

CO-A 09

ESOPE :

UN APPUI À LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL DANS LES PAYS DU SUD

J. TESTA, J.L. REY, J.E. MALKIN, M. OKOME-NKOUMOU, L. FLACHET, M. ZANNOU

Service de CHU de Nice, Hôpital Cimiez, DIIM, Nice, France

Courriel : jean.testa@unice.fr

Le GIP ESTHER a pour but de développer des partenariats entre les hôpitaux du Nord et du Sud afin de faciliter l'accès à une prise en charge de qualité des personnes vivant avec le VIH/sida dans les pays du Sud. Pour cela, ESTHER a pour objectifs d'améliorer la prise en charge hospitalière (formation, compagnonnage, renforcement des plateaux techniques, appui à l'approvisionnement en médicaments antirétroviraux (antirétroviraux)) et communautaire (appui aux associations) et d'appuyer la décentralisation et la continuité des soins. Dans le volet prise en charge hospitalière, ESTHER met à disposition un logiciel spécifique de suivi des patients vivant avec le VIH/sida : ESOPE. Ce logiciel a été réalisé à la demande du GIP ESTHER, conçu avec l'aide de praticiens du terrain et développé par EPICONCEPT. ESOPE facilite le suivi individuel des patients VIH/sida (véritable dossier médical avec prescription antirétroviraux, suivi clinique, suivi biologique) et l'analyse de la file active des patients (statistiques automatisées sur le suivi médical, suivi d'activité, suivi médico-économique, observance). De plus, ESOPE permet le développement de l'aspect recherche (exportation automatisée sous format EXCEL et EPI-INFO pour analyses statistiques plus fines) et de l'aspect surveillance épidémiologique (la fonction export/import des données avec compilation des données offre la possibilité de mettre en place un système d'information avec transmission des données sécurisées). Ce logiciel est facilement paramétrable et s'adapte donc à tous les sites (avec la possibilité de créer des variables personnalisées). Son installation est simple et automatisée et la confidentialité a été particulièrement développée (mots de passe, bases de données cryptées, exportation sécurisée). Ce logiciel est diffusé gratuitement par ESTHER qui assure également la formation à l'utilisation de ce logiciel à la fois par des regroupements de personnes (à Paris ou dans un pays) et par des formations sur site. Une assistance par mail est assurée et un site Internet permet de télécharger la dernière version et de trouver des conseils d'utilisation (<http://www.epiconcept.fr/esope>). ESOPE est actuellement utilisé au Bénin, en Côte d'Ivoire, au Burkina Faso, au Cameroun, au Gabon, au Mali et au Sénégal. Une politique nationale d'utilisation d'ESOPE a été adoptée au Bénin, au Mali et au Gabon. Il doit prochainement être mis en place au Burundi, au Maroc, au Niger, en RCA et au Tchad. Au total, ESOPE est un outil particulièrement adapté au suivi des patients sous antirétroviraux dans les pays du Sud et le développement de son usage paraît pertinent, bien entendu dans tous les pays où intervient ESTHER, mais également dans les autres ■

SESSION « PALUDISME » (*Amphithéâtre Yersin*)

CO-Y 01

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE BASE DU PALUDISME DE L'ENFANT ET L'ADOLESCENT AU CONGO : MILIEU RURAL VERSUS MILIEU URBAIN

