

# EVALUATION DE L'EFFICACITE DES AMINO-4 QUINOLEINES EN ZONE DE CHIMIORESISTANCE :

## Proposition de nouveaux schémas thérapeutiques

par

C. HENGY (1), P. GAZIN (2), F. EBERLE (3),  
R. JAMBOU (3), J.P. LOUIS (4)

### SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF AMINO 4 - QUINOLEINES IN CHEMORESISTANCE ZONE. PROPOSALS FOR NEW THERAPEUTIC SCHEMES.

The authors compare the respective therapeutic efficiency of chloroquine and amodiaquine in the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria fever in urban dispensaries. Chloroquine has a constant rate of efficiency, whatever dosage and duration of treatment be and should be saved for home presumptive treatment of malaria fever. Amodiaquine at a dose of 35 mg/kg in 3 days leads to a noticeable clinical success (96,5 p.c.). It should be selected as drug of first to treat any malaria fever case biologically confirmed, in urban dispensaries.

### I - INTRODUCTION

La chimiorésistance du *Plasmodium falciparum* aux antipaludéens se définit comme « l'aptitude d'une souche de parasites du paludisme à survivre ou à reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées mais comprises dans les limites de tolérance du sujet » (1). L'extension de la chloroquinorésistance au Cameroun (3) rend nécessaire une évaluation des stratégies thérapeutiques utilisant les amino-4-quinoléines. Nous avons comparé sur une période de deux ans l'utilisation des traitements habituellement prescrits, définis comme « standards », et celle de nouveaux schémas utilisant 35 mg/kg d' amino-4-quinoléines sur 3 jours.

### II - MATERIEL ET METHODES

#### Population

L'étude a eu lieu de janvier 1987 à février 1989. Les sujets de l'étude étaient des consultants fébriles résidant à Yaoundé qui se présentaient à l'Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale (OCEAC) ou dans un dispensaire urbain (Nkoleton) pour recherche de *Plasmodium*. Les critères de sélection ont été : une parasitémie supérieure ou égale à 1000 trophozoïtes par microlitre de sang, associée à l'interrogatoire, à la notion d'absence et de prise d'antipaludéens à dose curative dans les deux jours précédant la consultation et à l'absence de signe majeur de gravité ou de vomissements répétés. 168 sujets ont été inclus dans l'étude d'évaluation des traitements standards. 236 sujets ont été inclus dans l'évaluation des nouveaux protocoles.

#### Tests d'efficacité in vivo

Deux protocoles thérapeutiques ont été utilisés :

#### Traitements standards (Années 1987-1988)

95 sujets ont été traités par la chloroquine à la dose de 35 mg/kg en 5 jours (10, 10, 5, 5, 5 mg/kg). 73 sujets ont été traités par l'amodiaquine à la dose de 25 mg/kg en 5 jours.

- (1) Médecin Principal - Biologiste des Hôpitaux, Service des Laboratoires, Organisation de Coordination pour la lutte contre les Grandes Endémies en Afrique Centrale (O.C.E.A.C.) - B.P. 288 - Yaoundé - Cameroun.
- (2) Médecin Parasitologiste, Service d'Entomologie médicale de l'Organisation de Coordination pour la lutte contre les Grandes Endémies en Afrique Centrale (O.C.E.A.C.) - B.P. 288 - Yaoundé - Cameroun.
- (3) Médecin (Volontaire du Service National), Organisation de Coordination pour la lutte contre les Grandes Endémies en Afrique Centrale - B.P. 288 - Yaoundé - Cameroun.
- (4) Médecin en chef - Spécialiste des Grandes Endémies, Organisation de Coordination pour la lutte contre les Grandes Endémies en Afrique Centrale, B.P. 288 - Yaoundé - Cameroun.

### Evaluation de nouveaux schémas thérapeutiques (Année 1989)

Les patients ont été traités par chloroquine (n=117) ou amodiaquine (n=119) à raison de 35 mg/kg en trois jours selon le protocole suivant : le 1<sup>er</sup> jour, 10 mg/kg puis 5 mg/kg 12 heures après la première prise, les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> jours, 5 mg/kg toutes les 12 heures. L'essai a été randomisé avec équilibrage entre les deux traitements tous les 10 sujets. La tolérance hépatique de l'amodiaquine à cette posologie a été surveillée par dosage des transaminases et des gamma-glutamyl-transférases à J0 et à J7. Les malades sous chloroquine ont servi de cas témoins.

