

Chloroquinosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la clinique Gamkalley et à la PMI des Forces armées nigériennes (Niamey, Niger).

P. Parola (1) (2), I. Ali (3), F. Djermakoye (4), N. Crassard (1), C. Bendavid (1), B. Faugère (5) & P. Condomines (6)

(1) Clinique Gamkalley, Niamey, République du Niger.

(2) Adresse permanente (tirés à part):Service des maladies tropicales et infectieuses, Hôpital Houphouët-Boigny, 416 Chemin de la Madrague-Ville, 13015 Marseille, France.

Tel:33 (0)4 91 96 89 35. Fax:33 (0)4 91 96 49 13.E-mail :pbrou@aix.pacwan.net

(3) Laboratoire du centre PMI des Forces armées nigériennes, Niamey, République du Niger.

(4) Ministère de la santé,Programme national de lutte contre le paludisme, Niamey, République du Niger.

(5) Hôpital Houphouët-Boigny, Marseille, France.

(6) Mission française de coopération militaire et de défense, Centre PMI des Forces armées nigériennes, Niamey, République du Niger.

Manuscrit n°2070. "Parasitologie". Reçu le 11 mai 1999. Accepté le 10 septembre 1999.

Summary: *Plasmodium falciparum* Chloroquine Resistance in 1998 in Niamey, Republic of Niger.

In vivo tests for *Plasmodium falciparum* were carried out in 1998 during the rainy season among children in Niamey, in the Republic of Niger. Chloroquine was prescribed at 25 mg/kg for 3 days in febrile patients with uncomplicated *P. falciparum* malaria. Forty-five 1-5 year-olds and thirty-three 6-15 year-olds were included in the study. A group of 53 adult patients was also surveyed to evaluate the efficacy of chloroquine in semi-immune persons. Body temperature and blood smears including parasitemia were recorded on days 0, 3, 7 and 14. Less than 10% of the patients were delinquent. Around 75% of the patients were successfully treated in the 1-5 year-olds and 6-15 year old age groups. Relapses were observed in 20% of the 1-5 year-olds (early relapses 8.9%, late relapses 11.1%) and in 16.7% in the 1-15 year-olds (early relapses 6.4%, late relapses 10.3%). Among adults, successful treatment was obtained in 86.8% of the cases and early and late relapses were respectively observed in 3.8% and 1.9% of the cases. All the patients with malaria relapses were cured with second-line treatments (pyrimethamine-sulfadoxine or quinine). According to these results, chloroquine resistance appears to be moderate in Niamey. Therefore chloroquine should remain the first line treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria in this population.

Résumé :

Une étude *in vivo* pour évaluer la chloroquinosensibilité de *Plasmodium falciparum* a été menée chez des enfants en 1998, pendant la saison des pluies, à Niamey, en République du Niger. Deux groupes d'enfants atteints de paludisme non compliqué à *P. falciparum* ont été inclus dans l'étude : 45 enfants âgés de 1 à 5 ans et 33 enfants de 6 à 15 ans. Un groupe adulte a également été suivi pour évaluer l'efficacité de la chloroquine sur cette population semi-immune. Tous les patients ont reçu un traitement par chloroquine (25 mg/kg sur 3 jours). Un suivi clinique et parasitologique a été effectué à J0, J3, J7 et J14. Le taux d'abandon est inférieur à 10 %. Le taux de réponse clinique satisfaisante (RCS) est supérieur à 75 % dans les groupes 1-5 ans, 6-15 ans et le total des 1-15 ans. Les taux d'échecs sont de 20 % chez les 1-5 ans (8,9 % d'échecs précoces, 11,1 % d'échecs tardifs) et de 16,7 % pour le total des 1-15 ans (6,4 % d'échecs précoces, 10,3 % d'échecs tardifs). Chez les plus de 15 ans, le taux de réponse clinique satisfaisante est de 86,8 % et les taux d'échecs précoces et tardifs sont respectivement de 3,8 % et 1,9 %. Tous les patients ayant présenté une rechute ont été traités avec succès par les traitements antipaludiques de deuxième ligne (pyriméthamine-sulfadoxine ou quinine). Ces résultats démontrent une chloroquinorésistance modérée de *P. falciparum* à Niamey et ne justifient pas le remplacement de la chloroquine comme traitement de première ligne du paludisme simple à *P. falciparum*.

malaria
Plasmodium falciparum
chloroquine
resistance
hospital
Niamey
Niger
Sub-Saharan Africa

paludisme
Plasmodium falciparum -
chloroquine
résistance
hôpital
PMI
Niamey
Niger

Introduction

Le paludisme représente la principale cause de morbidité au Niger et est une des principales causes de mortalité, même si le recueil des données est surtout basé sur la déclaration des cas de paludisme présumé (4). L'espèce plasmodiale

largement prédominante est *Plasmodium falciparum*, même si *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovale* sont présents en faible proportion (4, 5).