J. AKIANA, E. MOKONDJIMBOBE, R. AMPA, OBENGUI, P. BITSINDOU, P.S. OKANA, F. BOUNGOU, M. ONGANIA, E.A. EBATETOU,

G.V. OBAMI-ÉTOU, C. ARNATHAU, P. DURAND, F. RENAUD, H-J. PARRA

Laboratoire National de Santé Publique, Brazzaville, Congo

Courriel : jakiana2000@yahoo.fr ou jakiana@caramail.com

En République du Congo, le retrait anticipé des organismes de recherche, l'instabilité politique et les conflits armés successifs entre 1990 et 2000, ont causé le départ de chercheurs. La non réalisation des travaux de recherche à cette période a induit un manque de données récentes sur l'épidémiologie du paludisme rendant quasi impossible la formulation d'une nouvelle politique de lutte antipaludique. A fin de relancer la collecte de données nécessaires à l'amélioration des stratégies de lutte antipaludique, une enquête de paludologie préliminaire a été menée à Brazzaville et à Pointe-noire (milieux urbains), à Gamboma et à Oyo (milieux ruraux). Le pays, en situation post-conflit, appartient au groupe 3 de la chloroquino-résistance, le retrait de la chloroquine de l'arsenal thérapeutique n'y est pas effectué, les données épidémiologiques de base datent de plus de 15 ans. L'objectif de l'étude est d'apprécier l'endémicité du paludisme (prévalence en population, morbidité et létalité en milieu hospitalier) et la biodiversité des souches de *P. falciparum* en fonction du statut clinique et parasitologique du sujet. Entre août et octobre 2005, une goutte épaisse (GE) et 5 ml du sang veineux a été prélevée, lors de trois passages transversaux, auprès de sujets volontaires de 1 à 15 ans (n=644), habitants permanents autour des hôpitaux sites d'étude. Les informations socio-démographiques, cliniques et épidémiologiques les concernant étaient consignées dans un questionnaire standard. Les sujets reçus à la consultation pour accès palustre simple (n=50) ou grave (n=54) dans les 5 formations sanitaires ont fait l'objet des mêmes prélèvements et du même relevé d'informations. Les GE colorées ont été lues sur 200 champs microscopiques, l'étude de la diversité génétique des populations de *P. falciparum* a été réalisée par la technique des microsatellites utilisant un séquenceur. Chez les sujets asymptomatiques, la prévalence de l'infection palustre était faible (6%) en milieu urbain et élevée en milieu rural, variant entre 10 et 25% (plus élevé à Oyo qu'à Gamboma). Les sujets reçus à la consultation ont permis de noter que l'incidence des accès palustres graves était plus grande en milieu urbain (20 cas à Brazzaville, 22 cas à Pointe-noire) qu'en milieu rural (11 cas à Gamboma, 1 cas à Oyo). L'incidence des accès simples, partiellement recensés, a été élevée à Pointe-noire et Brazzaville (30 cas) et faible à Gamboma et Oyo (20 cas). La létalité était <2%. Sur 120 échantillons de *P. falciparum* analysés au séquenceur, 35 ont montré des infections dues à une seule souche alors qu'environ 75 infections à *P. falciparum* étaient dues à 2, 3 ou 4 souches. Au Congo, la prévalence palustre est faible en milieu urbain et forte en milieu rural ; l'incidence des accès palustres est forte en milieu urbain et faible en milieu rural ; le nombre de souches de *P. falciparum* en cause lors d'un accès palustre peut varier entre 2 et 4 alors que les sujets mono-infectés sont peu nombreux. La létalité générale était faible en milieu hospitalier ■

CO-Y 02

PALUDISME À *P. FALCIPARUM* DE L' ENFANT DANS UNE ZONE DE TRANSMISSION ÉLEVÉE EN RÉPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE

C. RAPP, C. FICKO, P. IMBERT, R. BARRUET, T. DEBORD

*Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital militaire Bégin, 69 avenue de Paris, Saint-Mandé
Courriel : rappchristophe@aol.com*

