

IMPACT DE LA RÉSISTANCE À LA CHLOROQUINE SUR LA MORTALITÉ PALUSTRE

JEAN-FRANÇOIS TRAPE, MARIE-PIERRE PRÉZIOSI, CHEIKH SOKHNA,
JEAN-FRANÇOIS MOLEZ ET FRANÇOIS SIMONDON

LA RÉSISTANCE À LA CHLOROQUINE: UN PHÉNOMÈNE GÉNÉRAL EN AFRIQUE DONT L'IMPACT SUR LA MORTALITÉ PALUSTRE N'ÉTAIT PAS CONNU

Le paludisme à *Plasmodium falciparum* est une des principales causes de mortalité et de morbidité en Afrique tropicale. Selon l'OMS, il est responsable d'environ 270 à 480 millions de cas cliniques et de 1,4 à 2,6 millions de décès chaque année, la plupart survenant chez les jeunes enfants³⁷. La lutte antipaludique en Afrique tropicale est presque exclusivement basée sur le traitement présomptif des cas de fièvre, principalement en utilisant la chloroquine qui est le moins cher des médicaments antipaludiques³⁸. Facile à utiliser, bien tolérée et jusqu'à récemment parfaitement efficace, la chloroquine est systématiquement utilisée dans les formations sanitaires pour traiter les syndromes fébriles. Avec l'aspirine, c'est aussi le seul médicament qui soit fréquemment détenu à domicile par les familles.

Sur le continent africain, l'existence de souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine a été pour la première fois observée en 1978 en Afrique de l'Est. Entre 1978 et 1988, des souches résistantes ont été signalées dans tous les pays d'Afrique tropicale, avec une progression d'Est en Ouest³⁹. Dans chaque pays nouvellement atteint, la résistance à la chloroquine a rapidement progressé de trois façons : elle s'est étendue dans un nombre croissant de localités et de régions ; la proportion de souches résistantes a augmenté ; le degré de la résistance s'est intensifié, avec une diminution relative des souches de type RI (disparition de la parasitémie après traitement mais réapparition ultérieure) au profit des souches de type RII (diminution initiale après traitement) et RIII (absence totale d'effet du traitement).

Jusqu'aux travaux conduits à Niakhar et dans deux autres régions du Sénégal (Mlomp en Casamance et Bandafassi au Sénégal oriental), les conséquences de la résistance à la chloroquine sur la mortalité palustre n'étaient pas connues. En effet, toutes les études antérieures sur la mortalité palustre en Afrique avaient été de courte durée ; aucune ne comportait de données avant, pendant et après l'émergence de la résistance à la chloroquine. L'existence de suivis longitudinaux de population au Sénégal et en particulier celui de Niakhar a permis de mesurer l'impact de la résistance à la chloroquine sur la mortalité palustre.

³⁷ WHO, 1996. World malaria situation in 1993. *Weekly Epidemiol. Rec.*, 17-22.

³⁸ Foster S.D., 1991. Pricing, distribution and use of anti-malarials drugs. *Bull. World Health Organ.*, 69 : 349-363.

³⁹ Charmot G, Amat-Roze JM, Rodhain F, LeBras J, Coulaud JP., 1991. Abord géographique de l'épidémiologie de la chloroquinorésistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique tropicale. *Ann. Soc. belg. Méd. trop.*, 71 : 187-197.

L'ÉVOLUTION DE LA RÉSISTANCE À LA CHLOROQUINE DANS LA ZONE DE NIAKHAR

Bien que de rares souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine aient été signalées dès 1984, ce n'est qu'en 1988 que ce phénomène a émergé au Sénégal, d'abord dans l'agglomération de Dakar, puis, entre 1990 et 1995, dans l'ensemble du pays⁴⁰. Dans la zone de Niakhar, les premiers échecs thérapeutiques avec la chloroquine ont été remarqués par le personnel du dispensaire de Diohine en 1992. Dès l'année suivante, des tests standardisés de sensibilité *in vivo* de *P. falciparum* à la chloroquine étaient effectués chez les malades consultant au dispensaire de Diohine. La proportion d'infections résistantes à la chloroquine atteignait 10 % en 1993, 15 % en 1994, 17 % en 1995 et 29 % en 1996. Il s'agissait essentiellement de cas de type RII mais dès 1993 la présence de cas de type RIII était établie⁴¹.

MESURE DE LA MORTALITÉ PALUSTRE

Depuis 1984, tous les décès survenant dans la zone de Niakhar sont l'objet d'une enquête auprès des familles en utilisant un questionnaire spécifique selon la méthode dite de l'autopsie verbale⁴². À partir de ce questionnaire sur les circonstances et les modalités du décès, ainsi que toute autre information de source médicale éventuellement disponible, deux médecins ont établi séparément pour chaque décès la cause la plus probable de la mort. En cas de divergence entre l'avis de ces deux médecins, chaque dossier était revu par un troisième médecin et la cause du décès était établie par consensus d'au moins deux médecins. La proportion de décès classés comme indéterminés ayant sensiblement diminué entre 1984 et 1995, tous les dossiers de patients pour lesquels aucune cause spécifique de décès n'avait été attribuée ont été réexaminés à la fin de l'étude. De même, un échantillon de dossiers attribués à chaque cause spécifique a également été revu.

