



ETUDE DE LA SENSIBILITE DE PLASMODIUM
FALCIPARUM A LA CHLOROQUINE ET A
L'AMODIAQUINE CHEZ LES ENFANTS D'HEVECAM-
NIETE

GAZIN P. LOUIS J.P. HENGY C.

Avec la participation technique de V. FOUMANE.

Hevecam est une Société de Développement créée en 1975 ayant pour but la réalisation d'un complexe agro-industriel de 15 000 hectares de plantations d'hévéas. Le site est implanté à 40 km à l'Est de Kribi, sur la rivière Niété (département de l'Océan, Sud-Ouest du Cameroun), dans une région initialement très peu peuplée (2 à 3 habitants au km²) couverte de forêt primaire dense.

En 1988-89, Hevecam emploie 4000 personnes, dont 3000 manoeuvres. Les familles des travailleurs vivant sur la plantation représentent 5000 personnes, réparties dans 12 villages dotés d'eau potable, éclairage public, infrastructure sociale (école primaire, dispensaire ...). Cette population jeune (73% de moins de 30 ans) est originaire de toutes les régions du Cameroun. La capacité de production de l'entreprise est de 43 tonnes de latex par jour.

Outre les dispensaires, la couverture sanitaire est assurée par un hôpital de 140 lits, équipé pour la chirurgie, tenu par 2 médecins. Les médicaments prescrits sont disponibles à la pharmacie de cet hôpital.

De 1982 à 1987, des études entomologiques et épidémiologiques ont été menées par une équipe de l'IMPM de Yaoundé (5). Un test de sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine à la dose de 25 mg/kg *per os* a alors mis en évidence un taux de résistance élevé (38%) confirmé *in vitro* (CI 50 > 80 nmole/l pour 14 isolats sur 25) (4).

Cette situation inquiétante nous a amené à pratiquer en mars 1989 une étude de sensibilité *in vivo* à la chloroquine et à l'amodiaquine chez des enfants scolarisés d'Hévecam.

I- Matériel et méthodes

Les écoles étudiées sont celles des villages dénomés V1-V2, V6 et V7, choisis *a priori* pour leurs différences :

- V1 - V2 : villages d'agents de maîtrise et de cadres
- V6 : village de manoeuvres
- V7 : village d'ouvriers.

Les enfants présents dans les écoles primaires le premier jour de l'enquête (appelé J0) sont identifiés, examinés, pesés. Ils avalent devant les enquêteurs leur traitement antipalustre. Ils sont prélevés au bout du doigt pour réalisation d'un frottis mince et d'une goutte épaisse.

17 JUL. 1990

ORSTOM Fonds Documentaire
N° : 30.383 ex 1
Cote : B M P2 VIII

Le lendemain et le surlendemain (J1 et J2), les enfants avalent sous contrôle le reste de leur traitement antipalustre. Ils sont surveillés 20 minutes après la prise, pour s'assurer de l'absence de vomissements. A J3 et à J7, les enfants dont la parasitémie initiale à *P.falciparum* était ≥ 500 globules rouges parasités par mm³ (GRP/mm³) ont un prélèvement en bout de doigt pour réalisation de goutte épaisse.

Les hématozoaires sont recherchés sur goutte épaisse : examen de 30 champs, correspondant à environ 600 leucocytes. La densité parasitaire est établie par rapport au nombre de leucocytes et exprimée en GRP/mm³ sur la base de 8000 leucocytes par mm³ de sang. Les espèces parasitaires sont déterminées sur frottis mince, qui servent aussi pour établir la parasitémie en cas de forte densité ($\geq 10\ 000$ GRP/mm³) ou en cas d'infestation mixte, sur la base de 200 globules rouges par champ microscopique et de 4 millions par mm³ de sang.

La moitié des enfants reçoit un traitement par la chloroquine et l'autre moitié par l'amodiaquine. La répartition des traitements est faite au hasard. La posologie des deux produits est de 25 mg/kg de poids corporel, *per os*, en 3 jours (10 mg/kg, 10 mg/kg, 5 mg/kg).

II - Résultats

310 enfants sont examinés et prélevés. Ils sont âgés de 4 à 15 ans; l'âge moyen est de 9,4 ans et le poids moyen de 28 kg. 4 enfants sont fébriles.

II-1- Indices paludologiques

Le taux de prévalence parasitaire est élevé: 75% des enfants sont porteurs d'hématozoaires le premier jour de l'enquête. La prévalence parasitaire varie peu avec l'âge, tandis que la densité parasitaire moyenne (moyenne géométrique des parasitémies) décroît plus nettement (tableau 1). La prévalence parasitaire est significativement plus basse à V1-V2 que dans les autres villages (68% contre 81%, $X^2 = 6,5$, $p < 0,02$).

P.falciparum est présent dans 94% des infections, *P.malariae* et *P.ovale* dans 19% et 1% respectivement.

L'indice gamétocytaire de *P.falciparum*, 2,5%, est bas.