L'objectif est de décrire les caractéristiques du paludisme à *P. falciparum* de l'enfant en République de Côte d'Ivoire, dans une région du centre précarisée par la crise ivoirienne. L'étude descriptive prospective du 01/08/2005 au 04/10/2005 (petite saison des pluies) a été réalisée au groupement médicochirurgical (GMC) de Toumbokro chez les enfants de moins de 15 ans consultant pour une fièvre. Les critères d'inclusion étaient : paludisme à *P. falciparum* confirmé par un test immunochromatographique et/ou par l'un des deux tests suivants : frottis sanguin/goutte épaisse. L'existence d'un ou plusieurs critères de gravité OMS 2000 définissait une forme grave. Les traitements antipaludiques ont été délivrés gratuitement et un suivi clinique et biologique a été proposé. Parmi 610 enfants fébriles, 246 (40 %) avaient un paludisme. L'âge moyen était de 37 mois (3-180), 78 % des enfants ayant moins de 5 ans. Le sex ratio était de 0,87. Le délai médian de consultation était de 3 jours (1-14). Auparavant, 22 % des enfants avaient consulté dans une formation sanitaire et 19 % (n = 40) avaient reçu une automédication à domicile. Le traitement initial administré chez 65 enfants (28 %) était inadéquat dans 2/3 des cas. Un test de diagnostic rapide immunochromatographique a été réalisé seul chez 63 % des enfants, un frottis sanguin et une goutte épaisse ont été respectivement réalisés dans 37 % et 30 % des cas. Parmi les paludismes simples (n = 231), une toux était notée dans 35 % des cas. Une anémie suspectée cliniquement était confirmée dans 34 % des cas (médiane 7,8 g/dl). 232 enfants ont été traités en ambulatoire (quinine 145, chloroquine 32, amodiaquine 15, méfloquine 40). Une forme grave existait chez 15 enfants (6 %) dont 5 anémies graves et 4 neuropaludisme. 14 cas graves ont été traités par quinine intraveineuse. 5 enfants ont été transfusés. L'évolution a été favorable 14 fois, (dont 1 cas de séquelles neurologiques). 178 enfants (72 %) ont été revus à J7, 162 (66 %) à J28. Le taux d'échec thérapeutique tardif était de 4 % indépendamment de la molécule, dont un décès. Cette étude fondée sur des critères diagnostiques biologiques montre que dans cette zone de transmission intense, le paludisme représente la première cause des fièvres de l'enfant. Les tests de diagnostic rapide du paludisme confirment leur intérêt en zone endémique. Le contexte de crise ne semble pas avoir modifié les caractères classiques du paludisme rural observé en temps de paix ■

CO-Y 03

DIVERSITÉ, MULTIPLICITÉ DES INFECTIONS ET RÉSISTANCE AUX ANTIPALUDIQUES DE *PLASMODIUM FALCIPARUM* DANS UN ESSAI CONTRÔLÉ DE MOUSTIQUAIRES IMPRÉGNÉES D'INSECTICIDE EN ZONE DE FORTE ENDÉMIE

H. BOGREAU, H. BOUCHIBA, S. ASSI, M.C. HENRY, J. DOSSOU-YOVO, P. CARNEVALE, S. BRIOLANT, B. PRADINES, T. FUSAÏ, C. ROGIER

*Unité de Recherche en Biologie et Epidémiologie Parasitaires, IMTSSA, Marseille, France.
Institut Pierre Richet, Bouaké, Côte d'Ivoire.
Courriel : christophe.rogier@wanadoo.fr*

La surveillance de la chimiosensibilité et la conduite des programmes de lutte antipaludique devraient tenir compte de la relation entre transmission du paludisme et évolution de la résistance aux antipaludiques. L'intensité de la transmission a un effet sur la multiplicité des infections à *P. falciparum*, l'immunité et l'utilisation de médicaments, c'est à dire la pression médicamenteuse. Des études théoriques et observationnelles suggèrent que l'évolution des résistances aux antipaludiques dépendrait du niveau de transmission. Nous avons investigué l'association entre la transmission du paludisme et la diversité, la multiplicité des infections et la résistance médicamenteuse de *P. falciparum* au cours d'un essai de moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée (LLITN) dans une région de forte endémie de Côte d'Ivoire. Plus de 400 isolats de *P. falciparum* ont été recueillis de façon aléatoire chez les enfants de 9 villages à un an d'intervalle, avant et après intervention. Les villages ont été randomisés en trois groupes de trois : avec LLITN, avec moustiquaires non imprégnées et sans intervention. Les loci Pfprt, Pfdhfr, Pfdhps et PfCytB (marqueurs de résistance à la chloroquine, à la sulfadoxine-pyriméthamine et à l'atovaquone, soumis à pression de sélection) et six loci microsatellites (supposés non soumis à pression de sélection) ont été génotypés. Les études entomologiques ont montré que les interventions avaient eu un effet sur le niveau de transmission. La diversité, la multiplicité des infections et les marqueurs de résistance médicamenteuse ne différaient pas entre les groupes de villages avant intervention. Un an après le début de l'intervention, la diversité et la multiplicité des infections à *P. falciparum* ont diminué dans le groupe avec LLITN. Aucun changement significatif n'a été observé pour les marqueurs de résistance à la chloroquine ou à la sulfadoxine-pyriméthamine. Les résultats seront discutés dans la perspective de la surveillance des résistances et des programmes de contrôle du paludisme ■