L'ÉVOLUTION DE LA MORTALITÉ PALUSTRE À NIAKHAR DE 1984 À 1995

La mortalité palustre à Niakhar est concentrée chez les enfants de moins de 10 ans et plus particulièrement chez ceux de moins de 5 ans. La Figure 30 montre que jusqu'en 1991 le taux annuel de mortalité palustre était habituellement compris entre 4 et 8 pour 1 000 chez les enfants de 0 à 4 ans et entre 1 et 2 pour 1 000 chez les enfants de 5 à 9 ans. Une tendance à la diminution de la mortalité palustre a été observée pendant cette période, avec des taux particulièrement faibles en 1986, 1988 et 1990. De 1984 à 1987, le taux annuel moyen de mortalité palustre a été de 7,1 pour 1 000 chez les enfants de 0 à 4 ans et 1,1 pour 1 000 chez les enfants de 5 à 9 ans. De 1988 à 1991, le taux annuel moyen de mortalité

⁴⁰ Trape J.F., Legros F., Ndiaye P., Konate L., Bah I.B., Diallo S., Verdier F., Hatin I., Le Bras J., 1989. Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 83 : 761. - 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 : 329-330. - Trape J.F., Legros F., Konate L., Verdier F., Vassal J., 1990. A propos d'un cas de paludisme résistant à la chloroquine au Sénégal. *Bull. Soc. Path. éxot.*, 83 : 669-670.

⁴¹ Sokhna C., 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.

⁴² Garenne M., Fontaine O., 1990. Assessing probable causes of death using a standardized questionnaire : a study in rural Senegal. in : Vallin J., D'Souza S., Palloni A. (eds), *Measurements and analysis of mortality. New approaches*. Oxford : Oxford University Press. 123-142.

palustre a été de 5,4 pour 1 000 chez les enfants de 0 à 4 ans et de 1,2 pour 1 000 chez les enfants de 5 à 9 ans.

À partir de 1992, une forte augmentation de la mortalité palustre a été observée. Chez les enfants de 0 à 4 ans, le taux de mortalité palustre a dépassé 10 pour 1 000 chaque année et a même atteint 17 pour 1 000 en 1995. Chez les enfants de 5 à 9 ans, des taux supérieurs à 3 pour 1 000 ont été observés. En moyenne, la mortalité palustre a atteint respectivement 12,4 pour 1 000 chez les enfants de 0 à 4 ans et 3,3 pour 1 000 chez les enfants de 5 à 9 ans.

L'augmentation de la mortalité palustre à Niakhar a correspondu à l'émergence de la résistance à la chloroquine. Depuis cette émergence, le risque de décès par paludisme chez les enfants de moins de 10 ans a été multiplié par 2,1 (IC 95 %: 1,8-2,5). Chez les enfants de 0 à 4 ans, l'augmentation a été d'un facteur 2,0 (IC 95 %: 1,7-2,4). Dans le groupe d'âges 5 à 9 ans, la mortalité palustre a été multipliée par 2,8 (IC 95 %: 2,4-3,2).

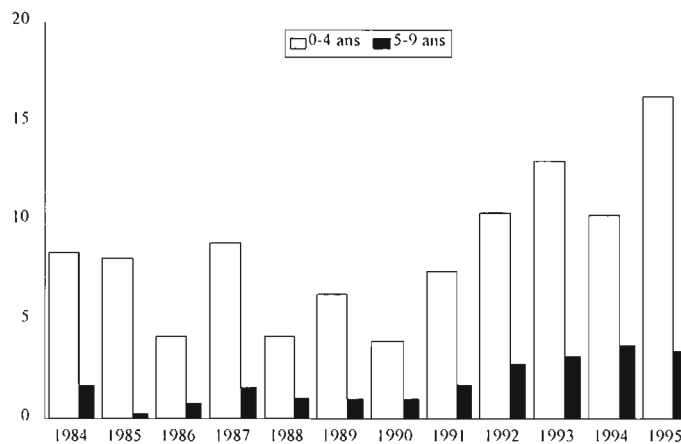


Figure 30 : Évolution du taux de mortalité annuel attribuable au paludisme (décès pour 1 000 enfants par an) dans les groupes d'âges 0-4 ans et 5-9 ans, Niakhar 1984-1995

DISCUSSION

Le suivi permanent depuis 1984 de l'évolution des taux et causes de décès dans la population de Niakhar a permis de mettre en évidence un doublement récent de la mortalité palustre associé à l'émergence puis à l'augmentation de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine. Pendant cette même période, nous avons mis en évidence un phénomène similaire dans deux autres régions du Sénégal⁴³. Ces données sont les premières pour l'Afrique permettant d'apprécier les conséquences de la diminution de l'efficacité de la chloroquine, médicament antipaludique le plus utilisé et souvent le seul disponible pour les populations africaines.

