

Niveau de chloroquinorésistance inchangée (Plasmodium falciparum) de 1986 à 1996 chez les enfants semi-immuns à Brazzaville (Congo).

B. Carme (1), M. Ndounga M (2), A. M. Kissila (1), G. Samba (3) & N. Baya Tsika (3) (4)

(1) UFR de médecine et CHU des Antilles-Guyane, Campus Saint Denis, BP 718,97336 Cayenne

(2) Direction générale de la Recherche scientifique et technique du Congo, Brazzaville.

(3) Direction de la lutte contre la maladie (PNLCP), Brazzaville, Congo.

(4) Communication MR1996/109 présentée au congrès SPÉde novembre 1996 à l'Île Maurice. Article accepté le 18 juillet 1997.

Summary: No Variation with Regard to Plasmodium falciparum Chloroquino-Resistance in Brazzavillian Semi-Immune School Children between 1986 And 1996 (Congo).

A simplified Plasmodium falciparum in vivo test was carried out in Brazzaville (Congo) in April 1996. Chloroquine was prescribed at 25 mg/kg for 3 days in asymptomatic Brazzavillian school children who presented parasitemia > 800 P. falciparum trophozoites and lived in a highly endemic district. A massive decrease of parasitemia was observed on day 2. The percentage of resistance (presence of P. falciparum trophozoite on day 7 in a thick blood film) was 43.5, 28 and 21 respectively (IC: 95%: 29-57, 15-41 & 10-34) at the threshold of 6, 50 and 100 parasites/µl. In positive children on day 7 the reduction of parasitemia was > 95% and no case of R3 resistance was detected. A comparison with previous studies carried out in 1985, 1986, 1990 and 1993 in the same school using the same methodology proves the long-lasting stabilization of chloroquino-resistance for this semi-immune indigenous population.

Résumé :

Dans le cadre du suivi de la chimiorésistance de Plasmodium falciparum (Pf) au Congo, une enquête in vivo concernant la chloroquine a été menée en avril 1996 à Brazzaville. La prise de 25mg/kg de chloroquine répartie sur 3 jours entraîne une réduction massive et rapide de la parasitémie chez des écoliers asymptomatiques vivant dans un quartier fortement endémique. Le pourcentage de positifs à J7 est respectivement de 43,5, 28 et 21 % (IC: 95 %: 29-57, 15-41 et 10-34) pour des seuils de détection de 6, 50 et 100 Pf par µl. La réduction parasitaire chez ces enfants positifs à J7 est en moyenne supérieure à 95 %. On ne relève aucun cas de résistance de type R3. La comparaison avec les études menées en 1985, 1986, 1990, 1993, selon une méthodologie identique et une population comparable, confirme la stabilité de la chloroquino-résistance à Brazzaville depuis 10 ans pour la population autochtone semi-immune.

Key-words: Malaria -

Plasmodium falciparum -

Chemoresistance -

Chloroquine - School child -

Brazzaville - Congo

Mots-clés : Paludisme -

Plasmodium falciparum -

Chimiorésistance -

Chloroquine - Écolier -

Brazzaville - Congo

Introduction

La surveillance de la chimiorésistance au Congo est effective depuis 1985 (2) et se poursuit régulièrement depuis, malgré les difficultés liées aux problèmes socio-économiques que traverse le pays depuis le début des années 90. Plus accessible techniquement et financièrement, le test *in vivo* simplifié sur 7 jours constitue le principal moyen pour évaluer l'efficacité des amino-4-quinoléines (A4Q). Une nouvelle enquête de ce type a été menée, chez des écoliers asymptomatiques d'un quartier fortement endémique de Brazzaville, en avril 1996, pour la chloroquine (CQ), dans les mêmes conditions qu'au cours des études précédentes.

Patients, matériel et méthodes

Après accord des autorités congolaises concernées (ministères de la santé et de l'éducation nationale) et consentement parental, l'étude a été réalisée à l'école de Ngaliéma, quartier M'Filou, en avril 1996 (fin de la période des pluies).

L'enquête a concerné 370 enfants âgés de 6 à 9 ans. Comme pour les enquêtes antérieures, la CQ administrée à la posologie de 25 mg/kg répartis sur 3 jours (J0 et J1 : 10 mg/kg, J2 : 5 mg/kg) a été directement fournie par le laboratoire Rhône-Poulenc, après vérification de la conformité des comprimés de Nivaquine® 100 mg devant être utilisés.

Les critères d'inclusion dans l'étude sont :

- à J0 : présence en classe, parasitémie > 800 formes asexuées de *Plasmodium falciparum* (Pf) / µl sans association avec une autre espèce plasmodiale,

- à J2 : présence d'A4Q dans les urines selon le test de DILL GLAXKO,

- cure complète de CQ et contrôles de la parasitémie, avec évaluation quantitative à J2 et à J7.

