

**REPONSE DE *PLASMODIUM FALCIPARUM* A LA QUININE  
EN MILIEU HOSPITALIER  
DANS UNE REGION A CHLOROQUINO-RESISTANCE  
BUJUMBURA, REPUBLIQUE DU BURUNDI**

par

M. COOSEMANS (1), R. LAROCHE (2), S. BUHETURA (3) P. KADENDE (4)

**SUMMARY**

*PLASMODIUM FALCIPARUM*'S RESPONSE TO QUININE  
IN HOSPITAL CONDITIONS WITHIN A REGION  
WHERE CHLOROQUINO RESISTANCE EXISTS  
(BUJUMBURA, REPUBLIC OF BURUNDI)

*Plasmodium falciparum*'s response to quinine (7,5 g of base in 5 days) was studied *in vivo* in 58 adult patients hospitalized in 1985 - 47% presented a pernicious malaria fever three deaths were registered during treatment, two of them attributed to late hospitalization, and the third patient was struck down by a sudden acute hepatitis. Three days after treatment started 89 of the patients did not present any asexual form. At day 7, all patients responded favourably to the treatment. Parasitemia lowered very quickly whatever route of administration have been. Quinine had no effect on production of gametocytes during the first four days. Clinical improvement is rapidly observed and the side effects of quinine disappeared when stopping the treatment. Despite the presence in the region of an important resistance of *Plasmodium falciparum* to chloroquine (80% specimens), one can conclude to a satisfying susceptibility of this parasite to quinine, provided posology and divided doses are respected.

**INTRODUCTION**

L'extension de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine complique considérablement le traitement du paludisme. Si, en milieu hospitalier, la quinine reste le médicament de choix, il importe de surveiller la sensibilité de ce médicament dans les régions où *P. falciparum* est massivement résistant à la chloroquine, comme c'est le cas au Burundi (COOSEMANS, *et al.*, 1985 ; COOSEMANS et NGUYEN DINH, 1985).

En effet dans de nombreuses régions où s'est développée une résistance aux amino-4-quinoléines une baisse de la sensibilité de *P. falciparum* à la quinine est observée. Trois ans après l'apparition d'isolats chloroquino-résistants au Burundi il nous a semblé important de mesurer l'efficacité de la quinine et de combattre ainsi un courant d'opinion faisant état d'une moindre efficacité de ce médicament essentiel.

**MATERIEL ET METHODES**

Les observations portent sur des patients adultes hospitalisés en 1985 dans le service de médecine interne de l'Hôpital Prince Régent Charles, situé dans le quartier suburbain de Buyenzi à Bujumbura, capitale du Burundi (Buhetura, 1986).

Sur 300 patients présentant un syndrome palustre, 120 ont une goutte épaisse positive. Seuls les patients ayant une densité supérieure à 400 trophozoïtes/  $\mu$ l de sang (70 patients) et ne présentant pas d'infections plasmodiales mixtes (58 sur 70 patients) sont sélectionnés pour un test *in vivo* à la quinine.

Chaque malade reçoit une dose quotidienne de 1,5 g de quinine base pendant 5 jours. En cas d'accès simple, sans troubles digestifs, le médicament est administré par voie orale à raison de 1 comprimé de chlorhydrate de quinine à 500 mg toutes les 8 heures. En cas d'accès pernicieux ou d'accès simple avec vomissements, la quinine est administrée en perfusion (1,5 g de quinine dans une perfusion de sérum glucosé sur 24 heures). La

(1) Docteur-ès-Sciences, assistant. Institut de Médecine tropicale d'Anvers 155, Nationalestraat B. 2000 Antwerpen, Belgique.

(2) Médecin en chef, professeur agrégé du Service de santé des Armées C.H.U. de Kamenge, Bujumbura, Burundi.

(3) Médecin. Ministère de la Santé publique. Bujumbura, Burundi.

(4) Médecin spécialiste. Pathologie digestive, C.H.U. Kamenge, Bujumbura, Burundi.

voie orale est instaurée dès l'arrêt des vomissements et la reprise de conscience.