⁴³ Trape J.F., Pison G., Preziosi M.P., Enel C., Desgrées du Lou A., Delaunay V., Samb B., Lagarde E., Molez J.F., Simondon F., 1998. Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. *C. r. Acad. Sci. (Paris), Sci. Vie*, 321 : 689-697.

Dans le cas de Niakhar, ainsi que pour les deux autres populations que nous avons étudiées, il est hautement improbable qu'un ou plusieurs facteurs autres que la résistance à la chloroquine puisse expliquer nos observations.

Tout d'abord, la méthodologie utilisée ne semble pas en cause. En l'absence de données précises de source médicale, il est souvent difficile d'établir avec un faible risque d'erreur la cause d'un décès. Dans le cas du paludisme, en particulier quand la transmission est très saisonnière et de courte durée comme à Niakhar, la spécificité de l'autopsie verbale est généralement considérée comme excellente, pouvant atteindre 90 %⁴⁴. Sa sensibilité est souvent moindre, mais il est probable qu'elle approche cette valeur dans le contexte de Niakhar. La méthode de l'autopsie verbale est utilisée dans toutes les études sur la mortalité palustre dans les populations africaines. Par ailleurs, aucune maladie particulière susceptible d'être confondue avec le paludisme n'est connue pour avoir vu sa fréquence augmentée ces dernières années au Sénégal.

Parmi les facteurs autres que la résistance à la chloroquine qui auraient pu provoquer une augmentation de la mortalité palustre, aucun ne semble devoir être retenu. Il n'y a pas eu de modification marquée du milieu naturel à Niakhar ces dernières années. De même, les fluctuations de la pluviométrie ne sont pas en cause : la mortalité palustre est corrélée à l'importance des pluies à Niakhar mais, à pluviométrie égale, la mortalité palustre est beaucoup plus forte depuis 1992. Enfin, il n'y a pas eu de diminution de l'accès aux soins ni de pénurie particulière en médicaments qui permette d'expliquer cette évolution. Ceci s'applique également aux deux autres populations sénégalaises pour lesquelles nous avons mis en évidence une forte augmentation de la mortalité palustre.

Nos observations montrent la gravité de l'impact de la résistance à la chloroquine en zone rurale au Sénégal et suggèrent que ce phénomène est général en Afrique tropicale. Les alternatives possibles à la chloroquine sont peu nombreuses⁴⁵. Actuellement, seule l'association sulfadoxine-pyriméthamine semble réunir les critères de faible coût, de simplicité d'emploi et de bonne efficacité. Ce médicament est actuellement celui préconisé par le Ministère de la Santé en cas d'échec thérapeutique avec la chloroquine. En 1996, nous l'avons testé chez les malades consultant au dispensaire de Diohine et obtenu d'excellents résultats. La décision éventuelle de remplacer la chloroquine par la sulfadoxine-pyriméthamine comme traitement de première intention devra reposer sur d'autres études avant d'être généralisée au niveau national, mais une réexamen des stratégies thérapeutiques s'impose d'urgence tant pour le Sénégal que l'ensemble de l'Afrique tropicale⁴⁶.

⁴⁴ Snow R.W., Armstrong J.R.M., Forster D., Winstanley M.T., Marsh V.M., Newton C.R.J.C., Waruiru C., Mwangi I., Winstanley P.A., Marsh K., 1992. Childhood deaths in Africa : the uses and limitations of verbal autopsies. *Lancet*, 340 : 351-355.

⁴⁵ Bloland P.B., Lackritz E.M., Kazembe P.N., Were J.B.O., Steketee R., Campbell C.C., 1993. Beyond chloroquine: implications of drug resistance for evaluating malaria therapy efficacy and treatment policy in Africa. *J. inf. Dis.*, 167 : 932-937.

⁴⁶ Trape J.F. 1997. Which strategy for malaria control in Africa ? *Parasitol Today*, 13 : 125-126. - Trape J.F., Rogier C., 1996. Combating malaria morbidity and mortality by reducing transmission. *Parasitol. Today*, 12 : 236-240.

Pour en savoir plus...

SOKHNA C., 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. éxot.*, 90 : 83-89.

TRAPE J.F., PISON G., PREZIOSI M.P., ENEL C., DESGRÉES DU LOÛ A., DELAUNAY V., SAMB B., LAGARDE E., MOLEZ J.F., SIMONDON F., 1998. Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. *C. r. Acad. Sci (Paris), Sci. Vie*, 321 : 689-697.

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
Mortalité.....	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>	