L'apparition et l'extension de la chloroquinorésistance de *P. falciparum* en Afrique depuis une vingtaine d'années représentent un des problèmes majeurs dans la lutte antipaludique

et la prise en charge des cas (1). Elle a été rapportée pour la première fois au Niger en 1991 (3) et ce pays est actuellement classé dans le groupe 2 de chloroquinorésistance (chloroquinorésistance minoritaire) par le Conseil supérieur d'hygiène de France (2).

Si la chloroquine reste le traitement de première ligne recommandé dans les accès palustres non compliqués au Niger, comme dans la plupart des pays d'Afrique de l'Ouest, les données récentes concernant la chloroquinosensibilité de *P. falciparum* au Niger sont peu nombreuses et aucune étude clinique prospective n'a été publiée ces dernières années. Nous présentons une étude *in vivo* réalisée à Niamey en 1998 afin d'apprécier la chloroquinosensibilité de *P. falciparum* et ses conséquences sur la prise en charge des cas.

Patients, matériels et méthodes

L'étude est conduite à Niamey aux mois d'août et septembre 1998 (deuxième moitié de la saison des pluies) parmi les patients nigériens habitant Niamey et se présentant à la consultation de la clinique Gamkalley et au centre PMI des Forces armées nigériennes (FAN). Les patients inclus sont répartis en 3 groupes : enfants âgés de 1 à 5 ans (6 ans moins 1 jour), enfants âgés de 6 à 15 ans (16 ans moins 1 jour), et patients âgés de 16 ans ou plus.

Les critères d'inclusion des patients sont :

- température axillaire supérieure à 37°5 C,
- infection monospécifique à *P. falciparum* avec plus de 1000 hématies parasitées par mm³ de sang (hp/mm³),
- absence de malnutrition sévère,
- absence de signes généraux de danger pour les enfants ou de signes de gravité ou de complication selon les critères de l'OMS (7),
- absence de pathologie fébrile intercurrente,
- accords des patients après information et accord parental pour les enfants,
- accès à la structure de soin en cas d'aggravation ou apparition de signes cliniques pendant la durée de l'étude,
- possibilité de venir aux rendez-vous fixés pour le suivi.

L'autotraitement préalable n'est pas un critère d'exclusion.

Le calcul de la densité parasitaire exprimée en hématies parasitées par mm³ (hp/mm³) est réalisé sur frottis sanguin en couche mince sur la base d'une numération globulaire moyenne estimée à 4 10⁹/mm³, d'une observation de 200 hématies par champ (objectif x 100) et l'examen de 100 champs.

Tous les patients inclus sont traités par chloroquine générique 100 mg (Niamey, Niger) ou Nivaquine®, sirop. La chloroquine est administrée à la posologie de 25mg/kg répartis sur 3 jours (J0 et J1 : 10 mg/kg, J2 : 5 mg/kg). Du paracétamol à J0, J1 et J2 est également administré à la posologie de 50 mg/kg/j en 3 prises (7).

Les patients sont revus à J3, J7 et J14 (7). La température corporelle est enregistrée ainsi que la parasitémie après réalisation d'un frottis mince comme décrit précédemment. Le rapport entre la parasitémie à J3 et celle à J0 est calculé. Dix pour cent des lames sont envoyées après tirage au sort au laboratoire de parasitologie de l'Hôpital Houphouët-Boigny à Marseille pour relecture et contrôle de qualité.

En cas d'apparition de fièvre ou de signes nouveaux en dehors des rendez-vous, ou d'aggravation pendant la période de suivi, les patients sont revus avec réalisation d'un frottis mince.

On définit comme abandon (7) tout malade inclus puis perdu de vue sans qu'un des critères d'exclusion suivants ne soit apparu au cours de l'étude (patients exclus) :

- apparition en cours d'étude d'une maladie intercurrente interférant avec la classification du résultat thérapeutique,
- déplacement du patient hors du rayon de suivi actif,
- traitement non suivi jusqu'à la fin en raison d'un retrait de consentement,
- administration d'un traitement antipaludique par une tierce personne,
- détection au cours du suivi d'une infection palustre mixte.

