

PARASITOLOGIE

Hétérogénéité du paludisme chloroquinorésistant au Sénégal.

O. Gaye (1), M. Soumaré (2), B. Sambou (3), O. Faye (1), Y. Dieng (1), M. Diouf (1), I. B. Bah (1), T. Dieng (1), O. N'dir (1) & S. Diallo (1)

(1) Service de parasitologie, Faculté de médecine, UCAD, Dakar, Sénégal. Tél. 221 825 19 98, Fax 221 825 3668. E-mail ogaye@ucad.refer.sn

(2) Service des maladies infectieuses, UCAD, Dakar, Sénégal.

(3) Programme national de lutte contre le paludisme, Dakar, Sénégal.

Manuscrit n° 1987. "Parasitologie". Reçu le 3 août 1998. Accepté le 7 mai 1999.

Summary: Heterogeneity of Chloroquinorésistant Malaria in Senegal.

In order to evaluate the in vivo efficacy of chloroquine in the treatment of P. falciparum malaria, studies have been carried out in Richard-Toll, Fatick and Tambacounda, 3 areas where dynamics of transmission, population movements, as well as prophylactic and curative practices are different. Failure rates in treatment were 13% in site 1 (Richard-Toll) where medical pressure and population movements are high. In sites 2 and 3 (Fatick and Tambacounda), the failure rate was 3%. Even if medical pressure is lower in the latter site (Tambacounda), the higher transmission could be a factor in the spreading of resistance.

A surveillance system and better use of chloroquine must be undertaken.

Résumé :

Des études d'efficacité de la chloroquine in vivo chez des patients atteints de paludisme simple à Plasmodium falciparum ont été menées au Sénégal à Richard-Toll, Fatick et Tambacounda, trois sites où la dynamique de la transmission, les habitudes des populations en matière de prophylaxie et de traitement et les mouvements de populations sont différents.

Les taux d'échecs étaient de 13 % au niveau du site 1 (Richard-Toll) où la pression médicamenteuse est forte et les mouvements de populations importants. Au niveau des sites 2 et 3, ce taux était de 3 %. Même si dans le dernier site (Tambacounda), la pression médicamenteuse semble moins importante, la plus forte transmission qui y est notée peut constituer un facteur de diffusion de souches résistantes.

Des mesures de surveillance avec une utilisation plus judicieuse de la chloroquine doivent être instituées.

Key-words: Plasmodium falciparum - Chloroquine - Resistance - Prophylaxis - Transmission - Senegal - Sub-Saharan Africa

Mots-clés : Plasmodium falciparum - Chloroquine - Résistance - Prophylaxie - Transmission - Sénégal - Afrique subsaharienne

Introduction

Au Sénégal, la prise en charge correcte des cas de paludisme repose sur l'utilisation de médicaments antipaludiques efficaces. La chloroquine est la molécule de première intention des accès simples; la sulfadoxine-pyriméthamine sera prescrite en cas d'échecs thérapeutiques et les sels de quinine seront réservés pour les formes graves.

La résistance de *Plasmodium falciparum* est signalée depuis 1988 (11); la pression médicamenteuse, les mouvements de populations humaines et anophéliennes et la transmission sont reconnus comme facteurs favorisant l'émergence et la diffusion de la résistance des plasmodies à la chloroquine.

Nous rapportons ici les résultats d'études de l'efficacité *in vivo* de la chloroquine dans le traitement des accès simples de paludisme menées dans trois sites présentant des situations différentes de transmission, d'autotraitements et de mouvements de populations.

Cadre des études (figure 1)

Zone sahélienne : Richard-Toll

La zone d'étude est située dans la basse vallée du fleuve Sénégal. Le climat est de type sahélien avec une très longue saison sèche allant de novembre à juin. La pluviométrie est faible et variable avec une moyenne de 400 mm/an. La commune de Richard-Toll est située dans le district du même nom. Il est limité au nord par la République islamique de Mauritanie, dont il est séparé par le fleuve Sénégal.

