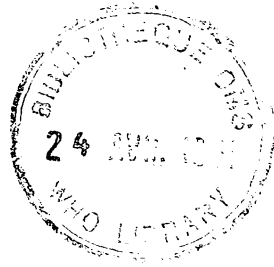


a 61648



WHO/Ma1/260  
26 avril 1960

ORIGINAL : ANGLAIS

CONSEQUENCE D'UN ESSAI PRATIQUE D'AUTO-ADMINISTRATION  
DE PYRIMETHAMINE DANS UNE COLLECTIVITE GHANEENNE :  
APPARITION D'UNE RESISTANCE A P. FALCIPARUM<sup>1</sup>

par

L. J. Charles  
Paludologue, Ministère de la Santé, Ghana

Afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles de l'administration systématique des médicaments antipaludiques disponibles, on procède actuellement à l'essai pratique d'agents chimiothérapeutiques utilisés seuls ou en association, à diverses doses, ainsi que de certaines techniques d'emploi. On trouvera dans le présent rapport le compte rendu préliminaire des résultats d'un essai de ce genre effectué au Ghana.

METHODES

Dans la région voltaïque du Ghana la population de deux petits villages appartenant à la zone du projet pilote d'éradication du paludisme reçut, chaque semaine, de la pyriméthamine à raison de 12,5 mg pour les enfants de moins de trois ans et de 25 mg pour tous les autres groupes d'âge. Cet essai fut mis en train par le Dr I. H. Vincke, paludologue de l'Organisation mondiale de la Santé

---

<sup>1</sup> Le présent rapport préliminaire se fonde sur des observations effectuées en commun par le Service du Paludisme, Ministère de la Santé, et par le personnel du projet pilote antipaludique FISE/OMS dans la région voltaïque du Ghana, sous la direction du Dr I. H. Vincke d'abord puis sous celle du Dr H. van der Kaay.

et chef d'équipe; il avait surtout pour objet d'expérimenter, sur le terrain, l'auto-administration du médicament. La Division de l'Education de masse (Département de la Prévoyance sociale et du Développement communautaire) a prêté son aide et son concours pour procéder à l'établissement préliminaire de listes nominales de la population, pour mener auprès de celle-ci une campagne de propagande et d'éducation, et pour effectuer les premières distributions de comprimés.

Village I. A Akrofu Hewiofwe on a administré des comprimés de pyriméthamine individuellement à chacun des 721 habitants, le 3 novembre 1958 (semaine 0) pendant le déroulement de l'enquête paludométrique préalable au traitement. Après trois administrations hebdomadaires, on demanda à chaque chef de famille de venir au centre de distribution chercher à jour fixe des comprimés en nombre suffisant pour la famille, conformément aux indications d'âge portées sur la fiche de ménage. Pendant trois semaines encore le personnel du projet antipaludique continua d'assumer la responsabilité directe des opérations, puis il chargea de la distribution des comprimés trois équipes, composées de deux bénévoles (un teneur de registre et un distributeur) fournies à cet effet par les trois clans sur lesquels repose l'organisation sociale interne du village. L'essai pratique s'est poursuivi sur cette base entièrement bénévole jusqu'à la semaine 49 (octobre 1959), le personnel officiel se bornant à effectuer régulièrement des visites d'inspection.

A la semaine 9 de l'essai, on trouvait encore des A. gambiae infestés par des sporozoïtes à Akrofu Hewiofwe. On estima qu'il fallait peut-être incriminer, notamment, des infiltrations en provenance d'un village voisin non traité situé à un mille de là, sur une route carrossable de troisième catégorie.

Village II. Ce deuxième village, du nom d'Akrofu Agove, dont la population compte 356 habitants, a donc été soumis au même traitement par la pyriméthamine, à partir du 14 juillet 1959. En vue de la distribution bénévole des comprimés, on appliqua les mêmes mesures qu'au village I.