La période d'observation s'étale sur 7 jours après le début du traitement (JO). Dans un premier temps nous avons examiné chaque jour la goutte épaisse du patient (série A). Dans une deuxième série (B) nous nous sommes limités à l'examen de G.E. au JO, J3 et J7. Le comptage des formes asexuées de *P. falciparum* est effectué pour un volume de sang contenant 2.000 leucocytes, la densité parasitaire étant exprimée par  $\mu\text{l}$  de sang (sur base de 8.000 leucocytes par  $\mu\text{l}$ ). Pour les fortes densités parasitaires, on compte le nombre de leucocytes pour 500 trophozoïtes.

## RESULTATS

Le groupe des 58 patients, âgés entre 17 et 60 ans, est composé de 11 femmes et de 47 hommes. Les poids corporels minimal et maximal sont respectivement de 50 kg et 65 kg. Les patients proviennent de différentes régions du pays, mais la majorité réside à Bujumbura (83%).

Parmi les 58 patients, 53% présentent lors de leur hospitalisation un tableau d'accès palustre simple, tandis que 47% des malades sont dans le coma (accès pernicieux).

Le tableau I nous montre qu'il n'y a pas de relation étroite entre la densité parasitaire dans le sang périphérique et l'état du malade. La moyenne géométrique de la densité parasitaire est cependant légèrement supérieure chez les malades comateux.

TABLEAU I

Répartition des cas selon la forme clinique et la densité parasitaire

Densité parasitaire trophozoïtes/ $\mu\text{l}$	Nbre de cas d'accès simple	Nbre de cas d'accès pernicieux
400 - 1.000	2	1
1.000 - 10.000	4	4
10.000 - 100.000	22	16
> 100.000	3	6
TOTAL	31	27
Moyenne géométrique trophozoïtes/ $\mu\text{l}$	20.803 troph/ $\mu\text{l}$	30.036 troph/ $\mu\text{l}$

— Trois patients sont décédés dans les 36 premières heures de leur entrée à l'hôpital. Deux de ceux-ci étaient dans le coma depuis plus de 24 heures avant

leur admission et présentaient une forte densité parasitaire (222. 223 et 190.476 troph/ $\mu\text{l}$ ) ainsi que des schizontes dans le sang périphérique. Le troisième patient présentait en plus de son accès pernicieux palustre (56.338 troph./ $\mu\text{l}$ ) une hépatite cytolitique à type « d'atrophie jaune aiguë du foie » dont on sait l'évolution fulminante.

— L'évolution du nombre de sujets parasités avec des formes asexuées est reprise au tableau II. Trois jours après le début du traitement 11% (6) des malades sont encore positifs mais avec des densités généralement faibles (24, 44, 56, 208, 661, 1496 troph/ $\mu\text{l}$ ). Au jour 7, tous les patients se sont négativés en ce qui concerne les formes asexuées.

TABLEAU II

Tests *in vivo* à la quinine auprès de patients adultes — % de positifs (traitement de JO à J4 : 7,5 g base).

Série	Jour							
	0	1	2	3	4	5	6	7
A (n = 36)	100%	91,7%	64,0%	8,3%	2,8%	0%	0%	0%
B (n = 19)	100%			15,8%				0%
Total n = 55	100%			10,9%				0%

— Le tableau III retrace l'évolution des densités parasitaires. Il faut souligner que chez 6 patients de la série A nous avons observé une augmentation de la parasitémie au J1 avec une négativation dans les jours suivants (3 au jour 2, 2 au jour 3 et 1 au jour 4).

TABLEAU III

Evolution de la densité parasitaire chez des patients adultes traités à la quinine (moyenne géométrique)

Série	Jour JO	troph./ $\mu\text{l}$ *		J3	J4
		J1	J2		
A (n = 36)	27.048	2.286	35	1,36	(8**)
B (n = 19)	15.896			2,74	
Total (n = 55)	25.510			1,73	

(\*) Pour une densité de 0 troph/ $\mu\text{l}$  on utilise la valeur 1 pour calculer la moyenne géom.