Le réseau hydrographique est principalement composé du fleuve Sénégal et de ses affluents, ainsi que des canaux d'irrigation et de drainage de la Compagnie sucrière sénégalaise (C.S.S.) dont les activités sont anciennes. De nombreux périmètres irrigués sont aménagés. En 1996, la population du district était estimée à 109000 habitants, soit une densité de 37 habitants par km². Richard-Toll est un important carrefour : le taux de croissance de sa population est un des plus élevés

du pays, 8 %. La transmission du paludisme, assurée par *Anopheles arabiensis*, est faible dans la zone nord du Sénégal. Les différentes enquêtes ont montré que le paludisme y sévit selon le type hypodémique. L'irrigation a entraîné une augmentation de la densité vectorielle, mais d'autres facteurs tels que l'usage généralisé des moustiquaires et la forte zoophilie des vecteurs semblent limiter la transmission; des formes graves sont décrites au niveau de toutes les tranches d'âge (2).

Zone sahélo-soudanienne : Fatick

Le district de Fatick se situe dans la zone centre-ouest du pays à 160 km de Dakar. Il est limité par 5 départements. La circulation et le brassage de la population y sont importants. La saison pluvieuse dure de juillet à octobre. La pluviométrie était de 600 mm en 1995. La population était estimée à 217 337 habitants en 1996, avec une densité de 80 habitants/km², 48,5 % de la population avait moins de 15 ans. Le paludisme y est endémique, avec une recrudescence de la transmission durant la saison des pluies. Cette transmission est essentiellement assurée par les anophèles du complexe *Anopheles gambiae* (7).

Zone soudanienne : Tambacounda

Le département de Tambacounda se situe en zone soudano-guinéenne. La moyenne des pluviométries annuelles est de 1 200 mm. Les mois d'août et de septembre reçoivent plus de 50 % de la quantité d'eau enregistrée annuellement. Le réseau hydrographique est principalement composé du fleuve Gambie et de ses affluents. En 1995, la population du département était estimée à 250 238 habitants, soit une densité de 12 habitants par km². Le paludisme y sévit selon le type hyperendémique avec une recrudescence de la transmission durant la saison des pluies. Le taux d'inoculation entomologique varie de 17 piqûres infectantes par homme (pi/h) en saison sèche à 203 pi/h en saison des pluies. La morbidité paludique est plus élevée chez les enfants, les adultes jouissant d'une prémunition (4).

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude d'efficacité *in vivo* de la chloroquine chez des patients atteints de paludisme à *P. falciparum*. Nous avons adopté la méthode développée par l'OMS (8).

Au niveau des différents sites, les groupes étudiés étaient constitués d'enfants âgés de 0 à 14 ans venus consulter au niveau des postes de santé. Ceux qui étaient fébriles (température axillaire > 37 °5) ou présentant d'autres signes évocateurs de paludisme nous étaient envoyés par l'infirmier chef de poste pour la réalisation d'une goutte épaisse et d'un frottis sanguin.

Le malade était d'abord interrogé (état-civil, adresse, signes fonctionnels, notion de traitement antipaludique antérieur), puis examiné. Après cette phase clinique, deux gouttes épaisses étaient réalisées, dont l'une colorée au Field pour un examen immédiat.

Nous avons sélectionné les sujets monoparasités par *P. falciparum* avec une densité parasitaire supérieure ou égale à 1 000 p/µl, ne présentant pas de tableaux cliniques graves ni de pathologie fébrile patente autre que le paludisme. Par ailleurs, le patient sélectionné devait avoir un accès facile à la structure sanitaire et son consentement ou celui de son accompagnant était également nécessaire. La deuxième goutte épaisse était gardée jusqu'au soir pour une coloration au Giemsa et une numération parasitaire; la parasitémie était exprimée en nombre de parasites/µl sur la base de 8 000 leucocytes/µl et après examen de 100 champs microscopiques.

Après pesée, les patients sélectionnés recevaient la chloroquine à la dose de 10mg/kg le premier et le deuxième jour, et 5 mg/kg le troisième jour. Nous avons utilisé les comprimés de chloroquine fournis par l'IDA (International Dispensary Association). La prise du médicament a été faite sous notre supervision et les malades ont été gardés en observation pendant 30 minutes pour constater d'éventuels vomissements. Si ceux-ci survenaient dans la demi-heure, la même dose était redonnée au patient.