EVALUATION GENERALE DES RESULTATS

Dans ces deux agglomérations, le tableau du paludisme, avant le traitement, était à peu près celui de l'holo-endémicité, avec prédominance de P. falciparum et assez grande fréquence de P. malariae.

Village I. A la semaine 4, l'indice parasitaire des enfants âgés de 0 à 12 ans au village I avait été ramené de 71,5 % (270 sujets) à 6,6 % (échantillon de 151 sujets), et à la semaine 16, cet indice était tombé à 5,1 % (10 lames positives sur 196 frottis examinés). Un contrôle effectué à la semaine 22 (3 avril 1959) révéla un indice parasitaire de 3,2 % (échantillon de 219 enfants âgés de 0 à 12 ans) (tableau 1). Cependant, trois seulement des sept sujets positifs résidaient en permanence dans le village et, après avoir procédé, deux semaines consécutives, à l'administration de comprimés sous surveillance directe, on réexamina le sang de ces enfants qui furent trouvés indemnes de parasites asexués.

Village II. Dans ce village, l'indice parasitaire avant l'administration (semaine 0) (96 enfants âgés de 0 à 12 ans) était de 59,3 %; il était tombé à 2,0 % à la semaine 6.

Malgré cette réduction du réservoir de parasites, on trouvait encore des A. gambiae porteurs de sporozoïtes au village I huit semaines plus tard, en avril 1959.

On procéda à une enquête de réévaluation dans les deux villages, les 13 et 14 juillet 1959, c'est-à-dire les semaines 37 et 26 pour les villages I et II respectivement. Les résultats hématologiques sont présentés au tableau 2.

Au village I, tous les groupes d'âge ont fourni des frottis de sang parasité; l'indice parasitaire brut était de 18,8 % (68 lames positives sur 362 frottis examinés). La présence de croissants de P. falciparum seulement a été observée sur 12 des 68 lames positives; celle de P. malariae (seul ou en association) sur 16 lames et celle de P. ovale sur une lame. Dans les 39 frottis restants on a observé des formes annulaires de P. falciparum.

Les résultats obtenus au village II étaient analogues : un échantillon de 145 sujets a fourni un indice parasitaire brut de 21,4 %, les porteurs de parasites appartenant tous aux groupes d'âge jeunes.

Afin de faciliter la comparaison, on a porté dans le tableau 1, pour les deux villages, les indices parasitaires correspondant au groupe d'âge de 0 à 12 ans, calculés lors des divers contrôles. Pour ces âges, on a observé l'identité des niveaux de l'infection paludéenne, aux semaines 37 et 26, dans les villages I et II respectivement.

#### ENQUETE SUR LA RESISTANCE DE P. FALCIPARUM

Les résultats ci-dessus ne sont devenus disponibles que 14 jours après l'enquête menée les 13 et 14 juillet mais, le 27 juillet, on a identifié une proportion aussi élevée que possible des personnes qui avaient fourni des frottis de sang positifs. On prépara des gouttes épaisses (jour 0) et l'on fit ingérer aux intéressés la dose adéquate de pyriméthamine, sous la surveillance de personnel subalterne. Le 30 juillet (jour 3) on procéda à un examen de lames de sang aux fins de contrôle. Six écoliers étaient encore porteurs de trophozoïtes de P. falciparum (tableau 3). Chez l'un d'entre eux, on a également observé quelques rares formes non divisées de P. malariae, en voie de dégénérescence, sans pourtant qu'on attache de signification à ce fait. Au jour 7, l'infection à P. falciparum était encore visible chez quatre de ces enfants mais, le traitement du jour 0 n'ayant pas été initialement surveillé par un fonctionnaire qualifié, les quatre intéressés ont reçu de nouveau la dose habituelle de pyriméthamine. Dans trois cas, les infections étaient encore présentes au jour 7+3 mais toutes les formes annulaires de P. falciparum avaient disparu au jour 7+6, c'est-à-dire le sixième jour suivant la deuxième administration de pyriméthamine sous surveillance.

