

LA CHIMIOSENSIBILITÉ *IN VIVO* DES SOUCHES DE *PLASMODIUM FALCIPARUM*

JEAN-FRANÇOIS MOLEZ, CHEIKH-SADIBOU SOKHNA, BINTA SANÉ
ET JEAN-FRANÇOIS TRAPE

Le Sénégal a été longtemps considéré comme une zone de bonne sensibilité *in vivo* de *P. falciparum* à la chloroquine (Nivaquine®). Cependant l'émergence de la chloroquinorésistance au Sénégal a été signalée dès 1986. Depuis 1987, différentes opérations de recherche sur la chimio-résistance ont été menées à Dakar et Pikine, ainsi qu'à Mlomp en Casamance. Le niveau de résistance observé à Pikine était de 7,2 % en 1988, de 47,5 % en 1990, et de 25 à 30 % en 1992³⁴; à Mlomp, il était de 51,5 % en 1991, et de 43,2 % en 1992³⁵. Plusieurs enquêtes sur l'évaluation de la chimiorésistance *in vivo* des souches de *P. falciparum* dans la zone de Niakhar ont été réalisées entre 1993 et 1996 au niveau du dispensaire de Diohine³⁶.

TESTS *IN VIVO* À LA CHLOROQUINE (1993, 1994 ET 1995)

Trois séries de tests de 7 jours *in vivo* à la chloroquine (Nivaquine®) ont été réalisées à 12 mois d'intervalle à la même époque (octobre-novembre) en 1993, 1994 et 1995 et selon le même protocole chez les consultants fébriles au dispensaire de Diohine. Au total, 107 patients ont été inclus dans ces tests, dont trois ont été perdus de vue avant J7 et deux ont été exclus en raison de vomissements répétés qui ont conduit un changement de traitement à J0 et J2. L'âge des 102 patients étudiés variait de 1 à 56 ans (moyenne : 8,7 ans et enfants de moins de 5 ans : 56 %). Les parasitémies persistantes étaient toutes traitées par l'administration d'une dose curative de Fansidar®.

En 1993, sur 39 tests réalisés, l'évolution clinique et parasitologique a montré une bonne disparition des signes cliniques et de la fièvre dès J2 chez 89,7 % des sujets. À J2, toutes les gouttes épaisses étaient encore positives et à J4, seuls 4 sujets (0,25 %) hébergeaient

³⁴ GAYE O., FAYE O., BAH I. B., DIALLO S., DIOUF M., NDIAYE P., NDIAYE A. A., TRAPE J.-F., 1991. Évolution de la chloroquinorésistance en zone urbaine : résultats d'enquêtes menées à Dakar et Pikine. *Ann. Soc. belg. Méd. trop.*, 71 : 319-330. Et : GAYE O., BABOU I., FAYE O., FALL A., MOLEZ J.F., BAH I. B., DIALLO S., 1993. Morbidité palustre et efficacité thérapeutique des antipaludéens. Étude menée dans la région de Dakar. *Méd. trop.*, 53 (4) : 479-485.

³⁵ SOKHNA C.S., MOLEZ J.F., NDIAYE P., SANE B., TRAPE J.F., 1997. Tests *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.*, 90 : 83-89.

³⁶ MOLEZ J.F., NDIAYE P., SANE B., 1995. Évolution de la chloroquinorésistance *in vivo* des souches de *Plasmodium falciparum* à Niakhar (Siné-Saloum, Sénégal). Résultat de deux enquêtes d'évaluation à 12 mois d'intervalle (10-1993/10-1994). Doc. ORSTOM-Dakar/Palu-Bel Air (JFM/03-95), multigr.

des hématozoaires. Parmi les quatre patients chloroquino-résistants, âgés de 2 à 6 ans, la fièvre a persisté jusqu'à J4 dans un seul cas ; la parasitémie a persisté selon les cas entre J14 et J21. Il s'agissait de trois cas de résistance de type RII et d'un cas de résistance de type RIII. Concernant ce dernier cas, la parasitémie a présenté à J2 une baisse de densité de plus de 25 % à J4 et elle était revenue au niveau de J0. L'étude *in vivo* de la chimiosensibilité de *P. falciparum* a donc permis d'estimer en 1993 un niveau de chloroquinorésistance qui était de 10% (trois cas de type RII et un cas de type RIII).