Les enfants présentant une parasitémie au 7ème jour ont eu un traitement complémentaire par l'association pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar®).

Les charges parasitaires sont présentées sous forme de moyenne arithmétique, de moyenne géométrique ou de WILLIAM en cas de valeur égale à zéro. Les comparaisons utilisent le test T de STUDENT, l'analyse de la variance et, pour les pourcentages, le test de CHI² de YATES.

Résultats

L'indice plasmodique pour *Pf*, avec un seuil de détection de 100 par μl de sang, est de 44,5 % pour l'ensemble des enfants prélevés. Parmi ceux qui ont été retenus pour le test *in vivo*, 7 avaient une température axillaire $> 37^{\circ}\text{C}$ (12,3 %) ; un seul était franchement fébrile (1,8 %). A noter que le pourcentage est le même dans la population d'enfants non retenus (parasitémie ≥ 800 *Pf* par μl) : 10,5 % d'enfants subfébriles. Sur les 57 tests qui ont été initiés, 46 tests sont exploitables (81 %). Les données concernant les 11 enfants pour lesquels le test n'a pu être interprété ne présentent aucune particularité. Aucun n'était fébrile à J0.

Le pourcentage de résistance (parasitémie positive à J7) varie selon le seuil de dépistage retenu : il est respectivement de 43,5 % (IC 95 % : 29-57), de 28 % (IC : 15-41) et 21 % (IC : 10-34) pour des seuils de 6, 50 et 100 *Pf*/ μl .

Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau I.

Tableau I.

Test <i>in vivo</i> chloroquine 25 mg/kg sur 3 jours (écoliers de Brazzaville - avril 1996). Parasitémie à <i>P.falciparum</i> .			
	jours (début du traitement :J0)		
	J0	J2	J7
effectifs	46	44	46
moyenne arithmétique (<i>Pf</i> / μl)	10 456	7,6	204
intervalle de confiance	5590-15 322	1,8-13,4	40-369
écart type	16 837	19,7	569
moyenne géométrique	4 159		
moyenne de WILLIAM		1,7	7,2
nombre sujets positifs	46	16	20
% de résistance et IC 95 % * (seuil de 6 <i>Pf</i> / μl)			43% (29-57)
	pour les sujets positifs		
moyenne arithmétique	10 456	21	470
intervalle de confiance	5590-15 322	7,3-35	125-815
écart type	16 837	28	787
moyenne géométrique	4 159	14	123

Pf = *Plasmodium falciparum*,

* Les % seraient de 28 et 21 avec des seuils de dépistage à J7 de 50 et 100 *Pf* / μl . (IC respectifs : 15-41 et 10-34)

A J2, soit 48 heures après la première prise, sur 44 enfants contrôlés, 28 sont négatifs (< 6 *Pf* par μl) soit 64 %. La charge parasitaire est très faible pour les 16 enfants parasitémiques. A J7, le nombre d'enfant positifs est plus élevé, mais les parasitémies sont également très réduites, sauf dans 2 cas. Aucun enfant n'était fébrile à J7. Aucune résistance de type R3 ne peut être évoquée.

Pour les 20 enfants positifs à J7, la réduction a été en moyenne de plus de 95 %.

Discussion

Ces résultats démontrent un niveau modéré de résistance à la chloroquine, en 1996, chez les écoliers du quartier M'filou de Brazzaville. Si le pourcentage de sujets toujours parasitémiques à J7, critère de résistance de l'O. M. S., est relativement élevé, les charges parasitaires sont faibles. L'importance de la chute de la parasitémie à J2 témoigne d'une bonne efficacité.

Une faible charge parasitaire une semaine après le traitement, au sein d'une population d'enfants semi-immuns asymptomatiques vivant dans une région de forte transmission, ne constitue pas un critère inquiétant de chimiorésistance. D'autant plus qu'il peut s'agir d'une récurrence (nouvelle souche plasmodiale circulante) et non d'une rechute vraie (souche initiale persistante).

La comparaison avec les études précédentes (1, 4, 5), toujours réalisées selon une méthodologie identique chez des enfants de même âge et de la même école, illustre la stabilité de la CQ-résistance à Brazzaville depuis 1985-1986, époque à laquelle le phénomène a été décrit pour la première fois localement (tableau II).