Les enquêtes ci-dessus ont révélé certains faits montrant que les comprimés de pyriméthamine étaient ingérés de façon irrégulière; on en a averti les chefs de village sans prendre d'autres mesures à ce stade. Douze semaines plus tard (semaines 49 et 38 pour les villages I et II respectivement), les 5 et 6 octobre 1959, la

situation fut réévaluée. Tout le personnel disponible s'attaqua à l'examen des lames de sang, si bien qu'on put connaître les résultats parasitologiques initiaux dans les trois jours. Des indices parasitaires bruts de 49 % furent observés dans l'un et l'autre village (tableau 4) alors que, pour le groupe d'âge de 0 à 12 ans, les indices étaient de 62,1 % et 57,8 % respectivement. On avait relevé la présence des trois espèces de parasites du paludisme que l'on rencontre normalement au Ghana. Tous ces résultats étaient fondés sur des examens faits par le personnel qualifié.

Au village II, on s'efforça sans délai de dépister les sujets positifs de tous âges, de leur prélever à nouveau du sang (jour 0) et de leur administrer sous surveillance la dose-type de pyriméthamine. Des examens hématologiques de contrôle furent effectués les jours 3 et 6 après le traitement. Au village I, la même technique fut appliquée, trois jours plus tard, mais seulement aux écoliers.

Les résultats de ces enquêtes sont résumés au tableau 5 qui montre que 52 sujets étaient encore porteurs de trophozoïtes de P. falciparum au jour 6. Vu la durée d'élimination de P. falciparum observée dans d'autres ser par le Service du Paludisme à Bahré après l'administration de doses uniques de 25 mg de pyriméthamine, les chiffres indiqués au tableau 5 sont considérés comme la preuve d'une résistance de P. falciparum à la pyriméthamine dans les deux villages considérés.

#### RESISTANCE CROISSEE A LA LAPUDRINE<sup>1</sup> CHEZ P. FALCIPARUM

Des essais, récemment effectués sur des écoliers ghanéens, ont montré qu'après administration d'une dose unique de 20 mg de Lapudrine (Charles 1959) les formes asexuées de P. falciparum étaient éliminées au jour 2; d'autre part,

---

<sup>1</sup> La Lapudrine N<sub>1</sub> (dichloro-3:4 phényl)N<sub>5</sub>-isopropyl biguanide est un dérivé du proguanil qui agit très efficacement contre P. gallinaceum et P. relictum. Ce médicament a été étudié par D. G. Davey en 1946 (Ann. Trop. med. Parasit., 40, 52 et 453) et essayé en Afrique orientale par Robertson (voir références bibliographiques) qui a trouvé qu'à poids égal la Lapudrine exerce une action plus durable et plus forte que le proguanil. (Note du Secrétariat)

Robertson (1957) a signalé une résistance croisée à la Lapudrine chez les formes exoérythrocytaires jeunes d'une souche malaise de P. falciparum résistante au proguanil; aussi les résultats préliminaires suivants obtenus avec la Lapudrine à Akrofu Hewiofe sont-ils intéressants.

Au village I, huit jours après avoir fait ingérer, sous surveillance, une dose de 25 mg de pyriméthamine à de jeunes sujets porteurs de P. falciparum résistants à ce médicament, on a choisi au hasard 9 de ces enfants. On a prélevé à nouveau un échantillon de sang (jour 0) sur chacun de ceux-ci et on leur a administré 20 mg de Lapudrine par voie buccale. Le tableau 6 présente les résultats des examens de contrôle. A l'exception d'un seul, les enfants étaient tous porteurs de formes annulaires de P. falciparum le jour 3, mais à des densités très réduites en général, et le jour 6 la présence de parasites asexués était encore observée chez 6 d'entre eux.

#### DISCUSSION

Compte tenu de ce qui précède, on a interrompu la distribution de pyriméthamine à Akrofu Hewiofe et Akrofu Agove en octobre 1959 : les observations sur le phénomène de la résistance de P. falciparum à la pyriméthamine se poursuivent dans ces villages.