Pour les deux protocoles :

A J0 et à J7 un examen clinique, parasitologique et un prélèvement de sang sur tube sans anticoagulant a été effectué chez tous les patients. La parasitémie a été déterminée par deux personnes différentes, sur frottis mince (lecture sur 100 champs de 200 hématies) et sur goutte épaisse pour les parasitémies faibles (lecture sur 2000 leucocytes). En l'absence d'hémogramme, la conversion en nombre de parasites par microlitre de sang a été effectuée sur la base de 4.000.000 d'hématies et 8.000 leucocytes par microlitre. L'efficacité thérapeutique a été jugée sur la disparition des symptômes et de la parasitémie à J7.

#### Tests in vitro

La technique utilisée a été le semi-microtest de LE BRAS et DELORON (4). Les microplaques de culture contenant les antipaludéens sont préparées et contrôlées à Paris par le Centre National de Référence de la chimiosensibilité du Paludisme. Les résultats sont exprimés en CI50 et CI90, c'est-à-dire en concentration de médicament inhibant 50 à 90% de la maturation du parasite par rapport aux cultures témoins.

### III - RESULTATS

#### Traitements standards

##### *in vivo*

57% des patients mis sous chloroquine et 74% mis sous amodiaquine sont revus à J7. Parmi les 54 sujets traités à la chloroquine, 32 (60%) présentent une résistance *in vivo*. Les sujets présentant des signes cliniques et parasitologiques à J7 font l'objet d'un traitement de deuxième intention par quinine (24 mg/kg x 3 à 5 J).

##### *in vitro*

93 (60%) des 155 souches testées envers la chloro-

quine sont résistantes (CI50 >60 nmol/l) 28 (25%) des 113 souches testées envers la monodesethyl-amodiaquine sont résistantes (CI50 >60 nmol/l). Avec un seuil de 50 nmol/l, 37% des souches sont résistantes *in vitro*.

TABLEAU I

Résultats des tests *in vivo* exprimés en % de souches résistantes.

	Chloroquine	Amodiaquine
Traitements standards	60%	37 %
35 mg/kg en 3 jrs	50%	3,50%

TABLEAU II

Résultats des tests *in vitro* exprimés en % de souches résistantes.

	Chloroquine	Amodiaquine
1987-1988	60%	CI150=60nm/l 25%
		CI50=50nm/l 37%
1989	58%	CI50=60nm/l 47%

#### Nouveaux schémas thérapeutiques

##### *in vivo*

67% des patients mis sous chloroquine et 73% mis sous amodiaquine sont revus à J7. Parmi les 78 sujets traités à la chloroquine, 39 (50%) présentent une résistance parasitologique au traitement. La moyenne géométrique des densités parasitaires est de 380 parasites par microlitre de sang. 7 d'entre eux ne présentent pas de signe clinique, leur parasitémie est très faible, ils ne reçoivent pas de traitement de deuxième intention. 32 sujets (41%) reçoivent, avec succès, un traitement de deuxième intention. Parmi les 87 sujets traités à l'amodiaquine, 5 (6%) présentent une résistance parasitologique au traitement. La moyenne géométrique des densités parasitaires est de 122 trophozoïtes par microlitre de sang. Deux d'entre eux ne présentent pas de signe clinique, leur parasitémie est très faible, ils ne reçoivent pas de traitement de deuxième intention. Les trois autres (3,5%) reçoivent, avec succès, un traitement de deuxième intention. Les transaminases et gamma-glutamyl-transférases dosées à J0 et à J7 ne mettent pas en évidence de variation significative entre les sujets « chloroquine » et les sujets « amodiaquine » écartant ainsi une éventuelle toxicité hépatique de l'amodiaquine à 35 mg/kg en trois jours.

##### *in vitro*

79 souches ont été testées envers les antipaludéens : 62 tests (78%) sont interprétables. 36

(58%) des 62 souches testées envers la chloroquine sont résistantes (CI50 >100 nmol/l). 14 (47%) des 30 souches testées envers la monodesethylamodiaquine sont résistantes (CI50 >60 nmol/l).

#### IV - DISCUSSION

La résistance du *Plasmodium falciparum* aux amino-4-quinoléines est connue au Cameroun depuis 1985 et notamment à Yaoundé depuis 1986. L'utilisation des traitements standards chez les consultants montre d'une part 60% de résistance *in vivo* / *in vitro* à 35 mg/kg de chloroquine en 5 jours, d'autre part 37% de résistance *in vivo* / *in vitro* à 25 mg/kg d'amodiaquine.