Les malades ont été convoqués après le traitement à J3, J7 et J14 pour une évaluation clinique (température, signes cliniques fonctionnels et physiques) et un contrôle biologique. Les échecs thérapeutiques avec la chloroquine (présence de signes cliniques + parasitémie) ont été traités par la sulfadoxine-pyriméthamine ou la quinine en cas de survenue de vomissements.

Résultats

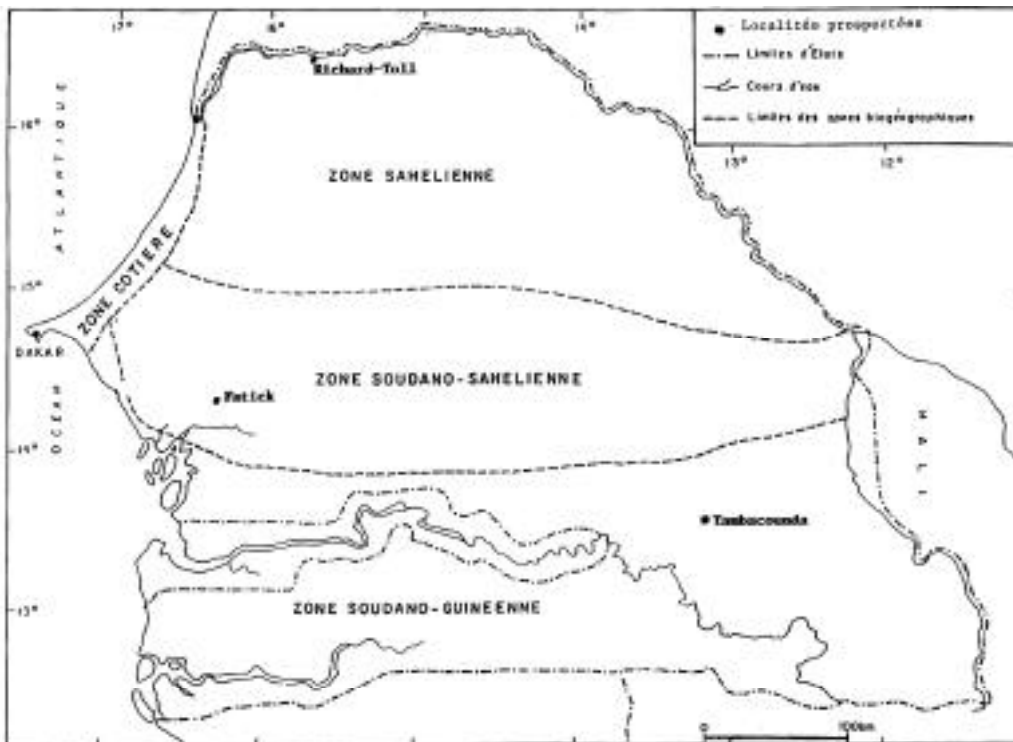
Richard-Toll (tableau I)

Les enquêtes ont eu lieu du 17 décembre 1997 au 15 janvier 1998 au niveau des postes de Gallo-Malick et de Taouey.

Soixante-neuf enfants hébergeaient *P. falciparum*. Parmi eux, soixante-sept satisfaisaient aux critères d'inclusion.

Figure 1.

Le Sénégal : zones biogéographiques.
Senegal: biogeographical zones.



Lors du suivi, deux malades ont été retirés de l'étude parce que traités par une tierce personne, trois ont été perdus de vue (un à J7 et deux à J14). Ainsi 62 malades ont été correctement suivis; 23 étaient âgés de 0 à 5 ans et 42 étaient de sexe féminin.

Au cours des contrôles, 26 sujets présentaient des parasites à J3, soit une clairance parasitaire de 58 %; parmi eux, six présentaient de la fièvre; chez trois d'entre eux, l'hyperthermie était accompagnée de vomissements, ce qui a nécessité l'administration de sels de quinine; les autres ont reçu de la sulfadoxine-pyriméthamine.

- A J7, 11 patients, parmi ceux qui poursuivaient l'étude, hébergeaient des formes asexuées soit une clairance parasitaire de 80 %. L'un d'eux était fébrile et a reçu de la sulfadoxine-pyriméthamine.

- A J14, 17 patients hébergeaient toujours des parasites, l'un d'eux présentait en plus de la fièvre.

