traitements ont été bien tolérés dans les 2 groupes.

L'efficacité de la QIR est comparable en terme de mortalité et récupération du coma aux données de la littérature. L'étude ne montre pas de différence entre les deux groupes.

L'absence de possibilité de transfusion en urgence se révèle un facteur aggravant de décès (chez 6 enfants sur 8). La prémédication en chloroquine et en quinine (56/72) se révèle élevée mais de distribution analogue dans les deux groupes. L'étude statistique ne montre pas de différence en terme d'évolution selon la prise de quinine préalable ou non.

Le problème de la faisabilité de trois administrations par jour est discuté et une étude de faisabilité et d'efficacité à base de deux administrations par jour a été entreprise dans un hôpital secondaire du Niger (dose de charge 30 mg/kg puis 20 mg/kg/12 heures) et semble confirmer les résultats intéressants de cette première étude.

L'étude met en évidence l'efficacité, la rapidité et l'évolution des neuropaludismes traités par la quinine en IR comparable au traitement en perfusion IV. La QIR est facile d'emploi et de coût faible. La QIR représente une alternative au traitement IM et IV des neuropaludismes de l'enfant dans les zones où le *Plasmodium falciparum* demeure toujours sensible à la quinine. Les études de faisabilité permettront de confirmer ces premiers résultats.

1. Coopération Française, Ministère de la Santé du Niger, BP 792 Niamey, Niger. Tel / fax 227 722538
2. Hôpital National, Niamey, Niger
3. INSERM U13.Paris, France

#### P4.4

### EFFICACITÉ DE LA PYRONARIDINE DANS LE TRAITEMENT DE L'ACCÈS PALUSTRE SIMPLE À *PLASMODIUM FALCIPARUM* CHEZ LES ENFANTS AU CAMEROUN

RINGWALD P<sup>1</sup>, BICKII J<sup>1</sup>, BASCO L<sup>1</sup>

L'extension de la résistance du paludisme à la chloroquine en Afrique nécessite la recherche de traitements alternatifs. La pyronaridine, de structure chimique similaire à celle de la mépacrine et l'amopyroquine, est utilisée depuis plus de 20 ans en Chine avec succès dans le traitement de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*. Afin d'étudier son efficacité clinique, nous avons entrepris une étude randomisée comparant l'activité de la pyronaridine à celle de la chloroquine chez des enfants âgés de 5 à 15 ans atteints d'accès palustres simples. L'étude a été menée à Yaoundé où le niveau de résistance à la chloroquine, bien connu depuis 1990, se situe entre 50 et 60% tant *in vitro* qu'*in vivo*. Les enfants ont été traités soit par la pyronaridine (32 mg/kg sur 3 jours ; n = 41) soit par la chloroquine (25 mg/kg sur 3 jours ; n = 40) et suivis pendant au moins 14 jours. Les échecs thérapeutiques ont été traités par l'halofantrine. L'efficacité de la pyronaridine a été de 100%. Tous les enfants traités par la pyronaridine étaient afebriles au 3ème jour et la parasitémie avait disparu au 4ème jour. Les effets secondaires étaient essentiellement digestifs et de résolution spontanée. Le pourcentage d'échec thérapeutique à la chloroquine a été de 40% et de résistance parasitologique de 47,5%. Ces résultats, comparables à l'étude menée chez les adultes au Cameroun, confirme



que la pyronaridine est un médicament très actif dans le traitement du paludisme et représente une excellente alternative dans le traitement du paludisme chloroquino-résistant.

1. Laboratoire de Recherches sur le Paludisme, LAF 302, OCEAC/ORSTOM, BP 288, Yaoundé, Cameroun

P4.5

## MÉTABOLISME PHOSPHOLIPIDIQUE DE *PLASMODIUM* : INTERFÉRENCE PHARMACOLOGIQUE, RÉGULATION MÉTABOLIQUE ET CLONAGE MOLÉCULAIRE

VIAL H<sup>1</sup>, BICKII J<sup>2</sup>, RINGWALD P<sup>3</sup>, ANCELIN ML<sup>1</sup>, CALAS M<sup>3</sup>, HERRERA S<sup>4</sup>