Il est en tout cas certain que l'essai de prophylaxie antipaludique n'avait pas perdu de sa popularité dans ces deux villages. Les habitants ont continué à venir chercher consciencieusement leur attribution hebdomadaire de médicaments jusqu'à la fin, mais on a la preuve qu'ils n'ont pas tous ingéré leurs comprimés régulièrement. On a observé la présence, non seulement de P. falciparum, mais aussi de P. malariae et de P. ovale. Le caractère irrégulier de l'auto-administration des comprimés a peut-être favorisé l'apparition de la résistance.

Les résultats présentés au tableau 1 donnent à penser que, au moins dans le village I, la population a fidèlement suivi les consignes d'auto-administration des comprimés jusqu'à la semaine 22. Toutefois, même après une période aussi longue et avant l'apparition de la résistance de P. falciparum, on capturait encore, dans

le village, des anophèles vecteurs aux glandes salivaires infectées. On est donc quelque peu fondé à mettre en doute la valeur de traitements s'étendant sur 12 semaines, prévus dans certains programmes de chimiothérapie de masse, dans les conditions qui règnent en Afrique tropicale.

#### RESUME

Dans deux villages de la région voltaïque du Ghana, au cours d'un essai d'auto-administration hebdomadaire, systématique, de pyriméthamine on n'est pas parvenu à maintenir les premiers résultats encourageants enregistrés auparavant.

Une résistance à la pyriméthamine chez P. falciparum était décelable au bout de la 37ème et de la 26ème semaine respectivement dans chaque village. Ce phénomène et une résistance croisée à la Lapudrine furent confirmés 12 semaines plus tard.

#### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Charles, L. J. (1959) Drugs and combinations of drugs in malaria. AFRO/Mal/4/12, document ronéographié
- Robertson, G. I. (1957) Experiments with antimalarials in man. III Experiments with Compound 5943, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg., 51, 457-462

TABLEAU 1. RESULTATS D'ENQUETES PARASITOLOGIQUES PERIODIQUES  
SUR LES ENFANTS DES VILLAGES I ET II AGES DE 0 A 12 ANS,  
AVANT (SEMAINE 0) ET APRES LA MISE EN TRAIN D'UN ESSAI PRATIQUE  
D'AUTO-ADMINISTRATION HEBDOMADAIRE DE PYRIMETHAMINE

	Village I (721 hab.)						Village II (356 hab.)					
	3 novembre 1958			14 janvier 1959			3 novembre 1958			14 janvier 1959		
	S 0	S 4	S 16	S 22	S 37	S 49	S 0	S 6	S 26	S 38		
Nombre d'examens	270	151	196	219	196	203	96	50	105	95		
Nombre de lames positives	193	10	10	7	55	126	57	1	30	55		
Indice parasitaire %	71,4	6,6	5,1	3,2	28,1	62,1	59,3	2,0	28,4	57,8		

TABLEAU 2. RESULTATS D'ENQUETES PARASITOLOGIQUES EFFECTUEES  
RESPECTIVEMENT A LA SEMAINE 37 ET A LA SEMAINE 26, DANS DEUX VILLAGES  
DU GHANA, APRES AUTO-ADMINISTRATION HEBDOMADAIRE DE PYRIMETHAMINE

Age (en années)	Village I : S 37			Village II : S 26		
	Nombre de sujets examinés	Lames positives		Nombre de sujets examinés	Lames positives	
		Nombre	%		Nombre	%
0 < 2	29	5	17	15	4	27
2 < 5	35	10	29	26	7	27
5 < 10	99	28	28	54	17	31
10 < 15	70	16	23	11	2	18
15 < 20	18	3	17	4	1	25
20 +	111	6	5	35	-	-
Total	362	68	19	145	31	21

TABLEAU 3. CONTROLE PARASITOLOGIQUE EFFECTUE AVANT ET APRES  
L'ADMINISTRATION, SOUS SURVEILLANCE, D'UNE DOSE DE PYRIMETHAMINE,  
A 63 VILLAGEOIS PORTEURS DE TROPHOZOITES DE P. FALCIPARUM,  
LES 13 ET 14 JUILLET 1959

