

THÉRAPEUTIQUE

Efficacité thérapeutique de la chloroquine en région de savane du nord de la Côte d'Ivoire en 1997.

S. B. Assi, M. C. Henry, I. Nzeyimana & M. Kone

Centre P. Richet, BP 1500, Bouaké 01, Côte d'Ivoire. e-mail : assisergi@yahoo.fr

Manuscrit n° 2466. "Thérapeutique". Reçu le 10 septembre 2002. Accepté le 26 mai 2003.

Summary: Therapeutic efficiency of chloroquine in savannah area of north Côte d'Ivoire (1997).

We evaluated from August to December 1997 the therapeutic effect of chloroquine (CQ) in treatment of mild malaria. Five villages of the savannah area of Côte d'Ivoire were selected for this study. In this area and season, the transmission of malaria is of hyper-endemic type. The 14-day protocol of WHO was used and all the patients were treated with CQ 25 mg/kg over three days. 360 febrile children between 6 and 83 months old out of 545 were selected, and 286 were fully followed. At the beginning of the study, axillary temperatures and parasitemia showed no difference in the 5 villages. The average therapy failure rate was 11.5% (IC to 95%: 7.8-15.2) with a maximum of 18.5%. The failure rates estimated in the various villages showed a hardly significant difference ($p = 0.05$). In the North of Côte d'Ivoire, the good efficiency of CQ can be explained by the low drugs pressure related to the behaviour of populations who use traditional phytotherapy in first resort to treat the fevers.

Résumé:

De août à décembre 1997, nous avons mené une étude sur l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement de l'accès palustre simple, dans 5 villages de la région de savane de Côte d'Ivoire selon le protocole OMS de 14 jours. Sur 545 enfants fébriles d'âge compris entre 6 et 83 mois, 360 répondaient aux critères d'inclusion et 286 ont été réellement suivis. A J0, les températures axillaires et les densités parasitaires moyennes étaient comparables dans les 5 villages. La limite supérieure de l'efficacité clinique de la CQ jugée inacceptable n'a pas été dépassée. Le taux d'échecs thérapeutiques a été de 11,5 % (IC à 95 % ; 7,8-15,2) avec un maximum d'échec de 18,5 %. Les taux d'échecs estimés dans les différents villages ont montré une différence à peine significative ($p = 0,05$). Dans le nord de la Côte d'Ivoire, cette bonne efficacité de la chloroquine s'expliquerait par une faible pression médicamenteuse liée au comportement des populations qui préfèrent utiliser en premier recours la phytothérapie traditionnelle pour traiter les fièvres.

treatment
mild malaria
therapeutic efficacy
therapy failure
drug pressure
Plasmodium falciparum
chloroquine
Korhogo
Katiola
Côte d'Ivoire (Ivory Coast)
Sub-Saharan Africa

traitement
accès palustre
efficacité thérapeutique
échec thérapeutique
pression médicamenteuse
Plasmodium falciparum
chloroquine
Korhogo
Katiola
Côte d'Ivoire
Afrique intertropicale