CO-Y 04

ETUDE DES DÉTERMINANTS ENVIRONNEMENTAUX ET COMPORTEMENTAUX DU PALUDISME CHEZ LES MILITAIRES FRANÇAIS EN AFRIQUE INTERTROPICALE

V. MACHAULT, E. ORLANDI-PRADINES, R. MICHEL, F. PAGÈS, G. TEXIER, B. PRADINES, C. ROGIER, J-P. BOUTIN

*IMTSSA, Département d'Epidémiologie et Santé Publique, Parc du Pharo, 13 998 Marseille Armées
Courriel : vanessamachault@yahoo.com.br*

Le paludisme est un des principaux problèmes de santé rencontrés par les voyageurs en zone tropicale et les militaires n'échappent pas à ce risque. Malgré la prescription d'une chimioprophylaxie efficace et de multiples mesures de lutte antivectorielle (utilisation de répulsifs cutanés, port de vêtements longs, protection par moustiquaires imprégnées, pulvérisation spatiale d'insecticide), le taux d'incidence clinique du paludisme dans les armées était de 4,8 cas pour 100 personnes-années en 2004. La lutte antipaludique reste donc une priorité et elle doit être améliorée. L'objectif de cette étude était d'identifier les déterminants environnementaux et comportementaux du paludisme chez les militaires français en mission en Afrique intertropicale afin de caractériser les zones et situations à risque et d'adapter les stratégies de prévention. Une étude prospective a été réalisée sur 10 compagnies de 130 militaires en moyenne séjournant au Sénégal, en Côte d'Ivoire, en République Centrafricaine, au Tchad ou à Djibouti pour des missions de 4 mois entre février 2004 et janvier 2006. Les accès palustres cliniques ont été identifiés grâce aux déclarations des médecins d'unité et au système de surveillance épidémiologique du Service de santé des armées. D'autre part, l'incidence des infections à *Plasmodium falciparum* a été estimée par la mesure de la réponse anticorps contre des peptides de stades pré-érythrocytaire. La position géographique de chaque lieu de séjour des participants à l'étude a été relevée par GPS et reportée dans un SIG (Système d'Information Géographique). Le NDVI (Normalized Difference Vegetation Index) est un indice de végétation associé au taux infection plasmodiale des populations locales. Des photos satellites de résolution 1 km téléchargées sur le site MODIS de la NASA ont été traitées par SIG afin d'identifier les valeurs du NDVI pour chaque lieu de séjour. Par ailleurs, des cartes de prévalence parasitaire dans les populations locales, disponibles sur Internet (site MARA/ARMA) ont également été utilisées dans le SIG pour caractériser ces lieux. Les facteurs comportementaux (défaut d'observance de la chimioprophylaxie ou des mesures de lutte anti-vectorielle, perception du risque palustre, influence de la famille, ...) ont été étudiés à partir de questionnaires auto-administrés et validés en tête-à-tête avec un enquêteur. L'analyse statistique montre que les informations environnementales disponibles sur Internet sont associées au risque de paludisme. Les stratégies de prévention pourraient donc être plus finement adaptées aux lieux de séjours et aux caractéristiques individuelles pour un meilleur contrôle du paludisme ■

CO-Y 05

DURÉE DE PRISE ET FACTEURS ASSOCIÉS À UN ARRÊT PRÉMATURÉ DE LA CHIMIOPROPHYLAXIE ANTIPALUDIQUE CHEZ DES MILITAIRES FRANÇAIS AU RETOUR D'UNE MISSION EN AFRIQUE INTERTROPICALE

L. OLLIVIER, R. MICHEL, C. ROGIER, F. PAGES, E. ORLANDI-PRADINES, C. VERRET, G. TEXIER, J-P. BOUTIN

Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées – BP 46 – 13 998 Marseille armées, France