L'indice splénique est de 39%. Il existe une corrélation négative significative entre l'âge et la taille de la rate ($r = -0,31$, $p < 0,01$), une corrélation positive entre la taille de la rate et la densité parasitaire ($r = +0,18$, $p \# 0,05$).

Par ailleurs, 7% des enfants sont porteurs de microfilaires sanguicoles de *Loa loa* et 2,5% de *Mansonella perstans*.

II - 2 - Action des traitements antipalustres

159 enfants sont traités par la chloroquine et 151 par l'amodiaquine. Ces deux groupes ne diffèrent ni par l'âge, ni par le poids moyen et sont également répartis dans les 3 écoles étudiées.

Les enfants inclus dans l'étude d'efficacité des traitements sont ceux ayant une parasitémie initiale à *P.falciparum* ≥ 500 GRP/mm³ et qui ont correctement pris leurs traitements. 122 enfants sont dans ce cas. Leur âge moyen, 9 ans et leur poids moyen, 26 kg, sont ceux de l'ensemble des enfants prélevés. Leur parasitémie moyenne initiale est de 1700 GRP/mm³.

Parmi ces enfants, 113 sont prélevés à J3 (58 "sujets chloroquine" et 55 "sujets amodiaquine"). 14, soit 12,5%, sont porteurs de trophozoïtes de *P.falciparum*, avec une densité moyenne très basse (37 GRP/mm³); la parasitémie la plus élevée est de 190 GRP/mm³. 7 ont été traités à la chloroquine et 7 à l'amodiaquine.

A J7, 99 enfants sont prélevés (48 "sujets chloroquine" et 51 "sujets amodiaquine"). 13, soit 13%, sont porteurs de trophozoïtes de *P.falciparum*, avec une densité moyenne de 62 GRP/mm³. Deux d'entre eux présentent des parasitémies relativement élevées (550 et 1500 GRP/mm³); ils ont tous deux été traités par la chloroquine. 8 des 13 enfants parasités à J7 avaient été traités par la chloroquine; leur parasitémie moyenne est de 71 GRP/mm³. 5 avaient été traités par l'amodiaquine; leur parasitémie moyenne est de 50 GRP/mm³ (tableau 2).

Ni par leur âge, ni par leur poids, ni par leur densité parasitaire initiale, ni par leur indice splénique, ces enfants ne diffèrent du reste des enfants inclus dans l'étude.

III - Discussion

Les premiers cas de résistance *in vivo* de *P.falciparum* à la chloroquine au Cameroun ont été observés début 1985 chez des enfants européens infestés probablement dans la région de Limbé (7). A la même époque, une étude *in vitro* mettait en évidence une bonne sensibilité de souches provenant de sujets vivant à Douala, Yaoundé et Kumba (1). La répartition des souches chloroquinorésistantes apparaît être hétérogène même dans une région comme le Sud-Ouest du Cameroun où le climat équatorial est à l'origine d'une transmission palustre intense et permanente.

Hévécam-Niété a été créé sur un site de forêt inhabitée. L'installation permanente de milliers d'hommes a entraîné d'importantes modifications du milieu naturel: les villages ont été construits sur des zones défrichées, où les collections d'eau, bien ensoleillées, sont devenues des gîtes potentiels très favorables aux anophèles.

La réalité et l'intensité de la transmission palustre sont mis en évidence par le taux de prévalence parasitaire initial élevé que nous avons observé chez les enfants scolarisés d'Hévécam. Il s'agit de porteurs asymptomatiques le jour de l'enquête. Ce taux est classique en Afrique Centrale (8, 6). *P. malariae* ou *P. ovale* sont présents dans 20 % des infestations. Cette situation de prévalence élevée et de présence importante d'espèces plasmodiales autres que *P. falciparum* est en faveur d'une consommation faible ou très faible d'antipaludéens dans cette population. L'indice splénique est équivalent à celui observé dans d'autres études chez des écoliers du Sud Cameroun (2, 3). Il reflète l'importance du parasitisme par les hématozoaires et l'installation progressive avec l'âge d'une immunité efficace. Parmi les 4 enfants fébriles observés le premier jour, aucun ne présente une parasitémie à une densité permettant de retenir le diagnostic d'accès palustre.

Nous avons effectué un test d'efficacité de la chloroquine et de l'amodiaquine aux posologies habituellement prescrites à titre thérapeutique. Les traitements ont été pris sans difficulté. Aucune plainte de prurit ou autre effet secondaire n'a été rapportée.

Au 4ème et au 7ème jours du traitement, 87% des sujets initialement parasités sont indemnes d'hématozoaires dans leur sang périphérique. Les parasitémies moyennes des sujets positifs sont très basses, avec cependant au 7ème jour deux porteurs de parasites à des densités non négligeables.

Ces cas de résistance sont de type RI précoce pour 12 d'entre eux et de type R II pour un. Les cas de résistance sont également répartis dans les 3 écoles étudiées.

