

Du bon usage thérapeutique de la quinine dans l'accès palustre à *P. falciparum* contracté en Afrique.

J. Clain (1), G. Peytavin (2), B. Gachot (3), F. Vachon (3) & J. Le Bras (1) (4)

(1) Service de parasitologie & centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme (CNRCP), Hôpital Bichat - Claude-Bernard, Paris.

(2) Service de pharmacie clinique et des biomatériaux, Hôpital Bichat - Claude-Bernard, Paris.

(3) Service des maladies infectieuses et tropicales & réanimation des maladies infectieuses, Hôpital Bichat - Claude-Bernard, Paris.

(4) Manuscrit n°1785/MDV 8, communication affichée à la 2^e Journée française de médecine des voyages, Institut Pasteur, Paris, 3 mai 1996.

Correspondance et tirés à part : J. Le Bras, Hôpital Claude Bernard, 75018 Paris ; Tel : 01 40 25 78 97 ; Fax : 01 46 27 02 08

Summary: The optimum quinine therapy for acute *P. falciparum* malaria acquired in Africa.

Key-words: *P. falciparum* - Quinine - Pharmacology - Duration of treatment

A review about the use of quinine for uncomplicated *falciparum* malaria contracted in Africa is proposed. The dose of 8 mg/kg of quinine base 3 times a day seems to be admitted by all. On the other way, the duration of treatment fluctuates from 2 to 10 days without evidence of difference in efficacy between 3, 5 and 7 days. The pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of quinine are reviewed and suggest that 3, 5 and 7 days are efficient at least on, respectively, 1, 2 and 3 parasite cycles and suggest that a five day treatment may be curative for all kind of patients infested with a quinine-sensitive strain of *P. falciparum* in Africa.

Résumé :

Une revue de la littérature est proposée au sujet du traitement par la quinine seule de l'accès palustre simple à *P. falciparum* contracté en Afrique. Si la posologie de 8 mg/kg de quinine base trois fois par jour semble consensuelle, la durée de traitement varie de 2 à 10 jours selon les études cliniques sans que soit montrée une différence d'efficacité entre 3, 5 et 7 jours. Les études concernant les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la quinine ont permis de montrer que 3, 5 et 7 jours de quinine agissent au moins sur, respectivement, 1, 2 et 3 cycles parasitaires et que la plupart des jeunes trophozoïtes de *P. falciparum* sont inhibés quand une concentration plasmatique de quinine supérieure à 10 mg/l est maintenue pendant un cycle. Un traitement de cinq jours serait actif sur toutes les catégories de malades infestés par une souche quinine-sensible de *P. falciparum* en Afrique.

Mots-clés : *P. falciparum* - Quinine - Pharmacologie - Durée de traitement

Introduction

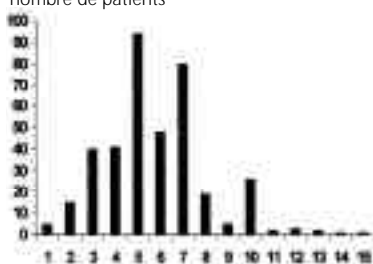
Depuis le début de son utilisation, la quinine reste le médicament majeur du traitement du paludisme malgré le développement des antipaludiques de synthèse. A l'heure actuelle, des échecs thérapeutiques dans un accès palustre à *P. falciparum* ayant reçu un traitement bien conduit (au moins 24 mg/kg/j de quinine base pendant au moins 3 jours) sont exceptionnellement rapportés en Afrique.

Paradoxalement, alors que la dose de 8 mg/kg trois fois par jour est communément admise, la durée de traitement n'est toujours pas consensuelle car elle repose sur des expériences cliniques très diverses et des éléments de biologie parasitaire et de pharmacologie incomplètement élucidés. Il est retrouvé ainsi dans la littérature des durées de traitement variant de 2 à 10 jours selon les régions et les types de patients (13).

Figure 1.

Durées de traitement par la quinine en monothérapie dans 282 cas de paludisme à *P. falciparum* importés en France entre 1985 et 1995.

nombre de patients



durée de traitement en jours

Dans le paludisme à *P. falciparum* importé en France, la médiane de durée de traitement par la quinine en 1985-95 (monothérapie) est entre 5 et 6 jours (C.N.R.C.P., données non publiées, fig. 1).

Nous nous proposons de tenter de définir, par la revue de la littérature,

la durée minimum de traitement garantissant l'absence de rechute dans le cas du paludisme importé d'Afrique en France.