En 2004, près de 750 cas de paludisme ont été déclarés chez des militaires français. La proportion de non observants parmi ces malades a significativement augmenté depuis 1998. Le Service de santé des armées français a donc mis en place un programme de recherche pour mesurer la durée de prise de la chimioprophylaxie antipaludique (CPA) après le retour en France et identifier les facteurs associés à son arrêt prématuré. Une cohorte de 149 militaires a été suivie en Côte d'Ivoire de février à juin 2004. La CPA reposait sur la prise quotidienne de 100 mg de monohydrate de doxycycline du 1^{er} jour en Côte d'Ivoire jusqu'au 28^e jour après le retour en France. L'observance quotidienne a été évaluée avec des piluliers électroniques type MEMS[®]. Toute interruption de la CPA supérieure ou égale à 3 jours a été considérée comme un arrêt définitif même si la CPA était reprise par la suite. Les variables explicatives ont été recueillies à l'aide d'autoquestionnaires renseignés avant, pendant et après la mission. Sur les 149 piluliers distribués, 116 (77,9%) ont pu être analysés. Les personnes dont les données relatives à l'observance n'étaient pas disponibles étaient significativement plus jeunes que les autres ($p=0,03$). Il n'y avait pas d'autre différence significative entre les 2 groupes. Sur ces 116 personnes, 13 ont arrêté la CPA avant le départ de Côte d'Ivoire. Quatre variables étaient significativement associées à l'arrêt de la CPA avant le départ : la consommation d'alcool ($p=10^{-4}$), la perception initiale du risque palustre ($p=10^{-3}$), l'efficacité ressentie et la pénibilité de la CPA à 2 mois (respectivement $p=0,01$ et $p=0,03$). Sur les 103 personnes qui n'avaient pas arrêté la CPA avant le départ, 53 l'ont arrêtée prématurément après le retour en France. La durée moyenne de prise était de 18,7 jours (intervalles interquartiles [8-28]). En analyse multivariée, 8 variables étaient associées à l'arrêt prématuré : l'âge ($p=0,006$), le grade ($p=0,02$), le statut matrimonial ($p=0,07$), les antécédents de séjour en zone d'endémie palustre ($p=0,016$), les recommandations familiales à prendre la CPA ($p=0,06$), la perception du risque palustre ($p=0,003$), la pénibilité de la CPA ($p=0,011$) et l'humeur à 4 mois ($p=0,004$). Sept des 8 variables ont été recueillies avant le départ. Elles permettraient d'identifier les personnes à risque d'arrêt prématuré et de mettre en place des actions de prévention ciblées. Ces résultats doivent être confirmés par les études en cours sur d'autres militaires et dans d'autres pays ■

CO-Y 06

IMPACT DU POLYMORPHISME DE LA TRANSFERRINE DANS LA SURVENUE DE L'ANEMIE SEVERE PALUSTRE CHEZ L'ENFANT GABONAIS

J.B. LEKANA-DOUKI¹, D. PARZY², P.C. NZE OBIANG¹, D. PRIEUR³, P. MOUIDI¹, N. OBIANG¹, F. FUMOUX³, M. KOMBILA¹

1 - Université des Sciences de la Santé, Libreville

2 - Unité de physiopathologie et pharmacologie parasitaire, IMTSSA, Marseille, France