(\*\*) Un patient avec 2 troph. pour 2.000 leucocytes.

— La parasitémie diminue rapidement quelle que soit la voie d'administration utilisée au JO (Tableau IV).

TABLEAU IV  
Evolution de la parasitémie  
selon la voie d'administration (Série A).

Jour	Densité parasitaire (troph/ $\mu$ l) (moy. géom.)	
	Voie orale n = 10	Voie parentérale n = 26
J0	16.447	32.751
J1	2.068	2.376
J2	26	38
J3	(44*)	(24 et 56*)

(\*) parasitémie individuelle.

– La quinine n'agit pas sur les stades sexués. Le pourcentage d'individus positifs pour les gamétocytes a même tendance à augmenter au début du traitement (J0 : 12/55, J3 : 17/55, J7 : 6/55).

L'évolution de la densité des gamétocytes est reprise au tableau V pour les 20 personnes de la série A ayant présenté à un moment ou à un autre des gamétocytes.

TABLEAU V

Evolution de la densité gamétocytaire auprès de 20 personnes traitées à la quinine et ayant présenté des gamétocytes (série A).

Nombre de gamétocytes observés chez les 20 patients 400 champs microscopiques par individus								
Jour	0	1	2	3	4	5	6	7
	21	112	180	333	718	201	157	72

– L'amélioration clinique est parallèle à l'évolution parasitologique (formes asexuées). Pour tous les patients la lyse thermique est obtenue après 48 heures de traitement, voire même 24 heures pour certains. Les troubles digestifs s'amendent au bout de 48 à 72 heures malgré la persistance d'une anorexie. Les troubles de la conscience régressent plus rapidement : 18 malades sur 24 sont sortis du coma dans les 24 heures suivant le début du traitement. Toutefois dans la plupart des cas il persiste une profonde asthénie.

TABLEAU V  
Effets secondaires.

Symptômes	Nbre de sujets
Acouphènes	10
Troubles visuels	2
Vertiges	5
Eruption cutanée	1

– Des effets secondaires sont observés (tableau V) mais ces symptômes disparaissent spontanément à la fin du traitement.

## DISCUSSION

En Afrique tropicale *P. falciparum* a toujours manifesté une haute sensibilité à la quinine, contrairement à d'autres régions du globe, telles que l'Asie du Sud Est et l'Amérique latine. Depuis l'apparition sur le continent africain de *P. falciparum* chloroquinorésistant certains auteurs font état d'une moindre réponse du parasite, voire résistance, à la quinine. Citons des cas provenant du Burundi (MATHERON *et al.*, 1984).

La présente étude menée en 1985 confirme la bonne réponse de *P. falciparum* à la dose de 1.500 mg de quinine base par jour durant 5 jours, et ceci quelle que soit la voie d'administration. Les parasites asexués ont entièrement disparu dès le quatrième jour à l'exception d'un patient sur 36 présentant encore une légère parasitémie au jour 4. Au jour 7, tous les patients (55) ne présentent plus de formes asexuées.

Des épreuves *in vitro* à la quinine réalisées au Burundi en 1984 faisaient déjà état d'une sensibilité totale de *P. falciparum* à la quinine et cela malgré la présence de 80% des isolats résistants à la chloroquine (COOSEMANS *et al.*, 1985 ; COOSEMANS et NGUYEN DINH, 1985). Des résultats similaires ont été observés dans la région du Kivu au Zaïre où la résistance du parasite à la chloroquine n'a pas entraîné de résistance à la quinine (WERY *et al.*, 1985 ; DELACOLLETTE *et al.*, 1987). Certains ont suggéré que la résistance à la chloroquine est bien implantée. Pour d'autres, une résistance à la quinine et à la méfloquine a été observée *in vitro* en présence d'infections à *P. falciparum* répondant parfaitement à la chloroquine (HOFFMAN 1986).

Bien que la quinine ait une action *in vitro* sur les gamétocytes immatures (BHASIN *et al.*, 1987), on peut considérer que l'effet gamétocytocide *in vivo* est négligeable aux doses thérapeutiques habituelles (BRUCE-CHWATT *et al.*, 1981). Une augmentation des gamétocytes en cours de traitement est d'ailleurs observée au cours de la présente étude.