Au total, chez les 62 sujets âgés de 0 à 14 ans qui constituent dans cette zone les groupes les moins immunisés, nous avons constaté 54 réponses cliniques adéquates (RCA), 6 échecs thérapeutiques précoces (ETP), 2 échecs thérapeutiques tardifs à J7 et J14 (ETT), soit un pourcentage global d'échec de 13 % des sujets évalués.

Tableau I.

Evolution de la parasitémie chez les 8 échecs thérapeutiques à la chloroquine à Richard-Toll.

Evolution of parasitemia in 8 cases of chloroquine treatment failure in Richard-Toll.

cas	âge	J0 (p/µl)	J3 (p/µl)	J7 (p/µl)	J14 (p/µl)
n°1	2 ans	37906	12643 fièvre +vom.ETP		
n°2	3 ans	185280	8 828	2216 + fièvre ETT	
n°3	8 ans	45278	28500 fièvre +vom.ETP		
n°4	5 ans	137454	20148 fièvre +vom.ETP		
n°5	7 ans	4 939	2 328 +fièvre ETP		
n°6	7 ans	21430	3 176 +fièvre ETP		
n°7	4 ans	57106	21270 +fièvre ETP		
n°8	9 ans	12564	264	2488	928 +fièvre ETT

vom. = vomissement

Tambacounda (tableau II)

L'étude s'est déroulée du 10 septembre au 10 octobre 1997, au niveau de deux postes de santé situés au cœur de la ville, les postes de Pont et de Dépôt.

Quatre-vingt-six patients hébergeaient *P. falciparum*. Quatre-vingt-quatre satisfaisaient aux critères d'inclusion. Lors du suivi, deux ont été retirés de l'étude pour traitement par tierce personne et 9 perdus de vue (3 à J3, 5 à J7 et un à J14). Au total, 73 malades ont été correctement suivis.

- A J3, 17 patients hébergeaient toujours des formes asexuées de *P. falciparum*. Parmi eux, deux étaient toujours fébriles; l'un présentait des vomissements, ce qui a nécessité l'administration des sels de quinine, et le deuxième a reçu de la sulfadoxine-pyriméthamine.

- A J7, 5 patients avaient des formes asexuées de *P. falciparum*, soit une clairance parasitaire de 93 %.

- A J14, 6 patients hébergeaient *P. falciparum*.

Au total, pour les enfants de 0 à 14 ans, nous avons constaté 2 échecs thérapeutiques précoces (malade fébrile et G. E + à J3; soit 3 % (2/73) des sujets évalués.

Tableau II.

Evolution de la parasitémie chez les deux échecs thérapeutiques à la chloroquine à Tambacounda.

Evolution of parasitemia in two cases of chloroquine treatment failure in Tambacounda.

cas	âge	J0	J3
n°1	3 ans	2376	1952 + fièvre et vomissements ETP
n°2	10 ans	33 472	672 + fièvre ETP

Les 6 patients présentant des parasites à J14 sans signes cliniques ont reçu de la sulfadoxine-pyriméthamine (1/2 comprimé/10 kg) et ont été contrôlés négatifs à J17.

Fatick (tableau III)

L'étude s'est déroulée de septembre à novembre 1996 au centre de santé du district.

Cent dix-huit sujets hébergeaient des plasmodiums. Parmi eux, 68 étaient âgés de 0 à 14 ans et ont été enrôlés dans l'étude. Deux malades ont été perdus de vue à J7; ainsi 66 malades ont été correctement suivis. Lors des contrôles, 4 hébergeaient encore des parasites à J3, 6 à J7 et 4 à J14. L'analyse des résultats fait ressortir deux échecs thérapeutiques, soit 3 %, chez deux malades qui présentaient toujours des signes d'accès paludéen et des parasites, l'un à J3 et l'autre à J7.

Tableau III.

Evolution de la parasitémie et des signes cliniques chez les échecs thérapeutiques à Fatick.

Evolution of parasitemia and of clinical signs in cases of treatment failure in Fatick.

cas	âge	J0 (p/µl)	J3 (p/µl)	J7 (p/µl)
n°1	6 ans	59590		4912 +fièvre ETT
n°2	8 ans	2 928	10520 +fièvre ETP	

Le maximum de perdus de vue étant inférieur à 15 % (10,5 % à Tambacounda, 3 % à Fatick et 5 % à Richard-Toll), les échecs thérapeutiques chez les sujets évalués se présentent ainsi au niveau des trois sites (tableau IV)

Tableau IV.