3 - UPARAM-CIRMF B.P. 769 Franceville, Gabon

Courriel : Lekana_jb@yahoo.fr

L'anémie sévère palustre (ASP) est une complication majeure du paludisme. Elle est souvent associée à un déficit en fer, cependant le rôle des transporteurs du fer dans la pathogenèse de cette forme clinique reste controversé. Bien que les facteurs génétiques de l'hôte jouent un rôle essentiel dans la susceptibilité ou la protection face au paludisme, leur implication dans la survenue de l'ASP n'est pas encore totalement élucidée. L'objectif de ce travail a été d'étudier le rôle du polymorphisme de la transferrine et de son récepteur 1 (TfR1) dans la survenue de l'ASP. Nous avons examiné 1200 enfants vivant à Libreville, et inclus 208 impaludés. Ces derniers ont été classés dans les groupes suivants : ASP (parasitémie > 1000 parasites/µl, et hémoglobine < 5 g/dl), paludisme avec anémie simple (PAAS) : parasitémie > 1000 parasites/µl, et hémoglobine > 10 g/dl. Le polymorphisme de la transferrine lié aux exons 7, 8, 12, et 15 et celui du TfR1 (exon 4) ont été analysés par la technique de PCR-RFLP. Les tests t de Student et χ^2 ont été utilisés pour l'analyse statistique. La moyenne d'âge des enfants développant une ASP (27,7 mois) est significativement inférieure à celles des PAAS et PSSA qui sont respectivement de 32,9 et 46,2 mois ($p < 0,05$), ce qui confirme que les jeunes enfants sont plus susceptibles à l'ASP. Les fréquences des variants C2 et C3 de la transferrine sont respectivement de 2% et 12,1% dans la population étudiée. Le variant C3, caractérisé par la transition A879G est associé à l'augmentation du risque de développement de l'ASP (10,3% versus 0% pour PAAS et PSSA, $p < 0,05$). Ce résultat est conforté par le fait que le portage de cet allèle augmente le risque d'anémie hémolytique. L'allèle C2, caractérisé par la transition T1815C à l'origine de la mutation P570S, est associé à la diminution du risque de développer l'ASP (2,6% versus 10,83% pour PAAS et 25,6% pour le PSSA, $p < 0,05$). Le polymorphisme du TfR1 (S142G) n'a pas d'effet sur la pathogenèse de l'ASP. Cette étude est la première qui décrit l'impact du polymorphisme de la transferrine sur la pathogenèse de l'ASP. Des travaux à plus large échelle, dans diverses régions endémiques et sur différentes cohortes, seront essentiels pour élucider le rôle de ce polymorphisme sur la fréquence des ASP chez l'enfant ■

CO-Y 07

EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DE L'ASSOCIATION ARTESUNATE/AMODIAQUINE DFC VERSUS ARTÉMETHER/LUMÉFANTRINE DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME SIMPLE À *PLASMODIUM FALCIPARUM* EN CÔTE D'IVOIRE

A.T. OFFIANAN¹, D. KALP², J.D. YAPI¹, A.W. AHIKPAH¹, O. GOMEZ², O. MAKAILA², L.K. PENAL²

1 - Unité de paludologie, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire

2 - Formation Sanitaire et Urbaine à Base Communautaire d'Anonkoua-Kouté, Abidjan

Courriel : offianan@caramail.com

Depuis avril 2005, le Programme national de lutte contre le paludisme de Côte d'Ivoire (PNLP) recommande l'utilisation de combinaisons thérapeutiques en traitement de première ligne. Pour autant, celles-ci doivent être efficaces, bien tolérées et de coûts abordables. Cette étude est un essai ouvert, comparatif, randomisé à 2 bras, sans insu sur le traitement, testé pour évaluer l'équivalence de deux traitements, artesunate/amodiaquine dose fixe (Amonate[®]) versus artémether/lumefantrine (Coartesiane[®]). Elle s'est déroulée du 17 octobre 2005 au 26 janvier 2006 à la Formation Sanitaire et Urbaine à Base Communautaire d'Anonkoua-Kouté à la périphérie d'Abidjan. Un échantillon de 230 patients remplissant les critères d'inclusion ont bénéficié d'un suivi clinique et parasitologique aux jours 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28 et d'un bilan hématologique et biochimique à J0 et à J7. Des confettis sur papier Whatman pour les marqueurs moléculaires ont été faits à J0, entre J3 et J28 en cas de repositivité de la parasitémie. L'étude a mis en évidence des taux de RCPA de 98,24% et 97,41% respectivement pour l'Amonate[®] et le Coartesiane[®]. Le taux d'échec était de 1,74 avec 0,87 d'ECT et 0,87 d'EPT pour l'Amonate[®] contre 2,59% essentiellement d'ECT pour le Coartesiane[®]. Les résultats de notre étude montrent une équivalence des 2 combinés. L'arsenal thérapeutique du paludisme, relativement réduit, dispose ainsi d'une autre alternative, l'artesunate/amodiaquine DFC ■

CO-Y 08

DEUXIÈME CHANCE POUR LES ANTIPALUDIQUES CLASSIQUES : RÉVERSION DE LEUR RÉSISTANCE PAR DES MOLÉCULES DE SYNTHÈSE

M. HENRY^{1,3}, S. ALIBERT^{2,3}, E. BARET^{1,3}, J. MOSNIER^{1,3}, R. AMALVICT^{1,3}, J. BARBE^{2,3}, C. ROGIER^{2,3}, B. PRADINES^{2,3}

1 - Unité de Recherche en Biologie et Epidémiologie Parasitaires, IMTSSA, Marseille, France