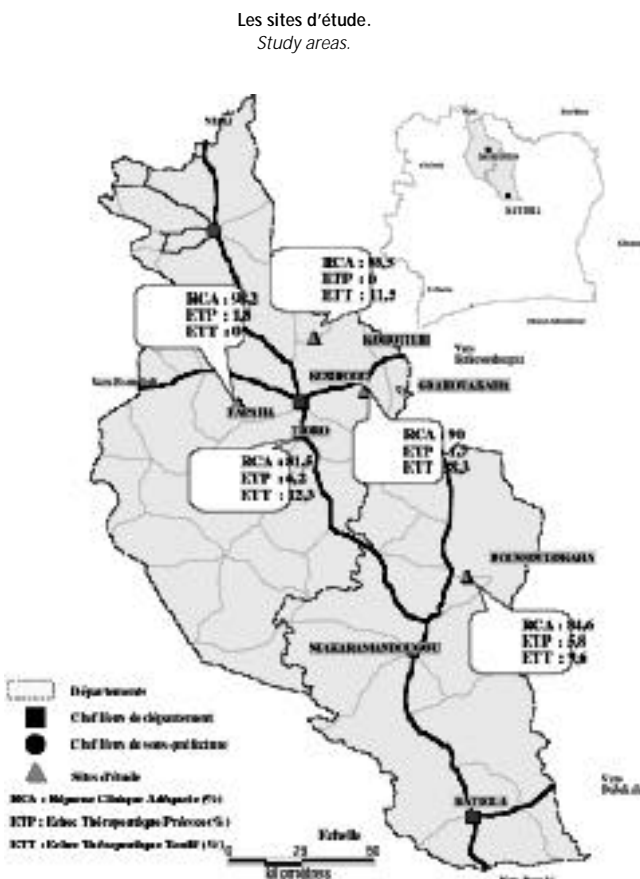
Introduction

Le paludisme dû à *Plasmodium falciparum* reste l'une des plus grandes causes de mortalité en Afrique au sud du Sahara, pouvant entraîner un million de morts annuellement (12). Pour traiter le paludisme simple, le Ministère de la santé publique de Côte d'Ivoire (CI) recommande la chloroquine (CQ) en traitement de première intention. De manière générale dans le pays, la réponse clinique au traitement par la chloroquine est estimée satisfaisante, avec des taux d'échec se situant entre 6 et 18 % (PENALI, communication personnelle). Ces taux ont été estimés principalement en zone forestière (6). Jusqu'à aujourd'hui, aucune donnée n'a été publiée sur la réponse *in vivo* de *P. falciparum* à la chloroquine en région de savane du nord de la CI. Notre étude est une évaluation de l'efficacité thérapeutique de la CQ, effectuée chez des enfants suivis cliniquement et parasitologiquement dans cinq villages de savane.

Matériel et méthodes

L'étude a été menée d'août à décembre 1997 dans le cadre de l'évaluation du risque palustre lié à la riziculture dans la région de savane, au nord de la CI, où l'ethnie sénoufo est dominante. Parmi les 24 villages étudiés, 5 ont été sélectionnés en fonction de l'accueil fait à l'équipe médicale et de la présence d'une structure de santé. Quatre villages, Gbaouakaha, Fapaha, Kohotieri et Tironiaradougou, sont situés dans la préfecture de Korhogo (entre 9°10' et 9°40' de latitude nord et 5°20' et 6° de longitude ouest) et le cinquième, Doussoulokaha, dans la préfecture de Katiola (8°40' de latitude nord et 4° 50' de longitude ouest). Gbaouakaha dispose d'un dispensaire, Tioro de deux centres de santé et d'un dépôt pharmaceutique et les trois autres villages sont dépourvus de toute structure sanitaire. Pour déterminer si la chloroquine pouvait être utilisée dans la communauté étudiée comme médicament de première intention, la taille de l'échantillon a été calculée suivant la méthode LQAS d'échantillonnage par lots (11).

Figure 1.



L'effectif total requis a été estimé à 52 enfants par village, avec une puissance de test de 80 %, un niveau de confiance de 95%, en jugeant qu'une proportion acceptable d'échecs thérapeutiques serait de 10 % et une proportion inacceptable d'échecs thérapeutiques de 25 % et en supposant 20 % d'enfants perdus de vue. Les critères d'inclusion dans l'étude ont été les suivants : enfants âgés de 6 à 83 mois; présence d'une température axillaire $37,5^{\circ}\text{C}$. ou d'une histoire de fièvre la nuit précédente; présence d'une parasitémie avec une infection monospécifique par *P. falciparum* supérieure à 1 000 et inférieure à 100 000 formes asexuées/ μl ; pas d'évidence d'autres maladies; pas d'histoire de traitement antipaludique récent. Deux raisons ont justifié le choix de la tranche d'âge 6-83 mois: d'une part, la transmission est modérée dans la région et la prémunition s'acquiert encore après l'âge de 5 ans (2) et d'autre part, selon une étude antérieure menée en Côte d'Ivoire chez les personnes de tout âge (5), 96 % des échecs parasitologiques à la chloroquine avaient été observés chez les enfants de moins de 7 ans dont 80 % chez les enfants de moins de 5 ans. La chloroquine base (Nivaquine® Aventis) a été administrée à la dose de 25 mg/kg de poids en 3 jours (10-10-5 mg). Les traitements ont été administrés sous contrôle médical et les enfants surveillés pendant 30 minutes après l'administration du médicament. Si l'enfant vomissait, il recevait une nouvelle dose de médicament. Les enfants incapables

de prendre une médication par voie orale ont été traités avec la quinine. La surveillance clinique et parasitologique des enfants a été effectuée à J0, J2, J3, J7 et J14. En cas d'échec thérapeutique, les enfants ont été traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine.