Matériel et méthodes

Les études retenues concernent d'une part les cas de traitement, par la quinine en monothérapie, d'accès palustres simples à *P. falciparum* contractés et traités en Afrique (pas d'étude clinique en France comparant les durées de traitement), et d'autre part les études récentes sur la tolérance et la pharmacologie de la quinine.

Résultats et discussion

Les études cliniques ont une portée généralement limitée par le faible nombre de patients réellement évaluables (test *in vitro*, monothérapie, posologie connue, administration supervisée si orale, efficacité contrôlée à 28 jours). Souvent, la négativation de la parasitémie périphérique et la disparition des signes cliniques sont seules considérées, or ce ne sont pas de véritables témoins de la disparition totale des parasites chez le malade.

Sur le plan pharmacologique, la concentration de quinine à la cible (vacuole digestive du parasite intra-érythrocytaire) n'est pas mesurable ; pas plus que ne l'est la charge parasitaire (trophozoïtes âgés et schizontes séquestrés dans les veinules, parasitémies infra-décelables et infra-cliniques). L'appréciation de la viabilité des parasites (formation des schizontes *ex vivo*), critère objectif de l'action schizonticide, est délicate et rarement étudiée (6, 12).

Tableau I.
Etudes cliniques du traitement par la quinine du paludisme à *P. falciparum* en Afrique.

étude	sujets âges	dose/prise n (mg/kg/8h)	durée trait ^t	quininémie résid ^a , mM	suivi (jours)	rechutes ou réinfestations	in vitro n S/n R ^b	
Cameroun ⁷	< 18	33	5,2	3j	8,5±2,6	14	7 (21 %)	21/0
Sénégal ¹⁵	< 10	185	5,3	7j	NE	28	79 (47 %)	NE
	< 10	277	5,3	3j	NE	28	117 (48 %)	NE
Libéria ²	< 12	15	8 ^c	1j	8,4±2,2	14 et 28	10 et 12 (80 %)	50/0
	< 12	14	8 ^c	2j		14 et 28	0 et 11 (79 %)	
	< 12	15	8 ^c	4j		14 et 28	0 et 10 (67 %)	
	< 12	15	8 ^c	7j		14 et 28	0 et 9 (60 %)	
Madagascar ⁴	> 9	35	6,2	3j	22,9±11,5 ^e	7	0	14/0
Cameroun ¹⁴	>15	22	8	3j	NE	28	4 (18 %)	6/1
Cameroun ¹⁰	>15	10	16 ^d	3j	38,1 ^e	7	0	NE
	>15	10	8 ^c	3j	36,3 ^e	7	0	NE

^a avant la dernière prise ; ^b S=sensible, R=résistant ; ^cchaque 12h ; ^dvoie intra-veineuse, paludisme grave ; ^eavant la 6ème prise. 1 mg/l = 3,1 mM.

Arguments cliniques.

La dose de 8 mg de quinine (exprimée en base) par kg de poids trois fois par jour est la plus fréquemment retrouvée dans la littérature, quelle que soit la voie d'administration (orale et IV), et sera considérée comme dose standard ^a. Certains auteurs proposent en outre l'administration d'une dose de charge pour atteindre plus rapidement une concentration plasmatique efficace devant des signes de gravité (19), cependant que d'autres mettent en garde contre le risque de cardiotoxicité de la quinine chez le jeune enfant ou la personne âgée, considérant l'index thérapeutique étroit de la quinine (3, 17). L'incidence de cet effet indésirable serait rare dans les études réalisées en zone d'endémie (1, 11).

Les principales études cliniques africaines avec une prise contrôlée sont résumées dans le tableau I. Dans l'étude de JAMBOU (7), chez 33 sujets camerounais (âgés de 3 mois à 18 ans), hospitalisés pour un accès simple à *P. falciparum*, traités *per os* pendant trois jours à dose standard, il n'a pas été mis en évidence de rechutes au 7ème jour. Au Sénégal, le traitement *per os* de l'accès simple à *P. falciparum* chez 72 enfants de moins de 10 ans par 8 mg/kg toutes les 8h de Quinimax[®], (soit 5,2 mg/kg/8h de base) pendant 7 jours (185 accès) ou 3 jours (277 accès) entraîne une fréquence similaire de rechutes ou réinfestations ^b (15). Au Libéria, 44 enfants (âgés de 1 à 12 ans) ont été traités pour accès palustre simple à *P. falciparum* pendant 2, 4 ou 7 jours par la quinine orale (8 mg/kg chaque 12h) et il n'a pas été mis en évidence de rechutes avant le 14ème jour (2). A Madagascar, chez 35 patients de plus de 9 ans traités pour un accès simple par le Quinimax[®], *per os* (6,2 mg/kg/8h de base) pendant 3 jours, il n'a pas été mis en évidence de rechutes au 7ème jour (4). Au Cameroun, seuls 4 sujets sur 42 ont eu une rechute ou une réinfestation entre J14 et J23 après 3 jours de traitement par Quinimax[®], à la dose standard par voie orale (14) ou IV (10).