Face à l'extension géographique et médicamenteuse des résistances de *Plasmodium* aux antipaludiques classiques, de nouveaux modèles pharmacologiques sont activement recherchés. Le métabolisme phospholipidique du parasite, par son ampleur et sa spécificité, constitue une cible pharmacologique dont l'interférence a permis l'émergence de composés très actifs, au seuil des études précliniques. Activité *in vitro* contre des souches et isolats de *P. falciparum* polypharmacorésistants (montré par les études entreprises par le laboratoire de Biologie de l'OCEAC à Yaoundé) et sur le modèle *P. falciparum*/singes *Aotus*, y compris à de fortes parasitémies et sans recrudescence, absence de génotoxicité constituent les principaux points forts de ces composés. Les résultats récents, concernant *P. falciparum* chez le singe seront notamment présentés. Contrairement à la plupart des antipaludiques, le mécanisme d'action de ces composés est probablement connu : ils interfèrent avec l'une des voies de biosynthèse (la voie de *novo*) de la phosphatidylcholine (PC), phospholipide majoritaire des membranes de l'érythrocyte impaludé. Le parasite possède en fait 3 voies distinctes de biosynthèse pour la PC :

(1)- à partir de choline (voie de *novo*, évoquée ci-dessus) ;

(2)- à partir de la méthylation de la phosphatidyléthanolamine (PE), elle-même synthétisée soit à partir de l'éthanolamine (voie de *novo*) soit à partir de la sérine (décarboxylation) (voie 3). La présence de plusieurs voies alternatives pour la biosynthèse de PC pose le problème de l'équilibre métabolique entre ces voies et la capacité du parasite à utiliser ou développer l'une de ces voies annexes, lui conférant ainsi la résistance aux effecteurs métaboliques. L'étude des différentes voies métaboliques dans différentes conditions (effet de différents effecteurs, inhibiteurs ou têtes polaires de PL) a permis de mettre en évidence une absence probable d'équilibre et de connexions entre ces différentes voies. Chez la levure, il est connu que la plupart des gènes impliqués dans le métabolisme phospholipidique possèdent en amont des séquences répétées conservées (Upstream Activating Sequences, UAS) qui médient la régulation via les têtes polaires, inositol et choline. Le clonage des enzymes clefs de ce métabolisme chez *Plasmodium* (Cholinephosphate Cytidylyl Transferase, étape limitante de la voie de biosynthèse de *novo* de PC, PhosphatidylSerine (PS) Décarboxylase, qui permet la transformation massive de PS en PE puis PC par voie alternative et la PS synthase étape limitante de la voie de biosynthèse de PS) devrait nous permettre d'étudier ces mécanismes de régulation au niveau moléculaire. Au-delà d'un problème de régulation métabolique, cette étude concerne les mécanismes potentiels d'acquisition de résistance lorsque l'approvisionnement en choline est bloqué par interférence pharmacologique.

1. CNRS UMR 5539, Case 107, UM II, Place E. Bataillon, F-34095 Montpellier Cedex 5.

2. OCEAC, BP 288, Yaoundé, Cameroun.

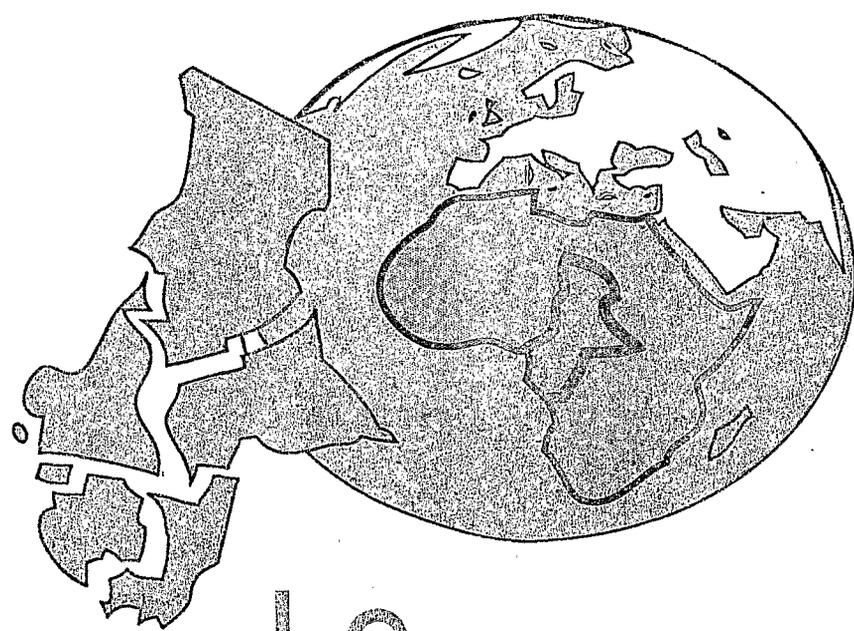
3. Université Montpellier II,

4. University of Cali, Colombie.

31 00-1062-

01 9

ISSN 0255-5352



Le

BULLETIN

de liaison et de documentation

de

L'OCCEAC

Volume 30(3) : 3<sup>ème</sup> 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

~ B\*11351