Les résultats cliniques de l'étude sont classés en 3 catégories (7) :

- échec thérapeutique précoce (ETP) : sujets présentant un état fébrile et une parasitémie à J3, une aggravation entre J0 et J3 ou une parasitémie à J3 supérieure d'au moins 25 % à celle de J0.

- échec thérapeutique tardif (ETT) : aggravation ou fièvre en présence d'une parasitémie entre J4 et J14.

- réponse clinique satisfaisante (RCS) : absence de parasitémie à J14 quelle que soit la température, ou apyréxie à J14 avec ou sans parasitémie.

Les patients présentant un échec thérapeutique précoce ou tardif sans signe de gravité sont traités par pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar®). En cas d'apparition secondaire de signes de gravité, les patients reçoivent un traitement intraveineux par quinine.

Résultats

Pendant la période d'étude, 32 enfants de moins de 15 ans et 4 adultes présentant un accès palustre n'ont pas été inclus du fait de la présence de signes de gravité (19 cas), de parasitémie inférieure à 1 000 hp/mm³ (5 cas), de pathologie intercurrente (5 cas), de refus de participation (1 cas) ou de l'impossibilité à venir aux rendez-vous fixés pour le suivi (6 cas).

Au total, 131 patients ont été inclus dans l'étude : 45 enfants âgés de 1 à 5 ans, 33 âgés de 6 à 15 ans et 53 adultes âgés de 16 ans ou plus (16 à 50 ans ; moyenne : 30,5 ans). Le taux d'abandon est inférieur à 10 % dans tous les groupes et inférieur à 5 % pour les 1-5 ans.

Plus de 75% des enfants âgés de 1 à 5 ans et de 6 à 15 ans ont présenté une réponse clinique satisfaisante. Les taux d'échecs sont de 20 % chez les 1-5 ans (8,9 % d'échecs précoces, 11,1 % d'échecs tardifs) et de 16,7 % pour le total des 1-15 ans (6,4 % d'échecs précoces, 10,3 % d'échecs tardifs). Dans le groupe adulte, 86,8 % des patients ont présenté une réponse clinique satisfaisante et le taux d'échec a été inférieur à 6 %. La différence entre les taux de RCS ou d'échec thérapeutique entre les groupes adulte et enfant n'est pas statistiquement significative. Le détail des résultats est présenté dans le tableau I.

Tous les cas de rechutes précoces ou tardives ont été traités dans tous les groupes avec succès par les antipaludiques de deuxième ligne.

Discussion

Un protocole standard d'études *in vivo* simplifiées basées comme dans ce travail sur le suivi clinique et parasitologique des accès simples de paludisme à *P. falciparum* à J0, J3, J7 et J14 a été récemment proposé par l'OMS afin d'apprécier la chloroquinorésistance (7). Dans ce protocole, la population cible est représentée par les enfants âgés de 1 à 5 ans, ce qui est particulièrement adapté pour les régions où la transmission du paludisme est intense et permanente et la prémunition acquise en général vers 5 ans (6). Le paludisme dans la bande sahélienne de la République du Niger sévit selon un mode endémique avec recrudescence saisonnière du début de

Tableau I.

Efficacité d'un traitement par chloroquine du paludisme non compliqué à *P. falciparum* à la clinique Gamkalley et à la PMI des FAN (Niamey, Niger) en août et septembre 1998.
Efficacy of chloroquine treatment of non complicated *P. falciparum* malaria at Gamkalley Clinic and FAN (Niamey, Niger) in August and September 1998.

	1-5 ans	6-15 ans	total 1-15 ans	âge	16 ans
inclus	45	33	78		53
exclus	0	1	1		1
abandons	2 (4,4 %)	3 (9 %)	5 (6,4 %)	5	5 (9,4%)
à J3	2	1	3		2
à J7	0	2	2		1
à J14	0	0	0		2
RCS ¹	34 (75,6%)	25 (75,8%)	59(75,6%)	46	(86,8%)
parasitémie résiduelle	6 (17,6%)	1 (3%)	7 (9%)	7	(13,2%)
jusqu'à J3	3	1	4		4
jusqu'à J7	1	0	1		1
jusqu'à J14	2	0	2		2
parasitémie récurrente	0	2 (6%)	2 (2,6%)	2	(3,8%)
ETP ²	4 (8,9 %)	1 (2,9 %)	5 (6,4%)	2	(3,8%)
aggravation	1	0	1		2
F+P ³ à J3	2	1	3		0
J3>J0 ⁴	1	0	1		0
ETT ⁵	5 (11,1%)	3 (8,8%)	8 (10,3%)	1	(1,9%)
aggravation	0	0	0		0
F+P3	5	3	8		1