Ainsi, il n'est pas observé de différence d'efficacité selon des durées de traitement variant de 2 à 7 jours, malgré un sous dosage dans 3 de ces 6 études. L'interprétation en terme d'efficacité est délicate dans la mesure où il est impossible de faire la distinction entre rechute et réinfestation. Ces études, comme d'autres non citées, portent généralement sur des séries limitées et sur des régimes et des sujets différents (enfants, adultes, symptômes, immunité).

Arguments pharmacologiques

Pharmacocinétique

Selon KRISHNA et WHITE, la concentration plasmatique de quinine doit être maintenue entre 10 et 20 mg/l pour obtenir une action thérapeutique optimale (pas d'efficacité en dessous de

5 mg/l) (8). Cette proposition, valable pour les cas de paludisme contractés en Asie et sans doute en Amérique du Sud, pourrait être modulée pour une infestation en Afrique, où *P. falciparum* est généralement plus sensible *in vitro* à la quinine (9). L'utilisation d'une dose de charge permet d'obtenir cette concentration au t_{max} (temps pour atteindre le pic plasmatique - C_{max} - après la première administration) qui n'est jamais supérieur à 6 heures. Sans dose de charge, cette concentration n'est atteinte que 12 à 24 h après le début du traitement (10, 19). Les paramètres pharmacocinétiques de la quinine font l'objet de grandes variations inter-individuelles (8). La demi-vie d'élimination (t_{1/2}) varie considérablement avec l'âge (enfant : 6-8 h, adulte : 10-12 h, personne âgée : 19 h). Par ailleurs, la sévérité de l'infection prolonge la t_{1/2} de la quinine dont la concentration plasmatique totale peut augmenter de 50 % par rapport à un sujet sain.

La fraction libre de la quinine est de 10 à 15 % chez le sujet sain. La quinine se lie à l'albumine, à certaines lipoprotéines et principalement à l'alpha 1 glycoprotéine acide (AAG). La concentration plasmatique de l'AAG varie selon l'origine ethnique du malade, et elle augmente avec la gravité de la maladie (18). Ainsi, la fraction libre de quinine est réduite de 25 à 30 % dans l'accès simple et de 40 % dans l'accès grave, ce qui a pour conséquence de diminuer le volume de distribution ; par contre, l'acidose augmenterait la fraction libre (20). La quinine libre et l'AAG sont cependant trop rarement dosées dans les études publiées pour que leur implication clinique soit précisée.

Pharmacodynamie

La quinine ne peut pas être considérée comme un schizonticide vrai. Plus précisément, dans le cycle intra-érythrocytaire de *P. falciparum* (48 heures), elle est active *in vitro* de la 12ème heure (stade anneau épaissi) à la 30ème heure (stade trophozoïte jeune). A l'inverse, les stades trophozoïte âgé, schizonte et anneau mince sont résistants à la quinine (16). Ainsi, pendant les 12 à 24 premières heures d'un traitement à dose standard par la quinine IV, il n'y a pas de réduction franche de la viabilité *ex vivo* des stades annulaires circulants (6, tableau II), même parfois quand une dose de charge a été utilisée (12). Ce phénomène, accompagné parfois d'une élévation transitoire de la parasitémie, peut être expliqué par le passage dans la circulation périphérique de formes annulaires minces issues de la division des stades matures séquestrés dans la microcirculation profonde (5), tous deux étant insensibles à la quinine. La concentration thérapeutique optimale peut être obtenue au plus tard, soit au t_{max} (valeur limite : 6 heures) dans le cas de l'utilisation d'une dose de charge, soit 24 h après le début du traitement dans le cas de la posologie standard. D'autre part, l'asynchronisme des cycles parasitaires, de règle au début de la maladie, permet la situation extrême suivante, concernant quelques parasites : le moment où la concentration thérapeutique optimale est atteinte correspond au moment où un parasite se transforme en trophozoïte âgé, stade résistant à la quinine. Le mérozoïte infestant immédiatement une nouvelle hématie à sa libération, 30 heures est le délai pour que ce trophozoïte âgé devienne un anneau épaissi chimiosensible. Alors, 3, 5 et 7 jours de traitement sont actifs sur, respectivement,

Tableau II.
Viabilité parasitaire et quininémie dans trois cas de paludisme à *P. falciparum*.