En 1994, 27 patients ont eu un test de 7 jours et ils ont été de nouveau prélevés pour un contrôle à J14. On a observé une disparition des signes cliniques et de la fièvre dès J2 chez 92,6 % des sujets. Six sujets avaient une goutte épaisse positive à J2 et seuls quatre sujets (15 %) présentaient des hématozoaires à J4, qui persistaient encore à J7. Quatre autres cas ont montré une recrudescence de la parasitémie après J7 et avant J14. À J14, 8 sujets (29,6 %) présentaient encore une parasitémie circulante. Ces sujets étaient des enfants âgés de 6 à 12 ans (moyenne 8 ans). Cette étude de 1994 a donc permis d'estimer à 30 % le niveau de chloroquinorésistance de *P. falciparum* (huit cas de type RII ; aucun cas de type RI n'a été observé).

En 1995, 36 patients ont eu un test de 7 jours et ont de nouveau été prélevés à J17 et J20. À J7, six patients (17 %) présentaient une réponse indiquant une résistance à la chloroquine. Dans cinq cas, il s'agissait d'une résistance de type RII et dans un cas de type RIII. Trois patients avaient à J2 une parasitémie supérieure à 25 % de la parasitémie initiale. L'évolution ultérieure a montré qu'il s'agissait de réponses RIII dans deux cas et RII dans un cas. À J2, six patients étaient encore fébriles (dont un seul des malades précédents). Pour ces hyperthermies, il s'agissait de cas de résistance de type RIII (1 cas), de type RII (1 cas) et dans 4 cas de patients ayant une souche sensible à la chloroquine. À J4, ces quatre derniers patients étaient guéris cliniquement et parasitologiquement, et les deux autres étaient toujours fébriles. Considérant la période de 7 jours, quatre échecs thérapeutiques ont été observés (5 %) ; outre les deux cas mentionnés précédemment, il s'agissait de 2 malades dont la fièvre est réapparue entre J4 et J7 (il s'agissait d'un cas de résistance de type RII et un cas de type RIII). Neuf nouveaux patients présentaient des hématozoaires en circulation à J17 (8 cas), ou à J20 (1 cas), dont six cas présentaient une densité importante (supérieure à 10 000 trophozoïtes par μ l de sang). Nous avons donc observé en 1995 huit cas de résistance de type RII, soit un total de 42 % de réponses évoquant une chloroquinorésistance chez *P. falciparum* (aucun cas de type RI n'a été observé).

TESTS *IN VIVO* COMPARÉS À LA CHLOROQUINE, À L'AMODIAQUINE ET À LA SULFADOXINE-PYRIMÉTHAMINE (1996)

À partir de 908 enfants dépistés à l'examen initial (consultants fébriles), 621 étaient porteurs de trophozoïtes de *P. falciparum* (soit un indice plasmodique de 68,4 %). 319 ont été inclus dans l'étude ; ils étaient âgés de 0 à 14 ans avec une moyenne d'âge de 5,11 ans. Sur ce total de 319 enfants, 107 ont été traités par la chloroquine (Nivaquine[®]), 106 par l'amodiaquine (Camoquin[®]) et 106 par la sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar[®]). Aucune différence significative n'a été relevée entre les trois groupes en terme de sexe, d'âge, de poids, d'hématocrite et de température. 22 enfants (6,9 %) et 29 enfants (8,1 %) ont été

perdus de vue respectivement à J7 et J14. 17 échecs thérapeutiques précoces (8 %) ont été observés (8 pour la chloroquine et 9 pour l'amodiaquine). Aucun échec thérapeutique précoce n'a été observé à la sulfadoxine-pyriméthamine.