Dans les gouttes épaisses colorées au Giemsa, la numération de *P. falciparum* a été faite sur le terrain, en considérant comme standard 8 000 globules blancs/ μl . Vingt pour cent des préparations microscopiques prises au hasard ont été contrôlées au Centre P. Richet de Bouaké. Les réponses au traitement ont été classées en trois catégories selon le protocole OMS de 14 jours (11):

- échec thérapeutique précoce (ETP), quand il y avait apparition, dans les 3 premiers jours, de signes de gravité avec parasitémie, ou quand il y avait, à J2, de la fièvre + une parasitémie à J2 supérieure à la parasitémie de J0, ou quand il y avait, 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 avait apparition, entre J4 et J14, de signes de gravité avec parasitémie, ou quand il y avait de la fièvre + une parasitémie;
- réponse clinique adéquate (RCA), quand il y avait absence de parasitémie à J14 avec ou sans fièvre, ou quand il n'y avait pas de fièvre avec ou sans parasitémie. Pour comparer les proportions et les moyennes, le test de χ^2 et l'analyse de variance ont été appliqués avec un seuil significatif $p = 0,05$.

Résultats

Un total de 545 enfants fébriles ont été examinés, parmi lesquels 360 répondaient aux critères d'inclusion de l'étude. Seulement 14 % des enfants ont été perdus de vue. Le tableau I montre, au jour du recrutement, des moyennes comparables pour l'âge ($p = 0,25$), la densité parasitaire ($p = 0,17$) et la température axillaire ($p = 0,79$) entre les cohortes des 5 villages.

Tableau I.

villages	Caractéristiques de base de l'échantillon.					p
	Tioro	Kohotieri	Gbaouakaha	Doussoulokaha	Fapaha	
total recruté	97	74	76	53	60	
perdus de vue	32	22	16	1	3	
âge en années*	2,5 ($\pm 1,7$)	3,2 ($\pm 2,3$)	2,9 ($\pm 2,2$)	3,1 ($\pm 1,9$)	2,6 ($\pm 1,8$)	0,25
température axillaire moyenne à J0 en $^{\circ}\text{C}$ *	38,7 ($\pm 0,9$)	38,5 ($\pm 0,7$)	38,6 ($\pm 0,9$)	38,6 ($\pm 0,7$)	38,6 ($\pm 0,9$)	0,79
moyenne géométrique de la densité parasitaire à J0 en formes asexuées/ μl *	21481 ($\pm 3,6$)	14456 ($\pm 2,8$)	13815 ($\pm 3,5$)	14520 ($\pm 3,1$)	12793 ($\pm 3,2$)	0,17

*: \pm écart type

Le tableau II indique les taux des réponses thérapeutiques à la chloroquine par village. La limite supérieure de l'efficacité clinique de la CQ jugée inacceptable n'a pas été dépassée car le taux moyen d'échecs thérapeutiques observé a été de 11,5 % (IC à 95 % 7,8 - 15,2), dont 3,1 % d'ETP et 8,4 % d'ETT.

