

THÉRAPEUTIQUE

Efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement du paludisme simple dû à *Plasmodium falciparum* des consultants hospitaliers dans le centre de la Côte d'Ivoire (1997-2000).

K. D. Adou-Bryn (1)*, K. Krelo (1), C. F. G. Akoussi (1), N. M-C. Boni (2), G. C. Yapo (1), L. K. Penali (2), J. Ouhon (1), A. Assoumou (1) & A. Ehouman (2)

(1) Laboratoire de parasitologie-mycologie, UFR des sciences médicales, B.P.V 166 Abidjan, Côte d'Ivoire.

(2) Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, B.P. 490 Abidjan 01, Côte d'Ivoire.

*K. D. Adou-Bryn, Laboratoire de parasitologie-mycologie et médecine tropicale, Faculté de médecine, 2 bis Boulevard Tonnelé, B.P. 3223, 37032 Tours Cedex, France.
Tél : 02 47 36 61 01. Fax : 02 47 37 69 55. E-mail : adou_k@med.univ-tours.fr

Manuscrit n°2404. "Thérapeutique". Reçu le 5 mars 2002. Accepté le 6 août 2002.

Summary: Current data on chloroquine therapeutic efficacy in uncomplicated malaria on hospital patients in central Côte d'Ivoire.

A study in vivo of *Plasmodium falciparum* sensitivity to chloroquine was carried out from April 1997 to February 2000 at Yamoussoukro, Kossou and Bouaké in the central region of Côte d'Ivoire. This study was included in the national *Plasmodium falciparum*-sensitivity program. One hundred and sixteen subjects consulting for suspected malaria were included according to the WHO's standard of 14 days. Chloroquine was administered on a dosage of 25 mg/kg, spread over three days. Among 108 subjects who finished the treatment, 26.9% (29/108) had therapeutic failure to chloroquine (23 precocious therapeutic failure and 6 late therapeutic failure). Chloroquine was more efficacious in Yamoussoukro (87.5% of clinical appropriate response) and Bouaké (82.5%) than in Kossou (61.7%). Parasitic reduction on subjects with therapeutic failure was higher than 85%. The risk of therapeutic failure is not linked to age of patient.

Before a reevaluation of this situation, chloroquine should always be recommended as a first-line treatment for uncomplicated malaria for the local populations.

Résumé :

Dans le cadre de la surveillance de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en Côte d'Ivoire, une enquête in vivo concernant la chloroquine a été menée d'avril 1997 à février 2000 à Yamoussoukro, Kossou et Bouaké (centre du pays). Cent seize sujets consultant pour suspicion de paludisme et répondant aux critères de l'OMS ont été inclus. La chloroquine a été administrée selon le protocole standard de 14 jours à la posologie de 25 mg/kg répartie sur 3 jours. Parmi les 108 sujets parvenus au point de mesure, 26,9 % (29/108) ont présenté un échec thérapeutique dont 23 échecs thérapeutiques précoces et 6 échecs thérapeutiques tardifs. La chloroquine a été plus efficace à Yamoussoukro (87,5 % de réponse clinique adéquate) et à Bouaké (82,5 %) qu'à Kossou (61,7 %). La réduction de la parasitémie chez les sujets ayant un échec thérapeutique est supérieure à 85 %. Le risque d'échec thérapeutique n'est pas associé à l'âge du patient. Avant une réévaluation du niveau de sensibilité, la chloroquine doit toujours être recommandée en tant que traitement de première intention des accès palustres simples des populations de cette région.

malaria
Plasmodium falciparum
chloroquine
therapeutic resistance
Yamoussoukro
Bouaké
Kossou
Côte d'Ivoire
(Ivory Coast)
Sub-Saharan Africa

paludisme
Plasmodium falciparum
chloroquine
résistance thérapeutique
Yamoussoukro
Bouaké
Kossou
Côte d'Ivoire
Afrique intertropicale

Introduction

La Côte d'Ivoire est un pays d'endémie palustre avec une transmission permanente dans le sud forestier et une transmission saisonnière dans les régions de savane du centre et du nord (2). La chloroquine est le médicament de première ligne du Programme national de lutte contre le paludisme dans les accès simples. Mais la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine est avérée (1). Cette étude s'inscrit dans le cadre de la surveillance de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine à travers le pays.