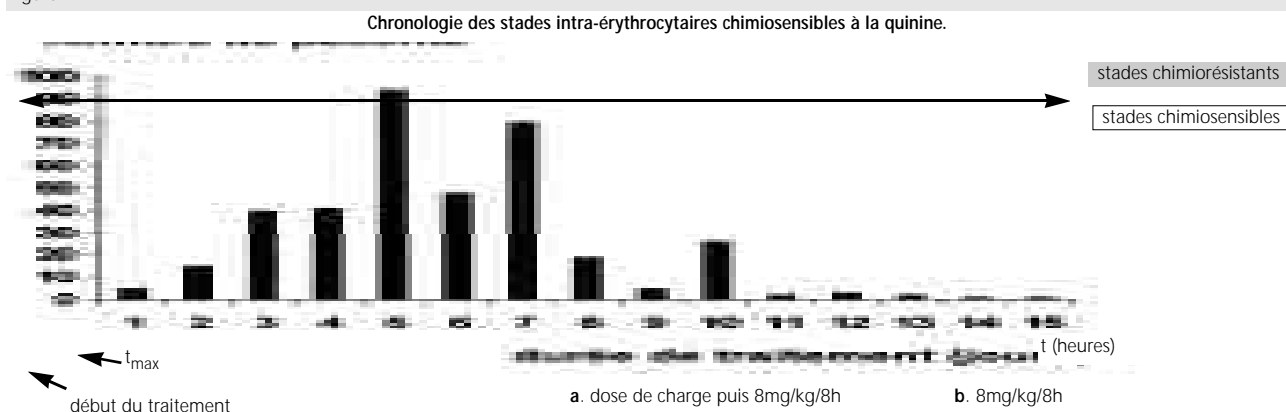
sujet	dose initiale de quinine h0-h8	quininémie (mg/l)		
		h12	viabilité (%) [*] h12-15	h24
WRT	16 mg / kg	10,7	9,3	20
KNT	8 mg / kg	7,1	72	25
SNC	8 mg / kg	6,2	257	115

* % d'incorporation de 3H-hypoxanthine en 42h *in vitro* par rapport à la valeur avant traitement (100 %)

^a Certaines études réalisées par des auteurs anglo-saxons ne disposant que du chlorhydrate de quinine (82 % de base) proposent 10 mg/kg sans préciser s'il s'agit du poids de sel de quinine ou de quinine base.

^b Le profil génotypique lors de l'accès suivant est généralement différent dans 10 cas étudiés.

Figure 2.



Note : compte tenu de la pharmacocinétique, 3, 5, 7 jours de traitement sont actifs sur, respectivement, 1, 2, 3 cycles parasitaires.

1, 2 et 3 cycles érythrocytaires (figure 2). Compte tenu des variations pharmacocinétiques interindividuelles et de la $t_{1/2}$ courte de la quinine, l'activité de celle-ci sur un cycle supplémentaire après l'arrêt du traitement semble aléatoire. Par ailleurs, la reprise d'une chimioprophylaxie, après un traitement terminé moins de quatre semaines après un retour de zone à risque, dans l'hypothèse qu'un second accès serait en incubation pendant le traitement du premier, est désormais délaissée. En effet, cet événement est peu probable et la prophylaxie risque de compliquer le diagnostic d'une rechute vraie.

Conclusion

Si une concentration inhibitrice est atteinte dans les délais indiqués (respectivement 6 h et 24 h après le début du traitement, par voie IV avec dose de charge et *per os*), 3 jours de traitement semblent suffisants pour assurer l'inhibition de tous les parasites, quel que soit leur stade. Ceci suppose que la quinine produise son effet pendant un cycle érythrocytaire complet et en l'absence de résistance. Mais les études comparant les durées de traitement (qui ne mettent pas en évidence de différences d'efficacité entre 3, 5 et 7 jours) concernent des sujets pour la plupart au moins partiellement prémunis. Par ailleurs, ces études sont réalisées en zone d'endémie et ne font pas objectivement la distinction entre rechutes tardives et réinfestations. Par conséquent, 3 jours de traitement d'un sujet non immun ne garantissent pas l'absence de rechutes et 5 jours de traitement semblent indiqués.