Tableau II.

villages	Réponse thérapeutique à la chloroquine en région de savane du nord de la Côte d'Ivoire (1997).					P nb (%)
	Tioro nb (%)	Kohotieri nb (%)	Gbaouakaha nb (%)	Doussoulokaha nb (%)	Fapaha nb (%)	
nb	65	52	60	52	57	286
réponse clinique adéquate	53 (82)	46 (88)	54 (90)	44 (85)	56 (98)	253 (88,5)*
échec thérapeutique précoce	4 (6)	0 (0)	1 (2)	3 (6)	1 (2)	9 (3,1)
échec thérapeutique tardif	8 (12)	6 (12)	5 (8)	5 (10)	0 (0)	24 (8,4)
présence de parasites à J7	16 (25)	10 (19)	11 (18)	10 (19)	18 (32)	66 (23,1)**

*: $p = 0,05$ **: $p = 0,39$

Le maximum d'échecs a été observé à Tioro (18,5%) et le minimum à Fapaha (1,8 %). Les taux d'échec estimés dans les différents villages ont montré une différence à peine significative ($p = 0,05$). Le taux moyen de présence des parasites dans les gouttes épaisses prélevées à J7 était de 23,1 % (IC à 95 % 16,5 – 27,6) et comparable entre les villages ($p = 0,39$).

Discussion

En région de savane du nord de la Côte d'Ivoire, moins de 20 % des traitements à la chloroquine sont des échecs cliniques. La situation est pratiquement comparable dans les cinq villages étudiés. Ce taux s'inscrit dans les limites des taux d'échecs thérapeutiques de 6,3 % à 18 % observés au niveau national entre 1998 et 2000 (PENALI, communication personnelle). Récemment, toutefois, un taux d'échec clinique à la chloroquine de 43 % a été signalé dans la région forestière à l'ouest de la Côte d'Ivoire, le long de la frontière libérienne (7). Cette région réunit certaines conditions environnementales qui ont probablement le plus d'impact sur la chimiorésistance. Ce sont la transmission intense du paludisme (3, 4) - plus de 300 piqûres infectées par homme et par an (10) - et les mouvements considérables de population (13) - cette zone reçoit des réfugiés venant du Libéria et de la Guinée. Le faible taux de résistance à la chloroquine observé dans les villages du nord de la Côte d'Ivoire s'expliquerait essentiellement par une faible pression médicamenteuse.

La situation palustre y est hyperendémique, avec une transmission pérenne de l'ordre de 140 piqûres infectées par homme et par an (2) et une incidence annuelle moyenne de 2,2 épisodes palustres chez les enfants âgés de moins de 7 ans (8). Selon l'étude d'AUDIBERT et ses collaborateurs (1) sur les déterminants des soins, les Sénégalais pratiquent principalement l'automédication. Celle-ci peut être moderne à base de médicament comme l'aspirine, le paracétamol, la chloroquine, ou traditionnelle, essentiellement à base de plantes. Son coût (800 F cfa) est largement inférieur à celui du traitement chez le tradipraticien (1200 F cfa) ou dans une structure de soins (9000 F cfa). Dans cette région pauvre, le standard de vie de l'individu est un facteur discriminant dans la décision du choix du traitement, même de type traditionnel. Le type de maladie n'influence pas la recherche de tel ou tel type de traitement et c'est seulement quand la maladie est sévère qu'un traitement est recherché. Dans l'automédication traditionnelle, la phytothérapie est généralement le premier recours pour traiter les épisodes fébriles (DE PLAENE, communication personnelle). En effet la consommation en médicaments antipaludiques modernes paraît faible. Une étude faite en avril/mai 1998 n'a pas permis de mettre en évidence des traces de sulfamidés, d'amodiaquine ou de quinine dans les urines testées en chromatographie en phase liquide à l'Institut de médecine tropicale du service de santé des armées à Marseille. La chloroquine et/ou ses métabolites étaient présents dans seulement 2,3 % des échantillons (13 personnes positives sur 557 prises au hasard dans les 24 villages) (8). La plupart des molécules identifiées sur les chromatogrammes ne correspondaient pas en temps de rétention aux molécules antipaludiques connues (KEUNDJIAN, communication personnelle, 1999).