Des effets secondaires mineurs (cinchonisme) sont fréquents avec la quinine et disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement.

La forte proportion d'accès pernicieux chez l'adulte autochtone est une des particularités de *P. falciparum* au Burundi où le paludisme est généralement instable, du type hypoendémique avec la classique barrière de l'altitude, et une immunité très inégale du fait de la répartition inhomogène de la transmission (COOSEMANS, 1987).

## CONCLUSIONS

On peut admettre que la quinine garde une grande activité schizonticide au Burundi, et cela malgré la forte présence d'isolats chloroquino-résistants. Une période d'observation de 7 jours ne permet pas de déceler des recrudescences tardives et donc des résistances du type R1. Cependant la vitesse de disparition des parasites asexués et une sensibilité totale *in vitro* suggèrent l'absence de résistance à la quinine.

Sur le plan pratique, soulignons l'importance de fractionner la dose quotidienne et le maintien du traitement durant une période suffisamment longue (5 à 7 jours). Dans les régions où la sulfadoxine-pyriméthamine est efficace, l'administration de cette association en dose unique avec la quinine (3 à 4 jours) permet d'abrèger la durée du traitement. Ce protocole S-P (Fansidar R dose unique JO) et quinine (25 mg/kg/jour J0-J1-J2) nous apparaît régulièrement efficace et permet de diminuer le coût du traitement et la durée d'hospitalisation (LAROUCHE *et al.*, 1987). En cas d'accès pernicieux, l'utilisation d'une dose de charge de quinine, afin d'obtenir une concentration plasmatique optimale en début de traitement, est généralement bien tolérée (WHITE *et al.*, 1983a). Une dose de charge de 20 mg/kg les quatre premières heures est sans danger et peut être conseillée dans le traitement de l'accès pernicieux palustre où le pronostic se joue le plus souvent dans les 24 premières heures. Des études cliniques complémentaires sont cependant nécessaires (HOFFMAN, 1986) pour confirmer les avantages de cette dose d'attaque. D'autre part, on sait que la concentration de quinine dans le plasma et les érythrocytes est en rapport avec le niveau de la parasitémie (WHITE *et al.*, 1983b). La demi-vie de la

quinine est d'environ 10 heures, mais celle-ci diminue avec une baisse de la parasitémie en cours de traitement. Un réajustement vers la hausse de la dose de quinine au jour 4 a été suggéré (CHONGSUPHA-JAISIDDHI *et al.*, 1981) et pourrait s'avérer être efficace en présence d'infections à sensibilité réduite ou résistantes.

## RESUME

La réponse de *P. falciparum* à la quinine (7,5 g base en 5 jours) est étudiée *in vivo* auprès de 58 patients adultes hospitalisés en 1985. 47% de ces patients présentaient un accès pernicieux palustre. Trois décès sont enregistrés en cours de traitement dont deux sont attribués à une hospitalisation tardive, un troisième patient est atteint d'une hépatite aiguë fulminante. Trois jours après le début du traitement 89% des patients ne présentent plus de formes asexuées. Au jour 7, l'ensemble des patients ont répondu au traitement. La parasitémie diminue très rapidement quelle que soit la voie d'administration. La quinine n'a pas d'effet sur la production des gamétocytes durant les 4 premiers jours. Une amélioration clinique est très rapidement observée et les effets secondaires de la quinine disparaissent avec l'arrêt du traitement. Malgré la présence dans la région d'une résistance importante de *P. falciparum* à la chloroquine (80% des isolats), on peut conclure à une bonne sensibilité de ce parasite à la quinine, si l'on respecte les posologies et le fractionnement des doses.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les autorités du Ministère de la Santé pour leur appui logistique.

