



N° 677/OCEAC/SEM

21 Février 1989

**EVALUATION IN VIVO DE LA CHIMIOSENSIBILITE DE
 PLASMODIUM FALCIPARUM A LA CHLOROQUINE DANS LA
 REGION DE YAOUNDE.**

1- ECOLE DE POUMA

- P. GAZIN*
- C. FARGES**
- R. JAMBOU*
- F. EBERLE*
- J.P LOUIS*
- C.HENGY*

Avec la participation technique de E. MOOH et V. FOUMANE

- * OCEAC, BP 288, Yaoundé;
- ** Hopital Catholique de Pouma.

17 JUL. 1990

ORSTOM Fonds Documentaire
 N° : 30.380 ep1
 Cote : B M p2 VIII

La résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine a été constatée au Sud Cameroun en 1985 (5). Diverses études *in vivo* et *in vitro* ont depuis lors confirmé cette situation (3). Des travaux menés à Yaoundé ont montré un haut niveau de résistance, 60%, chez des sujets habitant cette ville et consultants de formations médicales pour paludisme (2). Le niveau de résistance est moins élevé, 30%, dans des groupes d'écoliers porteurs asymptomatiques aussi bien à Yaoundé qu' en milieu rural proche de cette ville (1).

Nous avons étudié la résistance à la chloroquine *in vivo* chez des écoliers porteurs asymptomatiques.

I - Matériel et méthodes

Pouma est un village situé à 110 km à l'ouest de Yaoundé, sur l'axe routier Yaoundé-Douala. Une mission catholique y a créé un hôpital et une école primaire. Les sujets entrant dans cette étude sont des écoliers âgés de 5 ans (section d'initiation à la lecture) à 15 ans (fin du primaire).

Notre étude a été effectuée en Janvier 1989.

L'ensemble des écoliers présents le premier jour de l'enquête (appelé J0) sont examinés, pesés et prélevés. Les hématozoaires sont recherchés sur frottis mince et sur goutte épaisse, en microscopie optique.

La mise en évidence des hématozoaires est faite sur goutte épaisse. La densité parasitaire est établie sur goutte épaisse par l'examen de 50 champs (environ 1000 leucocytes) et/ou sur frottis mince par l'examen de 100 champs (environ 20 000 hématies). Le résultat est exprimé en nombre de globules rouges parasités par mm³ de sang (GRP/mm³), sur la base de 8000 leucocytes et 4 millions d'hématies par mm³ de sang. Les espèces parasitaires sont déterminées sur frottis mince.

Tous les enfants reçoivent à J0 une dose de 10mg/kg de chloroquine *per os* (Nivaquine Spécia), une dose identique à J1 et une dose de 5mg/kg à J2, soit au total 25 mg/kg en 3 jours. L'absorption des comprimés est contrôlée et les enfants surveillés pendant un quart d'heure après la prise. Les sujets inclus dans le test de sensibilité sont ceux présentant à J0 une parasitémie ≥ 500 GRP/mm³, ayant pris leur traitement à J0, J1 et J2 et qui sont contrôlés à J3 et J7.

II - Résultats

II. 1. Prévalence parasitaire initiale et indice splénique

Parmi les 150 enfants prélevés à J0, 127 soit 85% sont porteurs d'hématozoaires. Cette prévalence ne varie pas avec l'âge (tableau 1).

P. falciparum représente 98% des infections, *P. malariae* 2% et *P. ovale* 1% (ces deux dernières espèces étant associées à *P. falciparum*). Cette prévalence parasitaire très élevée contraste avec l'indice gamétocytique de *P. falciparum* qui n'est que de 4%. La densité parasitaire moyenne décroît avec l'âge, passant de 800 GRP/mm³ chez les moins de 8 ans à 280 GRP/mm³ chez les plus de 14 ans (moyenne géométrique des densités des sujets positifs).

L'indice splénique est de 38% chez les moins de 10 ans et de 28% chez les plus de 10 ans (différence non significative). La rate hypertrophiée moyenne selon l'indice de Hackett est de 2,1 chez les plus jeunes et de 1,5 chez les plus grands.

II. 2 : Efficacité du traitement à la chloroquine

56 enfants présentant une parasitémie initiale à *P. falciparum* ≥ 500 GRP/mm³ entrent dans le cadre de l'étude. Leur densité moyenne à J0 est de 3070 GRP/mm³. Parmi eux, 9 présentent une parasitémie relativement élevée, comprise entre 10 000 et 20 000 GRP/mm³. Il y a 3 cas d'infection mixte à *P. ovale* ou *P. malariae*.

A J3, 26 enfants sont porteurs de trophozoïtes, soit 46%, mais à une très faible densité (densité moyenne: 50 GRP/mm³). A J7, 17 enfants sont porteurs de trophozoïtes, soit 30%, à une densité faible (densité moyenne: 80 GRP/mm³) (tableau 2). Un seul sujet présente une parasitémie élevée : 3000 et 7000 GRP/mm³ de *P. falciparum*. Agé de 14 ans, il a subi une splénectomie il y a 3 ans.

Pour ce sujet, un test *in vitro* est réalisé sur un prélèvement effectué 3 semaines après l'étude. La parasitémie est alors de 2500 GRP/mm³ de *P. falciparum*. La souche est résistante à la chloroquine (CI 50 = 220 nmol/l), sensible à la méfloquine et la quinine.