2 - GERCTOP-UMR CNRS 6009, Faculté de Pharmacie, Marseille, France

3 - Institut Fédératif de Recherche 48, Marseille, France

Courriel : maud_henry@yahoo.fr

Le développement et l'expansion de la résistance aux antipaludiques pose un énorme problème sanitaire dans les pays touchés par le paludisme à *Plasmodium falciparum*. La chloroquine, la quinine, l'amodiaquine ou la méfloquine sont devenues inefficaces dans certaines zones géographiques et les résistances sont corrélées à une augmentation de morbidité et de mortalité. Il est urgent de mettre en place de nouveaux traitements capables de contrer ces phénomènes de résistance. Des molécules, telles que le vérapamil, associées à la chloroquine, ont montré une capacité à réverser la chloroquinorésistance. En s'inspirant de ce modèle, nous proposons l'utilisation de molécules modulatrices, en association aux antipaludiques classiques, afin de réverser la résistance à ces derniers. Nous avons testé une dizaine de molécules vis-à-vis de 27 souches de sensibilité différente (sensible ou résistante) afin d'évaluer leur activité de réversion de la résistance à quatre quinoléines : chloroquine, quinine, monodéséthylamodiaquine (métabolite actif de l'amodiaquine) et méfloquine. Certaines de ces molécules sont capables, non seulement de diminuer la concentration qui inhibe 50 % de la croissance parasitaire (CI₅₀) de souches résistantes, mais pour certaines de la diminuer jusqu'à un niveau de CI₅₀ de souches sensibles. Ces résultats prometteurs font de ces molécules modulatrices de bons candidats pour des thérapies associant plusieurs molécules : un antipaludique classique et un réverseur. Des travaux sont en cours pour élucider les bases moléculaires de la résistance aux quinoléines et de la réversion de cette résistance. Des modifications de protéines membranaires de type « multidrug resistance » ou « drug/metabolite transporter » sont corrélées à ces phénomènes. Les réverseurs peuvent être aussi de précieux outils pour déterminer les mécanismes de résistance aux quinoléines et les mécanismes mis en jeu lors de la réversion ■

CO-Y 09

EVALUATION DE L'ACTIVITÉ *IN VITRO* DE TRIOXAQUINES® ET AUTRES ANTIPALUDIQUES SUR LES GAMÉTOCYTES DE *PLASMODIUM FALCIPARUM*

J. LELIÈVRE, F. BENOIT-VICAL, C. DEYMIER, A. BERRY, B. MEUNIER

Laboratoire de chimie de coordination CNRS, Toulouse, France

Courriel : vical@lcc-toulouse.fr

Les deux principales causes de l'actuelle recrudescence du paludisme sont la résistance du moustique aux insecticides et la résistance du parasite aux antipaludiques. Face à cette dramatique situation, la recherche de nouveaux antipaludiques est devenue une priorité. Actuellement, les différents candidats sont essentiellement évalués par rapport à leur activité sur le stade asexué du parasite, pathogène pour l'homme. Or, les formes sexuées du parasite sont responsables de la propagation de la maladie. La capacité d'une molécule à éliminer ou favoriser la phase sexuée est un atout majeur pour son développement comme antipaludique. Nous avons dans cette étude, évalué l'action *in vitro* sur les gamétocytes des molécules actuellement développées par la société Palumed : les trioxaquines®. Elles sont formées d'un motif amino-quinoléine et d'une fonction trioxane qui ont des actions différentes sur les gamétocytes. Nous avons évalué et comparé l'activité gamétocytocide des trioxaquines® (la DU 1302 type trioxane-chloroquine et la DU 2302 type trioxane-primaquine) et d'autres antipaludiques (primaquine, artésunate, chloroquine et atovaquone) sur les formes sexuées jeunes (stade II-III) et âgées (stade IV-V) de *P. falciparum* (souche W2). Nos résultats montrent que les molécules possédant un cycle trioxane sont beaucoup plus actives contre les gamétocytes que les autres. Les trioxaquines® sont donc capables d'agir efficacement aussi bien sur les formes asexuées que sur les gamétocytes, ce qui, outre le bénéfice thérapeutique, leur confère un avantage majeur en matière de santé publique ■