Conclusion

Au nord de la Côte d'Ivoire, plus de 80 % des traitements à la chloroquine chez les enfants de moins de 7 ans étaient cliniquement efficaces en 1997. Avant d'avancer des conclusions sanitaires, une vérification de la stabilité de la chloroquinorésistance

dans la région s'avère nécessaire. Cependant, l'extension de la résistance à la chloroquine pourrait être limitée par le comportement des populations qui préfèrent utiliser en premier recours la phytothérapie traditionnelle pour traiter les fièvres. MUSTOFA et coll. (9), d'ailleurs, ont récemment démontré que certaines de ces plantes avaient une action antipaludique. Devant la cruciale extension de la chimiorésistance de *P. falciparum*, l'étude des plantes médicinales devrait être une voie de recherche à favoriser, même si les compagnies pharmaceutiques y portent peu d'intérêt.

Remerciements

Cette étude a été réalisée dans le cadre du Consortium santé ADRAO (association pour le développement de la riziculture en Afrique de l'Ouest) /PEEM/IDRC/DANIDA/Gouvernement de Norvège sur le programme « Relation entre les systèmes de production de riz et les maladies vectorielles en Afrique de l'Ouest ». Le consortium a reçu l'assistance technique du Centre de recherche et de développement international (CRDI), Ottawa, Canada, et le soutien financier du CRDI, de l'Agence danoise internationale de développement (DANIDA) et du Gouvernement royal de Norvège. Nous remercions les Drs YESSOH-BOGUI T, KOUASSI N, PRAO K pour leur collaboration, les Chefs de villages et leurs populations pour leur accueil.

Références bibliographiques

- AUDIBERT M, MATHONNAT J, NZEYIMANA I & HENRY MC - The determinants of Health Care Demand in the Senufo of Côte d'Ivoire. *Health and System Science*, 1998, **2**, 111-126.
- BRIÉT DJT, DOSSOU-YOVO J, AKODO E, VANDE GIESEN N & TEUSCHER TM - The relationship between *Anopheles gambiae* density and rice cultivation in the savannah zone and forest zone of Côte d'Ivoire. *Trop Med Int Health*, 2003, **8**, 439-448.
- HASTINGS IM - A model for the origins and spread of drug-resistant malaria. *Parasitology*, 1997, **115**, 133-141.
- HASTINGS IM & MACKINNON MJ - The emergence of drug-resistant malaria. *Parasitology*, 1998, **117**, 411-417.
- HENRY MC, DOCTERS VAN LEEUWEN W, WATSON P, JANSEN A, JACOBS K *et al.* - *In vivo* sensitivity of *Plasmodium falciparum* to chloroquine in the rural areas in Côte d'Ivoire. *Acta Trop*, 1994, **58**, 275-281.
- HENRY MC, KONE M, GUILLET P & MOUCHET J - Chloroquinorésistance et lutte antipaludique en Côte d'Ivoire. *Cahiers Santé*, 1998, **8**, 287-291.
- HENRY MC, NIANGUE J & KONE M - Quel médicament pour traiter le paludisme simple quand la chloroquine devient inefficace dans l'Ouest de la Côte d'Ivoire ? *Méd Trop*, 2002, **62**, 55-57.
- HENRY MC, ROGIER C, NZEYIMANA I, ASSI S-B, DOSSOU-YOVO J *et al.* - Inland valley rice production systems and malaria infection and disease in the savannah of Côte d'Ivoire. *Trop Med Int Health*, 2003, **8**, 449-458.
- MUSTOFA, VALENTIN A, BENOIT VS, PELLESIER Y, KONE B D & MASSIE M - Antiplasmodial activity of plant extracts use in West Africa traditional medicine. In: *J Ethnopharmacol*, 2000, **73**, 145-151.
- NZEYIMANA I, HENRY MC, DOSSOU-YOVO J, DOANNIO JMC & CARNEVALE P - Epidémiologie du paludisme dans le sud-ouest forestier de la Côte d'Ivoire (Région de Tai). *Bull Soc Pathol Exot*, 2002, **95**, 89-94.
- ORG MOND SANTÉ - *Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme à Plasmodium falciparum non compliqué dans les régions à transmission élevée*. 1996, WHO/MAL/96.1077.
- ORG MOND SANTÉ - La situation du paludisme dans le monde en 1993. Partie 1: Population exposée. *Rel Epidémiol Hebd*, 1996, **71**, 7-22.
- WERNSDORFER WH - The Development and spread of drug-resistant malaria. *Parasitology Today*, 1991, **7**, 297-303.