La présente étude a bénéficié d'un appui financier du Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales et de la Coopération médicale belge.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BHASIN V.K., TRAGER W. - (1987) Gametocytocidal effect *in vitro* of cinchona alkaloids and derivatives on a *Plasmodium falciparum* clone. *Acta Leidensia*, 55, 151-158.
- 2 - BUHETURA S. - (1986) Etude de la réponse de *Plasmodium falciparum* à la quinine en milieu hospitalier. *Thèse Doctorat en Médecine*. Université du Burundi, 76 p.
- 3 - BRUCE-CHWATT L.J., BLACK R.H., CANFIELD C.J., CLYDE D.F., PETERS W., WERNSDORFER W.H. - (1985) Chimiothérapie du paludisme. 2<sup>e</sup> éd. Genève, Organisation mondiale de la Santé (Série monographie N° 27), 261 p.
- 4 - CHONGSUPHAJAISIDDHI T., SABCHAROEN A. et ATTANATH P. - (1981) *In vivo* and *in vitro* sensitivity of *falciparum* malaria to quinine in Thai children. *Annals of Tropical Paediatrics* 1, 21-26.
- 5 - COOSEMANS M. - (1987) Recherche épidémiologique sur le paludisme dans la plaine de la Ruzizi et dans l'Imbo Sud (République du Burundi) Evaluation des moyens de lutte. *Thèse de Doctorat en Sciences*, Université Catholique de Louvain, 182 p.
- 6 - COOSEMANS M., HENDRIX L., BARUTWANAYO M., BUTOYI G. et ONORI E. - (1985) Pharmacorésistance de *Plasmodium falciparum* au Burundi. *Bull. Org. Mond. Santé*, 63, 331-338.
- 7 - COOSEMANS M. et NGUYEN-DINH Ph. - (1985) Evaluation des médicaments antipaludiques dans la région à forte prévalence de *P. falciparum* chloroquino-résistant (Burundi, Afrique Centrale) *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 65, Suppl. 2, 115-121.

- 8 - DELACOLLETTE C., CIBANGUKA J., BUREGEA H. et NKERA J. - (1987). Compared response to chloroquine, fansidar, quinine, and quinidine slow release of infections with *Plasmodium falciparum* in the Kivu region of Zaire. *Acta Leidensia*, 55, 167-180.
- 9 - HOFFMAN S.L. - (1986) Treatment of malaria, in Malaria ed. Strickland G.T. Clinics in tropical medicine and communicable diseases, volume 1, numb. 1, 171-224.
- 10 - LAROCHE R., COOSEMANS M., FLOCH J.J., NDABANEZE E. - (1987) Nouvelles stratégies de lutte contre le paludisme à *P. falciparum* en zones de résistance aux amino-4-quinoléines. *Rev. fac. Méd. Bujumbura*, n° 3, déc. 87.
- 11 - MATHERON S., LE BRAS J., FASSIN D., ROUVEIX E., NDAYIRAGIJE A. et COULAUD P. - (1984) Paludisme à *Plasmodium falciparum* résistant à la chloroquine et de sensibilité diminuée à la quinine contracté au Burundi. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 77, 466-468.
- 12 - MUTABINGWA T.K., HILLS E. et KILAMA W.L. - (1984) Response of *Plasmodium falciparum* to chloroquine and to quinine, in hospital patients in Muheza, Tanzania. WHO/MAL/84.1012, 6 p.
- 13 - WARHURST D.C., HALL A.P., TJOKROSANTO S. - (1985) RI quinine-fansidar resistant from Malawi. *Lancet*, ii, 330.
- 14 - WERY M., NGIMBI N.P., DELACOLETTE Ch., MUNGU M.T. et GREGORY M.G. - (1985) Sensibilité des souches de *P. falciparum* à la chloroquine, la méfloquine et la quinine en 1983 au Zaïre. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 65, suppl. 2, 137-145.
- 15 - WHITE N.J., LOOAREESUWAN S. et WARREL D.A. - (1983a) Quinine loading dose in cerebral malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 32, 1-5.
- 16 - WHITE N.J., LOOAREESUWAN S. et SILAMUT K. - (1983b) Red cell quinine concentrations in *falciparum* malaria. *New England Journal of Medicine*, 309, 61-66.