Il est à noter que l'indice gamétocytique de *P. falciparum* croît de 4% à 16% (différence très significative, $p < 0,01$).

L'âge et le poids moyens des enfants ayant présenté une résistance *in vivo* sont les mêmes que ceux de l'ensemble des enfants porteurs d'hématozoaires (9 ans et 30 kg). Leur indice splénique (34%) est le même que celui de l'ensemble des enfants de l'école (33%).

III - Discussion

Les enfants de l'école de la Mission Catholique de Pouma ont davantage accès aux soins médicaux que les autres enfants de la région. Ils sont probablement des consommateurs assez réguliers d'antipaludéens, ainsi que tend à le montrer leur indice splénique plus bas que celui observé dans des villages des environs (indice splénique de 69% chez les moins de 10 ans, différence très significative avec l'école de Pouma, $p < 0,001$) (Gazin, obs. non publiée).

Malgré cela, la prévalence plasmodiale de ces écoliers est très élevée, sans variation notable avec l'âge. La baisse régulière avec l'âge de la densité parasitaire est un indicateur de l'acquisition d'une immunité plus efficace. Tous les élèves ayant des hématozoaires et présents à l'école les jours de l'étude sont des porteurs asymptomatiques.

La chloroquine est utilisée à la posologie de 25 mg/kg en 3 jours, *per os*. L'absorption des comprimés est contrôlée. Cependant la chloroquinémie et/ou la chloroquinurie n'ayant pas été mesurées, il n'est pas possible d'affirmer que tous les enfants ont présenté une chloroquinémie à un taux considéré comme correct (> 65 nmol/l) (4).

Parmi les 56 enfants de l'étude, 16 (28%) ont présenté une résistance parasitologique *in vivo* : ils sont porteurs de trophozoïtes de *P.falciparum* à J7, mais à une densité très faible. Un seul sujet a présenté une absence totale d'efficacité de la chloroquine: son infection initiale à *P.falciparum* à une densité de 1000 GRP/mm³ s'est non seulement maintenue mais a crû jusqu'à 7000 GRP/mm³. Ce sujet étant splénectomisé, il est dans une situation de moindre efficacité immunitaire, favorisant la mise en évidence des souches résistantes. Le test *in vitro* confirme l'absence d'efficacité de la chloroquine employée selon la posologie classique.

IV - Conclusion

La prévalence parasitaire est remarquablement élevée chez les écoliers étudiés. 30% d'entre eux présentent une résistance *in vivo* à la chloroquine au 8ème jour après le début du traitement.

Mais parmi ces 17 sujets, 16 ne présentent qu'une parasitémie très faible, signifiant que la chloroquine aurait probablement été cliniquement efficace chez eux en cas de traitement d'un accès palustre.

Malgré sa baisse d'efficacité, la chloroquine reste le médicament à utiliser en première intention pour le traitement des accès palustres dans la région de Yaoundé. Il serait souhaitable de préciser le niveau de résistance *in vitro* et l'efficacité *in vivo* chez des malades.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Ghogomu N.A.; Mfonfu D.; Ngintendem B.:
La sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* aux médicaments antipaludéens classiques chez les enfants des écoles primaires et maternelles de Yaoundé.
Premières assises internationales sur le paludisme en Afrique. Yaoundé 1988
- 2 - Hengy C.; Garrigue G.; Abisegue B.; Ghogomu N.A.; Gazin P.; Gelas H.; Kouka- Bemba D.; Lebras J. et Jambou R.:
Surveillance de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à Yaoundé et ses environs - Cameroun. Etude *in vivo* et *in vitro*.
Soumis à publication.
- 3 - Lebras J. *et al*:
Sensibilité de *Plasmodium falciparum* aux quinoléines et stratégies thérapeutiques: comparaison de la situation en Afrique et à Madagascar entre 1983 et 1986.
Bull. Soc. Path. Ex., 1987, **80**: 477- 489.
- 4 - Salako L.A.; Aderounmu A.F.; Walker O. :
Influence of route of administration on the pharmacokinetics of chloroquine and desethylchloroquine.
Bull. WHO, 1987, **67**: 47-50.
- 5 - Sansonetti P.J.; Le Bras J. ; Verdier F. ; Charmot G.; Dupont B.; Lapresle C.:
Chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* in Cameroon.
The Lancet , May 1985.

Tableau 1:

Prévalence et densité parasitaire à J0 chez les enfants de l'école Saint André de Pouma

	Age				TOTAL
	4 à 7 ans	8 à 10 ans	11 à 14 ans	15 ans et plus	
Effectif :	54	38	48	10	150
Positifs :	43	32	43	9	127
Pourcentage :	80%	84%	89%	/	85%
Densité * :	807	770	476	283	618

Tableau 2:

Evolution des parasitémies chez les sujets inclus dans le test *in vivo* à la chloroquine à la dose de 25 mg/kg en 3 jours

	J0	J3	J7
Effectif	56	56	56
Positifs	56	26	17
Densité *	3070	50	80

*: Densité moyenne géométrique des parasitémies des sujets impaludés exprimée en globules rouges parasités par mm³ de sang