Distribution des échecs thérapeutiques selon les sites.
Distribution of treatment failure according to areas.

site	nb sujets correctement suivis	RCA	ETT	ETP	% ET
Richard-Toll	62	54	2	6	13
Tambacounda	73	71	0	2	3
Fatick	66	64	1	1	3

RCA =réponse clinique adéquate
ETP =échec thérapeutique précoce

ET =échec thérapeutique;
ETT =échec thérapeutique tardif

Commentaires

Les niveaux d'échecs thérapeutiques à la chloroquine notés à Richard-Toll (13 %) sont plus élevés que ceux relevés dans les autres zones, 3 % à Fatick et à Tambacounda. A Richard-Toll, les facteurs qui nous semblent les plus incriminés dans l'apparition de la chloroquinorésistance sont la pression médicamenteuse et les mouvements de populations. En effet, Richard-Toll est située dans une zone carrefour avec une population composée en partie de travailleurs de la Compagnie sucrière sénégalaise. C'est une ville fortement médicalisée du fait, d'une part de la présence du service médical du centre avec une mutuelle qui couvre les frais pharmaceutiques du personnel et de leur famille et, d'autre part, de la présence de programmes de recherche qu'ont implantés ou renforcés les services de santé dans leurs activités curatives et préventives. Tout ceci a facilité la disponibilité des médicaments au niveau de la commune.

Parmi les malades, 32, soit 52 %, avaient pris des antipaludiques avant la consultation sous forme de chimioprophylaxie ou de traitement curatif.

Le deuxième facteur favorisant peut être constitué par les mouvements de populations qui sont importants à Richard-Toll. En effet, de décembre à juin, des travailleurs saisonniers venant des autres régions du pays séjournent à Richard-Toll pour les besoins de la récolte du riz et de la canne à sucre,

puis retournent dans leurs régions d'origine après les récoltes. Ce double sens migratoire pourrait être à l'origine de la diffusion de souches résistantes, provenant de régions où la chloroquinorésistance est signalée (1, 5, 6, 10,11).

La moindre prémunition des habitants du fait d'une faible transmission (le taux d'inoculation entomologique est seulement de l'ordre de 5 piqûres infectantes/homme et par an) pourrait également jouer un rôle dans la fréquence des échecs thérapeutiques à Richard-Toll.

Tambacounda par contre est une zone moins médicalisée que Richard-Toll, les services pourvoyeurs de soins n'étant pas importants ; parmi nos malades, seuls 31/73, soit 28 %, avaient pris des traitements antérieurs sous forme de chimioprophylaxie ou de traitement curatif. Ici, c'est la transmission plutôt qui pourrait être considérée comme facteur de diffusion des souches résistantes. En effet, le taux d'inoculation entomologique est estimé à 100 pi/h/an. Même si le taux d'échec thérapeutique clinique est faible, comme l'ont déjà signalé d'autres études réalisées au niveau de la région (10), la facile circulation de souches résistantes, du fait d'une transmission intense, constitue un risque.

La chloroquinorésistance est bien établie à Fatick, aussi bien en zone urbaine qu'en zone rurale. En 1993, 1994 et 1995, des taux respectifs de chloroquinorésistance de 10 %, 15 % et 17%, avec moins de 5 % d'échecs thérapeutiques, ont été rapportés à Niakhar, un village du district (7). Des études réalisées à Toubakouta, un autre village de la région mais plus proche de la Gambie, font état d'un taux de résistance parasitologique de 31,1 % et de 8,9 % d'échecs cliniques.

Les mouvements de populations, du fait de la situation géographique du district qui en fait un centre carrefour et une voie de passage entre zones nord et sud, peuvent ici être considérés comme facteurs favorisant la résistance. Le deuxième facteur qui a favorisé la diffusion de la résistance peut être lié à la pression médicamenteuse. En effet, la région de Fatick a été concernée par le projet santé rurale financé par l'USAID, il y a de cela 10 ans; la chimioprophylaxie systématique faisait partie des stratégies de prévention du paludisme.