Patients et méthodes

Cette étude s'est déroulée au Centre hospitalier régional de Yamoussoukro, d'avril 1997 à juillet 1998, au Centre de santé urbain de Kossou, à 40 km de Yamoussoukro, de mars à juillet 1999, et dans deux Centres de protection maternelle et infantile de Bouaké, de novembre 1999 à février 2000. Les trois villes sont situées dans la zone de forêt claire, de savane arborée et de savane herbeuse. Le climat est de type tropical sec et humide, avec une saison des pluies d'avril à septembre et une saison sèche d'octobre à mars.

L'étude a porté sur 291 sujets fébriles âgés de moins de 5 ans qui ont consulté pour suspicion de paludisme. Après un examen clinique, seuls ont été inclus les patients répondant aux critères de l'OMS pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique des antimalariques, avec présence exclusive d'au moins 2000 parasites asexués de *Plasmodium falciparum*/ μ L, et ayant donné leur consentement verbal. Les gouttes épaisses ont été colorées au Giemsa et la numération parasitaire a été faite sur la base de 8000 leucocytes/ μ L.

Nous avons pratiqué le test OMS de 14 jours (3) par l'administration de la chloroquine (Nivaquine®) à la posologie de 25 mg/kg répartis sur trois jours (10-10-5 mg). Après administration, le patient a été gardé en observation pendant 30 minutes afin de lui réadministrer la même dose en cas de vomissements. La surveillance clinique a été réalisée à J0, J1, J2, J3, J7 et J14 et la surveillance parasitologique à J0, J3, J7 et J14. En cas d'échec thérapeutique, le sujet a bénéficié d'un traitement de seconde intention soit par l'amodiaquine, soit par la sulfadoxine/pyriméthamine. L'interprétation des résultats est celle préconisée par l'OMS :

- échec thérapeutique précoce (ETP) : quand il y a apparition, dans les trois premiers jours, de signes de gravité avec parasitémie, ou quand il y a, à J2, de la fièvre + une parasitémie supérieure à la parasitémie du J0, ou quand il y a, à J3, de la fièvre + une parasitémie ou une parasitémie supérieure ou égale à 25 % de la parasitémie de J0 ;

- échec thérapeutique tardif (ETT) : quand il y a apparition, entre J4 et J14, de signes de gravité avec parasitémie, ou quand il y a de la fièvre + une parasitémie ;

- réponse clinique adéquate (RCA) : quand il y a absence de parasitémie à J14, avec ou sans fièvre, ou quand il n'y a pas de fièvre, avec ou sans parasitémie.

Le test d'indépendance du χ^2 ou le test exact de Fisher en cas de nécessité ont été utilisés pour analyser les résultats avec un seuil de signification fixé à 0,05.

Résultats

Parmi les 291 consultants reçus, 160 avaient une goutte épaisse positive. La prévalence de gouttes épaisses positives parmi les consultants fébriles est de 40 % à Yamoussoukro, 86,1 % à Kossou et 43,6 % à Bouaké. Cent seize consultants ont été inclus dans l'étude et 108 étaient évaluables lors de l'analyse finale, trois ont été exclus pour diverses raisons et 5 perdus de vue. La parasitémie moyenne initiale et la température axillaire moyenne étaient respectivement de 28 147 trophozoïtes/ μ L et 39°6 C à Yamoussoukro, 15754/ μ L et 38°5 C à Kossou et 8960/ μ L et 38°7 C à Bouaké. À J3, 18 sujets étaient fébriles, 4 à J7 et 7 à J14. Le nombre de sujets porteurs de parasites était respectivement de 36, 16 et 10 à ces mêmes périodes. Les taux d'échec thérapeutique sont respectivement à Yamoussoukro, Kossou et Bouaké de 12,5 %, 17,5 % et 38,3 %.

Discussion

La chloroquine s'est montrée efficace sur la température au niveau de tous les sites d'étude, l'apyrexie étant obtenue au bout de 72 heures. Néanmoins, une rémission de la température chez la totalité des sujets n'a été obtenue sur aucun site. Son efficacité parasitologique est bonne puisque, chez les sujets présentant des *Plasmodium* résistants, la régression de la para-

sitémie était d'au moins 85 % de J0 à J3. Aucune parasitémie à J14 n'était supérieure ou égale à la parasitémie initiale.