Dans les dispensaires de la ville, sont surtout observés les échecs de traitement de première intention institués à domicile. 38% des patients affirment avoir pris un antipaludéen, dans la majorité des cas à dose insuffisante. Ceci explique les taux de prévalence élevés de souches résistantes aux antipaludéens. Ce type de population étudiée n'est sans doute pas représentatif de la population impaludée de Yaoundé mais reflète les difficultés rencontrées par les thérapeutes dans le traitement de l'accès palustre. Ces constatations ont amené à proposer d'autres schémas thérapeutiques notamment avec les amino-4-quinoléines.

Le taux d'efficacité de la chloroquine prescrite à 35 mg/kg est sensiblement identique pour une administration en 3 ou 5 jours. Il n'est pas observé de meilleure efficacité thérapeutique par rapport au schéma de l'Organisation Mondiale de la Santé, de 25 mg/kg en 3 jours. *In vitro*, le taux de résistance est constant sur les deux ans de l'étude.

Pour l'amodiaquine, le problème se pose différemment. *In vitro*, 47% des souches sont résis-

tantes. Il existe une baisse de sensibilité de l'amodiaquine par rapport à 1988 ( $\chi^2=5,47$ ,  $p < 0,02$ ). Par contre *in vivo*, l'utilisation de 35 mg/kg d'amodiaquine base en 3 jours donne d'excellents résultats : 96,5% d'efficacité clinique et 94% d'efficacité parasitologique. A cette posologie aucun effet secondaire n'a été noté à J7, notamment aucune toxicité aiguë hépatique.

Ces constatations, confirment les résultats obtenus à cette posologie sur des sujets porteurs asymptomatiques de *Plasmodium falciparum* (5).

#### V - CONCLUSION

Ces constatations permettent de proposer l'utilisation des amino-4-quinoléines selon le schéma suivant : utilisation de la chloroquine comme traitement présomptif de l'accès palustre à domicile à la posologie de 25 mg/kg en 3 jours, et, au niveau des dispensaires, utilisation de l'amodiaquine à raison de 35 mg/kg d'amodiaquine base en 3 jours, soit, le premier jour, 10 mg/kg puis 5 mg/kg 12 heures après, ensuite, 5 mg/kg toutes les 12 heures pendant 48 heures. Ceci devrait permettre une diminution de la pression de sélection exercée sur la quinine, pour laquelle une baisse de sensibilité *in vitro* est désormais bien établie (2).

#### RESUME

Les auteurs comparent l'efficacité thérapeutique de la chloroquine et de l'amodiaquine dans le traitement de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* au niveau de dispensaires urbains. La chloroquine a un taux d'efficacité constant quelque soit la posologie et la durée du traitement et devrait être réservée au traitement présomptif à domicile de l'accès palustre. L'amodiaquine à raison de 35 mg/kg en 3 jours apporte un bénéfice appréciable (96,5% de succès clinique), ce qui la place en thérapeutique de première intention dans le traitement de l'accès palustre biologiquement confirmé en dispensaire.

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ANONYME. - Chimiothérapie du paludisme et résistance aux antimalariques - OMS série des rapports techniques, 1963, n° 13.
- 2 - HENGY C., EBERLE F., GAZIN P., KOUKA-BEMBA D., GELAS H., JAMBOU R. - Accès palustres simples : emploi de traitements de deuxième intention, par voie orale, en zone de haut niveau de résistance à la chloroquine. *Bull. Soc. Path. Ex.*, sous presse.
- 3 - HENGY C., NANTOIS C., LE BRAS J. et al. - Extension de la chlôroquinorésistance de *Plasmodium falciparum* au Cameroun - Journées de parasitologie des Instituts Pasteur d'outre-mer, 1987, 22-23 mai.
- 4 - LE BRAS J., DELORON P. - *In vitro* study of drug sensitivity of *Plasmodium falciparum* : evaluation of a new semi-microtest - *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1983, 32, 3, 447-451.
- 5 - MACAIGNE F., COMBE A., VINCEDEAU P., EBOUMBOU J., GARNIER T., MICHEL R., RIPERT C. - Sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à l'amodiaquine dans la ville d'Edéa Cameroun - *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1989, 82, 2, 208-216.