Références bibliographiques

- BETHEL DB, PHUONG PT, PHUONG CXT, NOSTEN F, WALLER D *et al.* - Electrocardiographic monitoring in severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1996, **90**, 266-269.
- BJÖRKMAN A, WILLCOX M, MARBIAH M & PAYNE D - Susceptibility of *Plasmodium falciparum* to different doses of quinine *in vivo* and to quinine and quinidine *in vitro* in relation to chloroquine in Liberia. *Bull Org mond santé*, 1991, **69**, 459-465.
- BONINGTON A, DAVIDSON RN, WINSTANLEY PA & PASVOL G Fatal quinine cardiotoxicity in the treatment of *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1996, **90**, 305-307.
- DELORON P, LEPERS JP, VERDIER F, CHOUGNET C, RAMANAMIRJA JA *et al.* - Efficacy of a three day oral regimen of a quinine-quinidine-cinchonine association (Quinimax®) for treatment of *falciparum* malaria in Madagascar. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1989, **83**, 751-754.
- GACHOT B, HOUZE S, LE BRAS J, CHARMOT G, BÉDOS JP & VACHON F - Possible prognostic significance of a brief rise in

parasitaemia following quinine treatment of severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1996, **90**, 388-390.

- GACHOT B, RAMILIARISOA O, PEYTAVIN G, LE BRAS J, FARINOTTI R & VACHON F - Elevation of parasite viability during treatment of severe *falciparum* malaria : preliminary results. Abs. 8th european congress of intensive care medicine. Athens, october 18-22, 1995.
- JAMBOU R, ABISSEGUE B, GELAS H, GHIPPONI PM, FARINOTTI R *et al.* - L'accès palustre simple en zone de haut niveau de résistance à la chloroquine. I.-Evaluation d'un traitement court par la quinine. *Bull Soc Path Ex*, 1990, **83**, 46-52.
- KRISHNA S & WHITE NJ - Pharmacokinetics of antimalarials. *Clin Pharmacokinet*, 1996, **30**, 263-299.
- LE BRAS J - La situation des chimiorésistances du paludisme en Afrique. *Méd Trop*, 1995, **55**, 9S-13S.
- LOUIS FJ, FARGIER JJ, MAUBERT B, LOUIS JP, HOUNSINOUC *et al.* - Accès palustre grave de l'adulte au Cameroun : comparaison de deux protocoles thérapeutiques utilisant la quinine par voie parentérale. *Ann Soc belge Méd trop*, 1992, **72**, 179-188.
- MEHTA SR, LAZAR AI & KASTHURI AS - Experience on loading dose-quinine therapy in cerebral malaria. *J Assoc Physicians India*, 1994, **42**, 376-378.
- MURPHY S, WATKINS WM, BRAY PG, LOWE B, WINSTANLEY PA *et al.* - Parasite viability during treatment of severe *falciparum* malaria : differential effects of artemether and quinine. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **53**, 303-305.
- OMS - Practical Chemotherapy of Malaria. *Sér. rapp.techn. OMS*, 1990, **805**.
- RINGWALD P, LOUIS FJ, BICKI J, RINGWALD C, DABAN A & RAVINET L - Efficacy and tolerance in adults of a short (3 days) course of quinine for uncomplicated *falciparum* malaria. *Ann Soc belge Méd Trop*, 1995, **75**, 141-143.
- ROGIER C, BRAU R, TALL A, CISSE B & TRAPE JF - Reducing the oral quinine-quinidine-cinchonin (Quinimax®) treatment of uncomplicated malaria to three days does not increase the recurrence of attacks among children living in a highly endemic area of Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1996, **90**, 175-178.
- TER KUILE F, WHITE NJ, HOLLOWAY P, PASVOL G & KRISHNA S - *Plasmodium falciparum* : *In vitro* studies of the pharmacodynamic properties of drugs used for the treatment of severe malaria. *Exp Parasitol*, 1993, **76**, 85-95.
- VAN HENS BROEK MB, KWIATKOWSKI D, VAN DEN BERG B, HOEK FJ, VAN BOXTEL J & KAGER PA - Quinine pharmacokinetics in young children with severe malaria. *Am J Trop Med Hyg*, 1996, **54**, 237-242.
- WANWIMOLRUK S & DENTON JR - Plasma protein binding of quinine : Binding to human serum albumin, alpha 1-acid glycoprotein and plasma from patients with malaria. *J Pharm Pharmacol*, 1992, **44**, 806-811.
- WHITE N *et al.* - Quinine loading dose in cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg*, 1983, **32**, 1-5.
- WINSTANLEY P, NEWTON C, WATKINS W, MBERU E, WARD S *et al.* - Towards optimal regimens of parenteral quinine for young African children with cerebral malaria: the importance of unbound quinine concentration. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1993, **87**, 201-206.