La chloroquine a été globalement efficace dans le traitement de l'accès palustre simple dû à *Plasmodium falciparum* puisque nous avons obtenu un taux de réponse clinique adéquate de 73,1 %. Le taux global d'échec thérapeutique (26,9 %) est inquiétant quand on sait que la chloroquine est le médicament antipaludique disponible, bien toléré et de faible coût et qu'on connaît les moyens financiers dont disposent ces populations d'une part et la méconnaissance possible de certaines souches résistantes par un suivi de cette durée d'autre part. On peut néanmoins espérer une baisse de ce niveau de chloroquinorésistance comme cela a été le cas à Abidjan. Le risque d'échec thérapeutique n'est pas lié à l'âge du patient (tableau I ; $p > 0,05$) contrairement au résultat de VILLADARY *et al.* (4). Les cas d'échec thérapeutique précoce sont constitués par la persistance de la fièvre associée à la présence de parasites (16 cas), la persistance des parasites à un taux supérieur à 25 % de la parasitémie initiale (4 cas), l'aggravation de l'état général avec parasitémie (3 cas).

Tableau I.

Répartition des échecs thérapeutiques en fonction de l'âge.
Repartition of therapeutic failures according to age.

âge / réponse	RCA	ETP	ETT	total
6-23 mois	33	7	3	43
2-4 ans	46	16	3	65
total	79	23	6	108

$\chi^2 = 1,691$; ddl = 2 ; $p > 0,05$; RCA : réponse clinique adéquate / adequate clinical response ; ETT : échec thérapeutique tardif / late therapeutic failure ; ETP : échec thérapeutique précoce / precocious therapeutic failure

Si l'offre de soins est variée à Yamoussoukro et à Bouaké, il n'en est pas de même à Kossou où le Centre de santé urbain est la seule structure médico-sanitaire de la commune. Certains consultants avaient reçu un traitement à base de chloroquine associée parfois à un antipyrétique. D'autres n'avaient reçu qu'une dose à titre de précaution avant d'être amenés à la consultation. Les doses de cet autotraitement étaient inadéquates dans 38 % des cas. Le taux d'échec thérapeutique pour passer à un traitement de seconde intention (25 %) est atteint. Le remplacement de la chloroquine doit être discuté. La sensibilité des souches de *Plasmodium falciparum* à l'amodiaquine est supérieure à celle de la chloroquine dans certaines régions. Mais son efficacité doit d'abord être évaluée dans cette région. La sulfadoxine, l'un des composants de la sulfadoxine/pyriméthamine, est utilisée dans le traitement de nombreuses infections ainsi que dans la prévention des affections opportunistes au cours du sida. L'utilisation de cette association en première intention dans les accès palustres conduirait à une suppression médicamenteuse pouvant entraîner une augmentation des échecs parasitologiques.

Conclusion

Cette étude a permis de situer l'importance du paludisme dans la pathologie fébrile des consultants hospitaliers dans trois sites et trois saisons différentes, dans le centre de la Côte d'Ivoire, ainsi que les niveaux de résistance à la chloroquine. Le niveau critique d'échecs thérapeutiques, supérieur à 25 % à Kossou, pourrait entraîner des changements dans la stratégie thérapeutique dans cette région. Mais avant, une réévaluation de la chloroquinorésistance et l'évaluation du médicament de remplacement éventuel doivent être réalisés.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le Programme national de lutte contre le paludisme pour son appui financier à cette étude.

Références bibliographiques

1. ADOU-BRYN KD, MEMAIN SD, OUHON J, ASSOUMOU A & KONE M - Etude de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine à Man (Ouest de la Côte d'Ivoire). *Méd Mal Infect*, 1999, **29**, 476-479.
2. AMAT-ROSE JM & REMI G - Paysage épidémiologique du paludisme dans l'espace ivoiro-voltaïque. *Méd Trop*, 1982, **42**, 383-392.
3. OMS - Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée. *WHO/MAL*, 1996, **1077**, 1-33.
4. VILLADARY I, PAQUET C, HEMELSDAEL E, BLANCHARD G & SAKI ZM - Chimiosensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* dans la région de Tabou en Côte d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot*, 1997, **90**, 10-13.