Pour la chloroquine, un total de 89 tests *in vivo* complets à 7 jours ont été réalisés et ils se répartissent en 63 réponses sensibles (70,8 %), 2 réponses de type RI (2,2 %) et 24 de type RII (27 %), soit un total 29,2 % de chimiorésistance. À J14, 89 tests *in vivo* complets ont été réalisés et 38 (42,7 %) indiquaient une chimiorésistance. Il s'agissait de 14 cas de type RI (15,7 %) et de 24 cas de type RII (27 %). Aucun cas de type RIII n'a été observé.

Pour l'amodiaquine, un total de 92 tests *in vivo* complets à 7 jours a été réalisé et ils se répartissent en 83 sensibles (90,2 %), une réponse de type RI (1,1 %) et 8 de type RII (8,7 %), soit un total de 9,8 % de chimiorésistance. À J14, 90 tests *in vivo* complets ont été réalisés, 15 (16,7 %) indiquaient une résistance. Il s'agissait de 7 cas de type RI (7,8 %) et 8 cas de type RII (8,9 %). Aucun cas de type RIII n'a été observé.

Pour la sulfadoxine-pyriméthamine, un total de 101 tests *in vivo* complets à 7 jours ont été réalisés. Ils se répartissent en 98 réponses sensibles (97 %) et 3 réponses de type RII (3 %). A J14, 99 tests *in vivo* complets ont été réalisés et 7 (7 %) indiquaient une chimiorésistance. Il s'agissait de 4 cas de type RI (4 %) et 3 cas de type RII (3 %). Aucun cas de type RIII n'a été observé.

COMMENTAIRES

À Diohine, les premiers échecs thérapeutiques avec la chloroquine ont été remarqués par le personnel du dispensaire en 1992, ce qui nous a conduit à commencer des tests systématiques dès l'année suivante afin de suivre l'évolution de la chimiorésistance. Sa progression dans sa phase initiale apparaît beaucoup moins rapide qu'à Dakar-Pikine et à Mlomp, certainement en raison d'une pression de sélection plus faible dans cette zone où la médecine traditionnelle conserve une place importante, y compris pour le traitement des épisodes fébriles aigus. Il est à noter aussi que des infections RII ou RIII ont été mises en évidence dès la première enquête dans cette région.

Concernant l'apparition et le maintien de cette chimiorésistance dans cette zone de Niakhar, les mouvements de population assez importants liés à cette zone située sur l'axe de circulation Bambey-Fatick peuvent avoir favorisé l'importation et la diffusion de ces souches à partir de zones connues de chloroquino-résistance (comme Pikine ou la Casamance). Si cette résistance a bien été démontrée chez les paludéens au dispensaire de Diohine, les souches de *P. falciparum*, dans leur grande majorité, restent assez sensibles à la chloroquine (Nivaquine®), qui présente encore une assez bonne efficacité sur les manifestations cliniques.

Cependant, l'émergence des souches chloroquino-résistantes montre une hausse de la morbidité paludéenne qui fait apparaître un changement de comportement vis-à-vis de l'automédication de prévention et un changement du traitement thérapeutique des accès palustres. Les structures de santé primaire soumises au problème de la chimiorésistance ont surtout recours en seconde intention à la quinine (Quinimax®, Quinine®) et rarement au

Fansidar®. Toutes les classes d'âges sont exposées aux souches chloroquino-résistantes, mais le fait d'avoir observé dans cette zone de Niakhar des cas de résistance dépistés principalement chez de très jeunes enfants laisse prévoir chez ce groupe d'âges à faible prémunition palustre, une augmentation de la morbidité palustre infantile et surtout fait craindre une augmentation de la mortalité infantile liée au paludisme.

Pour en savoir plus...

SOKHNA C.S., MOLEZ J.F., NDIAYE P., SANE B., TRAPE J.F., 1997. Tests in vivo de chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine au Sénégal : évolution de la résistance et estimation de l'efficacité thérapeutique. *Bull. Soc. Path. éxot.*, 90 : 83-89.

MOLEZ J.F., NDIAYE P., SANE B., 1995. Évolution de la chloroquino-résistance in vivo des souches de *Plasmodium falciparum* à Niakhar (Siné-Saloum, Sénégal) : résultats de deux enquêtes d'évaluation à 12 mois d'intervalle (10-1993/10-1994). Dakar : Orstom/Palu-Bel Air (JFM/03-95), multigr.