Une étude du polymorphisme des isolats permettrait de mieux préciser le rôle des mouvements de populations comme un des facteurs de propagation de la chloroquinorésistance, aussi bien à Richard-Toll qu'à Fatick.

Dans la région nord, il est à craindre qu'en période de forte pluviométrie des épisodes épidémiques favorisent plus la diffusion de souches résistantes, rendant alors difficile la prise en charge des cas.

Dans les régions sud, la plus forte transmission, avec donc une situation d'endémicité beaucoup mieux établie, favorise l'important portage de gamétocytes.

Ces porteurs de gamétocytes hébergeant des souches résistantes peuvent participer à la diffusion de la résistance durant les périodes de forte transmission (9). Aussi le traitement par la sulfadoxine-pyriméthamine des sujets asymptomatiques

porteurs de formes asexuées à J14 et la possibilité d'un traitement sporonticide chez les porteurs de formes sexuées pourraient constituer un moyen de limiter la diffusion des souches résistantes.

Conclusion

Les niveaux d'échecs thérapeutiques constatés au niveau de ces 3 sites sont encore faibles, 13 % et 3 %. Cependant, la mise en place d'un système de surveillance de l'efficacité de la chloroquine doit être la règle, compte tenu de la présence de facteurs de diffusion de la résistance comme la pression médicamenteuse, la dynamique de la transmission et les mouvements de population.

Remerciements

Ce travail a bénéficié du soutien de l'OMS.

Nous adressons nos remerciements aux personnels des districts sanitaires de Richard-Toll, Fatick et Tambacounda pour leur étroite collaboration.

Références bibliographiques

1. BAH IB, DIALLO S & N'DIR O - Sensibilité à la chloroquine de *Plasmodium falciparum* à Dakar en 1994-1995. *Revue Santé Magazine*, 7, 4.
2. FAYE O, FONTENILLE D, GAYE O, SY N, MOLEZ JF *et al.* - Paludisme et riziculture dans le delta du fleuve Sénégal. *Ann Soc Belge Méd Trop*, 1995, 75, 179-189.
3. FAYE O, GAYE O, FALL M, BAH IB, DIENG TH *et al.* - Impact de l'accessibilité aux antipaludéens sur la morbidité palustre et la chloroquinorésistance. *Bull Soc Pathol Exot*, 1997, 90, 318-320.
4. FAYE O, GAYE O, FONTENILLE D, SY N, KONATÉ L *et al.* - Comparaison de la transmission du paludisme dans deux faciès épidémiologiques au Sénégal : la zone côtière sahélienne et la zone méridionale soudanienne. *Dakar Médical*, 1995, 40, 201-207.
5. GAYE O, BABOU I, FAYE O, FALL A, MOLEZ JF *et al.* - Morbidité palustre et efficacité thérapeutique des antipaludiques. Etude menée dans la région de Dakar. *Méd Trop*, 1993, 53, 479-485.
6. GAYE O, FAYE O, BAH IB, DIALLO S, DIOUF M *et al.* - Evolution de la chloroquinorésistance en zone urbaine. Résultats d'enquêtes menées à Dakar et Pikine. *Ann Soc Belge Méd Trop*, 1991, 71, 329-330.
7. MOLEZ JF - Enquête sur la chloroquinorésistance à Niakhar (Région de Fatick). *Rapport ORSTOM*, Juin 1994, 14 pp.
8. OMS - Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement de *Plasmodium falciparum* non compliqué. WHO/MAL, 1996. 1077.
9. ROBERT V, MOLEZ JF & TRAPE JF - Gamétocytes, chloroquine pressure and the relative parasite survival advantage of resistant strains of *P. falciparum* in Senegal. *Am J Trop Med Hyg*, 1989, 83, 761.
10. SOKHNA CS, MOLEZ J, N'DIAYE P, SANÉ B & TRAPE JF - Test *in vivo* de chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine au Sénégal : évolution de la résistance et estimation de l'efficacité thérapeutique. *Bull Soc Pathol Exot*, 1997, 90, 83-89.
11. TRAPE JF, LEGROS F, N'DIAYE P, KONATÉ L, BAH IB *et al.* - Chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* in Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1989, 83, 761.