Tableau II.

mois	Niveau de chloroquine-résistance <i>in vivo</i> chez des écoliers de Brazzaville (Congo). Évolution 1985 - 1996				
	1985 octobre	1986 novembre	1990 février	1993 février	1996 avril
effectifs	10	31	36	65	46
référence n°	1	2	3	5	
% résistance					
- seuil* 6 <i>Pf</i> / μl (IC 95 %)	40 (12-74)	39 (21-56)	34 (19-49)		43,5 (29-57)
- seuil 50 <i>Pf</i> / μl		23 (9-42)	11 (2-25)		28 (15-41)
- seuil 100 <i>Pf</i> / μl				21,5 (12-31)	21 (10-34)

* seuil de dépistage à J7;

Pf = *Plasmodium falciparum*

Le suivi de la CQ-résistance au Congo a permis d'évoquer, dès 1990, un phénomène de stabilisation (3) contrastant avec les nombreuses publications alarmistes des années précédentes. Depuis, cette notion s'est confirmée dans plusieurs autres pays d'Afrique noire ayant pourtant des profils épidémiologiques différents : RCA (6), Cameroun (8), Burkina Faso (10), Côte d'Ivoire (9), Madagascar, région des Plateaux (11). Evoquée tout d'abord au Vietnam au début des années 80 (7), la diminution de la pression médicamenteuse, liée à une plus faible et/ou meilleure utilisation des amino-4-quinoléines, constitue l'argument le plus souvent avancé pour rendre compte de cette évolution. Toutefois, cette hypothèse ne s'appuie que rarement sur des données objectives.

Conclusion

Plus de 10 ans après la généralisation de la CQR résistance en Afrique centrale, nous considérons que la chloroquine peut toujours être recommandée en tant que traitement de première intention des accès palustres simples de la population congolaise semi-immune. Bien que concernant avant tout des enfants pour la plupart asymptomatiques, la surveillance régulière du niveau de chimiosensibilité *in vivo* en milieu scolaire brazzavillois permet de recommander cette attitude conservatrice. Cela est d'autant plus important que le pouvoir d'achat des populations les plus concernées est peu compatible avec l'utilisation en première intention des thérapeutiques de substitution.

Références bibliographiques

- CARME B, BENTHEIN F, MOUDZEO H, MBITSI A & MADZOU G - Chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* au Congo. 1- Etude *in vivo* après 10 et 25 mg/kg de chloroquine (235 tests). *Bull Soc Path Ex*, 1986, **79**, 490-502.
- CARME B, MOUDZEO H, MBITSI A *et al.* - La résistance médicamenteuse de *P. falciparum* au Congo. Bilan des enquêtes réalisées de 1985 à 1989. *Bull Soc Path Ex*, 1990, **83**, 228-241.
- CARME B, MOUDZEO H, MBITSI A, NDOUNGA M & SAMBA G - Stabilization of drug resistance (chloroquine and amodiaquine) of *Plasmodium falciparum* in semi-immune populations in the Congo. *J Infect Dis*, 1991, **164**, 437-438.
- CARME B, SATHOUNKASI C, MBITSI A *et al.* - Efficacité comparée de la chloroquine et de l'amodiaquine (25 et 35 mg/kg) chez des écoliers porteurs de *P. falciparum* (Brazzaville - Mars 1990). *Bull Soc Path Ex*, 1990, **80**, 77-79.

5. CHANDENIER J, NDOUNGA M, CARME B *et al.*- Chimiosensibilité *in vivo* et *in vitro* de *P. falciparum* à Brazzaville (Congo). *Cahiers Santé*, 1995, **5**, 25-29
6. DELMONT J, TESTA J, COURTOIS P, CAPDEVIELLE H, LE TIEN C & ROUNGOU JB - Persistence of low levels of *Plasmodium falciparum* resistance of chloroquine in the autochthonous population in central African Republic. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, 1992, **36**, 362-367.
7. JACQUIER P, DRUILHE P, FELIX H, DIQUET B & DJIBO L - Is *Plasmodium falciparum* resistance to chloroquine reversible in absence of drug pressure? *Lancet*, 1985, **324**, 270-271.
8. LOUIS JP, LOUIS FJ, TREBUCQ A *et al.*- Chemoresistance of *Plasmodium falciparum* in Central Africa. *Lancet*, 1992, **340**, 610-611.
9. PENALI L, KONE M, KOMENNAN A & COULIBALY L - Baisse du niveau de la chloroquino-résistance de *Plasmodium falciparum* dans la région d'Abidjan (Côte d'Ivoire). *Méd Trop*, 1993, **53**, 191-194.

10. PIETRA V, LAMIZANA L, DEL NORO L & ROTIGLIANO G - *In vivo* chemosensitivity of *Plasmodium falciparum* to chloroquine in Burkina Faso: development of resistance 1988-1990. *Parasitologia*, 1992, **34**, 131-134.
11. RINGWALD P, RABARISON P, AHARIMALALA R *et al.*- Stabilité de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine en 1990 et 1991 à Ankazobe, village des hauts plateaux malgaches. *Bull Soc Path Ex*, 1992, **85**, 219-222.

Commentaires en séance (congrès SPE nov 1996)

Intervention de M. Le Bras :

Vos recommandations d'utilisation de la chloroquine ne s'adressent bien qu'à des sujets semi-immuns ? Cette précision paraît en effet nécessaire dans la mesure où la conduite chez les sujets non-immuns serait tout à fait différente.