¹ réponse clinique satisfaisante² échec thérapeutique précoce³ fièvre et parasitémie⁴ densité parasitaire à J3 supérieure à J0 de plus de 25 %⁵ échec thérapeutique tardif

la saison des pluies jusqu'au début de la saison sèche, de mai ou juin à octobre ou novembre (4, 5). Ce faciès épidémiologique sahélien est en général associé à une prémunition plus lente à s'établir (6). Ainsi, dans cette étude, nous avons élargi le recrutement des enfants jusqu'à l'âge de 15 ans afin d'apprécier la chloroquinosensibilité *in vivo* de *P. falciparum*. D'autre part, si nous avons utilisé dans cette étude le frottis sanguin (technique habituellement utilisée dans les 2 centres pour le calcul des parasitémies), l'OMS propose, dans le protocole actuel, l'utilisation de la goutte épaisse (7).

La clinique Gamkalley est située au bord du fleuve Niger, la PMI des FAN en est distante de 2 km environ. Les patients recrutés habitaient dans différents quartiers de Niamey. Si la transmission du paludisme varie d'un quartier à l'autre, on peut cependant considérer que cela n'influe pas sur le niveau de chloroquinosensibilité (5). L'accès aux soins pour les patients dans les deux centres de l'étude est comparable. Les patients inclus à la clinique Gamkalley sont des employés (ou leurs enfants) d'entreprises prenant en charge les soins médicaux. Ceux inclus à la PMI sont également pris en charge par les FAN. Ainsi, nous n'avons pas différencié les patients selon le lieu d'inclusion. L'importance de l'automédication n'a pas été rapportée dans cette étude. Cependant, même si les patients inclus dans les 2 centres bénéficient d'une prise en charge, il n'est pas certain qu'ils aient recours moins souvent à l'automédication que dans la population générale.

Un taux d'échec de 20 % dans la population des moins de 5 ans et de 16,7% chez les enfants âgés de 1 à 15 ans démontre un niveau de chloroquinorésistance modéré chez les enfants de Niamey inclus dans l'étude. Un taux d'échec inférieur à 6 % dans un groupe d'adultes semi-immuns confirme le degré modéré de la chloroquinorésistance de *P. falciparum* et l'efficacité de la chloroquine comme traitement de première ligne des accès simples.

Conclusion

La prise en charge des cas est un des éléments fondamentaux de la lutte antipaludique en Afrique et la chloroquinorésistance en est un des obstacles (1). Les résultats de la présente étude démontrent l'existence d'une chloroquinorésistance modérée de *P. falciparum* à Niamey en 1998 et sont en faveur du maintien de l'utilisation de la chloroquine dans le traitement de première ligne des accès simples à *P. falciparum* dans la population.

Remerciements

Les auteurs remercient M. Ali HAMIDOU, infirmier, et tout le personnel infirmier de la clinique Gamkalley pour leur aide précieuse dans le suivi des patients, ainsi que le Professeur Jean DELMONT pour sa lecture critique du manuscrit.

Références bibliographiques

- BAUDON D - La prise de décision dans les politiques d'utilisation des antipaludiques en réponse à une modification de l'efficacité de la chloroquine. Réflexions appliquées à l'Afrique. *Méd Trop*, 1995, **55**, 375-405.
- CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE - Recommandations sanitaires pour les voyageurs. *Bull Epidemiol Hebdom*, 1998, **21**, 85-91.
- GAY F, DIQUET B, KATLAMA C, FASSIN D, TURK P *et al.* - Report of chloroquine resistance malaria in Niger. *Thérapie*, 1991, **46**, 89-91.
- JULVEZ J, DEVELOUS M, MOUNKAILA A & MOUCHET J - Diversité du paludisme en zone sahélo-saharienne. Une revue à propos de la situation au Niger. *Ann Soc belge Méd trop*, 1992, **72**, 163-177.
- JULVEZ J, MOUCHET J, MICHAULT A, FOUTA A & HAMIDINE A - Eco-épidémiologie du paludisme à Niamey, République du Niger, 1992-1995. *Bull Soc Path Ex*, 1997, **90**, 94-100.
- MOUCHET J, CARNEVALE P, COOSEMANS M, FONTENILLE D, RAVAONJANAHARY *et al.* - Typologie du paludisme en Afrique. *Cah Santé*, 1993, **3**, 220-238.
- OMS - Evaluation de l'efficacité thérapeutique pour le traitement de *Plasmodium falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée. 1996, WHO/MAL/96.1077., 33p.