Village	Jour 0 27 juillet 1959		Jour 3 30 juillet 1959		Jour 7 6 août 1959	
	Examinés	Positifs	Examinés	Positifs	Examinés	Positifs
Village I	45	26	40	5	5	3
Village II	18	6	17	1	1	1
Total	63	32	57	6	6	4

TABLEAU 4. RESULTATS D'ENQUETES PARASITOLOGIQUES EFFECTUEES  
RESPECTIVEMENT A LA SEMAINE 49 ET A LA SEMAINE 38, DANS DEUX VILLAGES  
DU GHANA, APRES AUTO-ADMINISTRATION HEBDOMADAIRE DE PYRIMETHAMINE

Age (en années)	Village I : S 49			Village II : S 38		
	Nombre de sujets examinés	Lames positives		Nombre de sujets examinés	Lames positives	
		Nombre	%		Nombre	%
0 < 2	24	15	62	9	5	55
2 < 5	32	24	75	27	15	56
5 < 10	96	57	59	46	28	60
10 < 15	47	22	47	14	7	50
15 < 20	9	5	55	4	3	75
20 +	73	15	20	35	8	23
Total	281	138	49	135	66	49

TABLEAU 5. ESSAI DE LA PYRIMETHAMINE EFFECTUE SOUS SURVEILLANCE.  
TROPHOZOITES DE P. FALCIPARUM AUX SEMAINES 49 ET 38 RESPECTIVEMENT,  
DANS DEUX VILLAGES DU GHANA,  
APRES AUTO-ADMINISTRATION HEBDOMADAIRE DE PYRIMETHAMINE

Age (en années)	Nombre de jours écoulés depuis le traitement par la pyriméthamine *				
	Nombre de sujets ** positifs traités	Jour 3		Jour 6	
		Rapport		Rapport	
		positifs	examinés	positifs	examinés
0 < 2	4	4	4	3	4
2 < 5	7	5	7	6	7
5 < 10	59	38	50	37	43
10 < 15	13	6	12	6	12
15 < 20	1	1	1	-	-
20 +	2	1	2	0	2
Total	86	55	76	52	68
Pourcentage de positifs	100,0	72,4		76,5	

\* 0-3 ans, 12,5 mg; plus de 3 ans, 25 mg

\*\* Choisis en raison d'une infection à P.falciparum asexués

TABLEAU 6. RESULTATS MONTRANT QU'UNE DOSE DE 20 MG DE LAPUDRINE, ADMINISTREE SOUS SURVEILLANCE, N'ETAIT PAS PARVENUE A ELIMINER LES TROPHOZOITES DE *P. FALCIPARUM* RESISTANTS A LA PYRIMETHAMINE, A AKROFU HEWIOFWE, REGION VOLTAIQUE DU GHANA

N°	Age (en années)	Numération parasitaire (par mm <sup>3</sup> ) avant et après un traitement par la Lapudrine, sous surveillance					
		Jour 0*		Jour 3		Jour 6	
1	6	F 480	Fg 20	F 20	Fg 20	F 20	Fg 20
2	6	F 560	Fg 20	F 500	Fg 20	F 20	Fg 20
3	8	F 480		F 20		F 20	Fg 20
4	8	F 400		Nég.		Néant	Fg 20
5	8	F 160		F 40	Fg 20	F 20	Fg 20
6	8	F 160		F 20		Néant	Fg 20
7	9	F 1200		F 20		F 20	
8	10	F 160		F 120		Non examiné	
9	10	F 2400		F 400		F 800	
DP		3,55		1,37		1,50	

DP Densité parasitaire

\* Tous ces enfants avaient reçu 25 mg de pyriméthamine 7 jours auparavant.

F Trophozoïtes de *falciparum*

Fg Gamétocytes de *falciparum*