Il n'apparaît pas de différence d'efficacité parasitologique entre la chloroquine et l'amodiaquine. Il n'est donc pas actuellement nécessaire d'introduire l'amodiaquine en traitement de première intention de l'accès palustre à Niété.

IV - CONCLUSION

75% des enfants d'Hévécam-Niété étaient porteurs d'hématozoaires le jour de l'enquête et 20% des infestations étaient dues à *P. malariae* ou *P. ovale*.

310 enfants ont été traités soit par la chloroquine, soit par l'amodiaquine à la dose de 25 mg/kg *per os* en 3 jours. Aucune plainte d'effet secondaire n'a été rapportée.

Parmi les sujets ayant une parasitémie initiale à *P. falciparum* > 500 GRP/mm³, 87% ne présentaient plus aucun hématozoaire dans leur sang périphérique le 8ème jour après le début du traitement, 11% avaient de rares parasites et 2% avaient une parasitémie de l'ordre de 1000 GRP/mm³.

Les amino-4-quinoléines utilisées ont montré la même bonne efficacité *in vivo* contre *P. falciparum* en mars 1989 à Niété.

La chloroquine reste le traitement de première intention à utiliser en cas d'accès palustre simple.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) BRASSEUR P.; DRUILHE P.; KOUAMOUO J.; BRANDICOURT O.; DANIS M. and MOYOU S.R.- 1986:
High level of sensitivity to chloroquine of 72 *Plasmodium falciparum* isolates from southern Cameroon in January 1985.
Am.J.Trop.med.Hyg. 35 (4): 711-716
- 2) GAZIN P.; FARGES C.; JAMBOU R.; EBERLE F.; LOUIS J.P. et HENGY C.-1989:
Evaluation *in vivo* de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine dans la région de Yaoundé. 1- Ecole de Pouma.
Doc. tech. OCEAC N°677/SEM 6 pages
- 3) HENGY C. et GAZIN P.- 1989:
Evaluation *in vivo* de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine dans la région de Yaoundé. 2- Ecole de Nkoabang.
Doc. tech. OCEAC N°678/LAB 5 pages

4) KOUAMOOU J.; ENYONG P.; BRASSEUR P.; MOYOU S.R. et DRUILHE P.-1987:
Nouveau foyer de paludisme chloroquino-résistant en zone forestière au Cameroun.
Bull. Soc. Path. Ex., 80: 452-458

5) MOYOU S.R.; SAME EKOBO A.; ENYONG P.A.; FOUMBI J.; KOUAMOOU J. et ABONDO A.- 1987:
Etudes entomologiques et épidémiologiques au site des plantations d'Hévécam. Rapport final.
I. M. P. M. - Doc. ronéo. 45 pages

6) RICHARD A.; LALLEMANT M.; TRAPE J.F.; CARNEVALE P. et MOUCHET J.-1988:
Le paludisme dans la région forestière de Mayombe République du Congo - II. Observations
parasitologiques.
Ann. Soc. belge Méd. Trop. 68: 305-316

7) SANSONETTI P.J.; LEBRAS C.; VERDIER F.; CHARMOT G.; DUPONT B. et LAPRESLE C.-1985:
Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* in Cameroon.
The Lancet, i :1154-1155

8) TRAPE J.F.-1987:
Malaria and urbanisation in Central Africa : the example of Brazzaville- Part IV.
Parasitological and serological surveys in urban and surrounding rural areas.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med and Hyg, 81, suppl. 2: 26-33

Tableau 1 :

Indices paludologiques des enfants d'Hévécam -Niété en mars 1989 avant traitement antipalustre

AGE	≤ 6ANS	7 à 9 ANS	10 à 13 ANS	14 ANS ET PLUS	TOTAL
Effectif	35	138	111	26	310
Prévalence parasitaire	66%	78%	79%	62%	75,50%
Part de P.malariae et/ou P ovale dans les infestations	18%	22%	21%	6%	20%
Densité parasitaire moyenne chez les positifs*	623	714	285	276	467
Indice splénique	37%	40%	37%	/	/
RHM	1,5	1,8	1,8	/	/

* Moyenne géométrique des densités parasitaires des sujets positifs, toutes espèces confondues, en GRP/mm³.
RHM : rate hypertrophiée moyenne selon l'indice de Hackett.

Tableau 2:

Prévalence et densité parasitaire moyenne à J0, J3 et J7 chez les enfants inclus dans le test de sensibilité à la chloroquine et à l'amodiaquine en mars 1989

		J0	J3	J7
Prévalence	C n=62	62/62 = 100%	7/58 = 12%	8/48 = 17%
	A n=60	60/60=100%	7/55 = 13%	5/51 = 10%
Densité parasitaire moyenne des positifs en GRP/mm ³	C	1525	25	70
	A	1900	55	50

C = sujets traités par la chloroquine à la dose de 25 mg/kg per os
A = sujets traités par l'amodiaquine à la dose de 25 mg/kg per os