La situation démographique et épidémiologique dans la zone de Niakhar au Sénégal 1984 - 1996



Sous la coordination de Valérie Delaunay

OCTOBRE 1998

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières.....	1
Liste des figures.....	3
Liste des tableaux.....	4
Remerciements.....	7
INTRODUCTION.....	9
<i>Jean-François Étard</i>	
SUIVI LONGITUDINAL DE POPULATION.....	13
<i>Valérie Delaunay</i>	
Historique et organisation actuelle du suivi longitudinal de population.....	15
Les apports de l'observation continue.....	19
Les limites de l'observation continue.....	21
CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION.....	23
<i>Adama Marra</i>	
Structure par âge et sexe de la population.....	25
Croissance de la population.....	27
Répartition par village de la population.....	28
Caractéristiques socio-culturelles.....	30
MIGRATIONS SAISONNIÈRES.....	33
<i>Valérie Delaunay, Florence Waitzenegger-Lalou</i>	
Définition.....	35
Structure par sexe et âge des migrants saisonniers.....	35
Lieu de destination.....	36
Activités.....	37
NUPTIALITÉ DES CÉLIBATAIRES.....	39
<i>Valérie Delaunay</i>	
Définition.....	41
Évolution des premiers mariages au cours de la période.....	41
Saisonnalité du premier mariage.....	42
Âge moyen au premier mariage.....	42
FÉCONDITÉ.....	47
<i>Valérie Delaunay</i>	
Fécondité générale.....	49
Saisonnalité des naissances.....	50
L'entrée en vie féconde.....	51
Mortinatalité.....	55
NUTRITION ET ALIMENTATION.....	57
<i>Kirsten B. Simondon, François Simondon</i>	
MORTALITÉ GÉNÉRALE.....	63
<i>Valérie Delaunay</i>	
Tables de mortalité.....	65
Espérance de vie.....	71
MORTALITÉ DES ENFANTS.....	73
<i>Valérie Delaunay</i>	
Tendances à long terme.....	75
Évolution de la structure par âge.....	76
Structure par sexe.....	79

Saisonnalité des décès	79
Mortalité selon la cause attribuée.....	80
MORTALITÉ MATERNELLE.....	85
<i>Belco Kodio, Jean-François Étard</i>	
Introduction.....	87
Population et méthodes.....	87
Indicateurs mortalité maternelle	88
Classification des décès maternels	89
Principales causes décès maternels.....	89
Conclusion	90
ROUGEOLE.....	91
<i>Badara Cissé, François Simondon, Peter Aaby</i>	
COQUELUCHE.....	97
<i>Ablaye Yam, Marie-Pierre Préziosi, François Simondon</i>	
CHOLÉRA.....	104
<i>Aldiouma Diallo, Dominique Roquet, Belco Kodio, Jean-François Étard</i>	
PALUDISME.....	112
LA TRANSMISSION DU PALUDISME	114
<i>Vincent Robert</i>	
ENDÉMIE PALUSTRE.....	119
<i>Fatou Ndiaye, Jean-François Molez, Jean-François Trape</i>	
Introduction.....	119
Méthodes.....	119
Résultats.....	120
Discussion	122
LA CHIMIOSENSIBILITÉ IN VIVO DES SOUCHES DE PLASMODIUM FALCIPARUM.....	124
<i>Jean-François Molez, Cheikh-Sadibou Sokhna, Binta Sané et Jean-François Trape</i>	
Tests in vivo à la chloroquine (1993, 1994 et 1995)	124
Tests in vivo comparés à la chloroquine, à l'amodiaquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine (1996)	125
Commentaires	126
IMPACT DE LA RÉSISTANCE À LA CHLOROQUINE SUR LA MORTALITÉ PALUSTRE.....	128
<i>Jean-François Trape, Marie-Pierre Préziosi, Cheikh Sokhna, Jean-François Molez et François Simondon</i>	