

SOUCHES CHLOROQUINORÉSISTANTES DE *PLASMODIUM FALCIPARUM* INFECTIVITÉ DU VECTEUR ANOPHÉLIEN ET UTILISATION DES ANTIPALUDÉENS

MOLEZ J.F., ROBERT V. TRAPE J.F.

Résumé :

Dans la banlieue de Dakar la transmission palustre est faible et le paludisme est hypoendémique. Des souches de *P. falciparum* résistantes *in vivo* à la chloroquine y sont rencontrées depuis 1988 (leur proportion se maintient autour de 24% depuis 1992). Cette résistance est de type RI et RII. Des tests de chloroquinosensibilité *in vivo* ont été réalisés chez 68 sujets selon les critères habituels (traitement à la chloroquine à la dose standard de 25mg/kg, pendant 3 jours). Les frottis sanguins sont effectués à J0, J2, J4, J7 et J14, la densité gamétocytaire est estimée par examen standardisé de 200 champs microscopiques. La prévalence en gamétocytes de *P. falciparum* n'a pas varié chez les souches sensibles (S) et chez les résistantes (R) entre J0 et J2. Par contre, à J4 et J7 chez les souches R elle était le double de celle des souches S et le triple à J14. Entre J7 et J14 seulement 30% des sujets ayant une souche S présentaient des gamétocytes, contre 79% des sujets avec une souche R (93% des sujets ayant une RIII présentent une gamétocytemie, contre 59% avec une RI). La densité gamétocytaire à J4, J7 et J14, est plus importante chez les RII que chez les RI et elle est plus importante chez ces derniers que chez les S (à J7 et J14 la moyenne géométrique du nombre de gamétocytes chez les souches S, RI et RII est de 0.7, 2.2 et 12.6 par ml de sang).

Le traitement par la chloroquine n'induit pas de gamétocytogénèse en *P. falciparum* et n'interfère pas avec la transmission une fois les gamétocytes matures en circulation (par contre, un fort taux d'infectivité des souches R est observé chez certains plasmodium de rongeurs après traitement par la chloroquine). Les résultats de la plupart des études sur la chloroquinosensibilité *in vivo* de *P. falciparum* se concentrent sur la réponse des stades asexués, la gamétocytemie est rarement mentionnée et sa prévalence n'est jamais étudiée séparément de la réponse parasitaire globale. Il est établi que la densité en gamétocytes circulants est le facteur majeur qui conditionne l'infection du vecteur anophélien par l'homme. Nos observations suggèrent que, lorsque dans une population humaine il existe un mélange de souches S et R, le traitement par la chloroquine amène les anophèles à être infectés et à transmettre de préférence les souches R (RI et surtout RII). Ceci nous renvoie au constat effectué en zone de chimiorésistance en Afrique tropicale, peu de temps après l'apparition de souches résistantes, il est classique de voir se répandre les RII et observer celles-ci devenir rapidement dominantes. Ces observations montrent que le test classique de chimiosensibilité *in vivo* tenant compte de la gamétocytemie, peut fournir des données parasitologiques porteuses d'informations épidémiologiquement importantes. Ces résultats font discuter le traitement de la résistance par la chloroquine seule et ils font apparaître le manque d'un sporonticide pour contrer la dynamique des souches R (surtout les RII) qui serait à utiliser en association avec un schizonticide classique comme la chloroquine.

INTRODUCTION

Au niveau de la banlieue de Dakar, le paludisme est hypoendémique, la transmission palustre est faible et le taux d'infection estimé selon la méthode parasitologique est d'environ 0,6 par personne et par an (TRAPE & al. 1993).

Des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes *in vivo* à la chloroquine y sont rencontrées depuis 1988. La proportion de ces souches a atteint 47,5% en 1990, pour se stabiliser depuis 1992 autour de 24% (TRAPE & al. 1989 ; GAYE & al. 1991 ; GAYE & al. 1993). Cette chloroquinorésistance est de type RI et de Type RII (avec une plus grande prévalence des RII, RIII est exceptionnel).

I. OBJECTIFS

Dans le cadre d'une surveillance continue du taux de chimiorésistance des souches de *Plasmodium falciparum*, chaque année et à la même époque dans la zone urbaine de Pikine, des tests de chloroquinosensibilité *in vivo* sont réalisés, selon les critères habituels.

II. MÉTHODOLOGIE

Le traitement à la chloroquine est administré à la dose standard de 25mg par kg de poids pendant trois jours. Les frottis sanguins (environ 0,5µl de sang) sont effectués à J0, J2, J4, J7 et J14. Après coloration au Giemsa, la densité gamétocytaire est estimée par examen standardisé de 200 champs microscopiques (TRAPE, 1985).

En 1995, des tests de chloroquinosensibilité *in vivo* ont été réalisés selon les critères habituels chez 68 sujets (âgés de 02 à 70 ans - moyenne de 19,4 ans).

III. RÉSULTATS

La prévalence en gamétocytes de *Plasmodium falciparum* n'a pas varié chez les souches sensibles (n = 42) et chez les souches résistantes (n = 26) entre J0 et J2. Par contre, à J4 et à J7 la prévalence en gamétocytes chez les souches résistantes était le double de celle des souches sensibles et elle en était le triple à J14. Selon le test exact de FISHER, on obtient : P = 0,038 pour J4 ; p = 0,001 pour J7, et p < 0,001 pour J14.

Ainsi entre J7 et J14, seulement 30% des sujets ayant une souche sensible (S) présentaient des gamétocytes circulants contre 79% des sujets avec une souche résistante (p < 0,001 selon le test exact de Fisher). Chez ces derniers, 93% des sujets ayant une souche de type RII présentaient une gamétocytemie contre 59% des sujets ayant une souche de type RI (p = 0,0048 selon le test exact de Fisher).

Fonds Documentaire ORSTOM

ORSTOM - BP 220 Dakar

Cote : Bx14229 Ex : 1



010014229

La densité gamétocytaire à J4, J7 et J14, est ainsi plus importante chez les RII que chez les RI et plus importante chez ces derniers que chez les S. L'analyse combinée des données obtenues à J7 et J14 montre que la moyenne géométrique du nombre de gamétocytes chez les trois catégories de sujets S, RI et RII est respectivement de 0,7 ; 2,2 et 12,6 par μ l de sang. La comparaison respective S/RI, S/RII et RI/RII, donne respectivement $p = 0,026$; $p < 0,0001$ et $p = 0,0006$ avec le test U de Mann-Whitney.

La réponse thérapeutique au test in vivo montre une stratification de la gamétocytemie avec l'âge (S > RI > RII avec respectivement 21,8 ; 16,1 et 15,0 ans). Les données observées à J7 et J14 chez les enfants de moins de 15 ans ($n = 25$) montre une prévalence et une densité gamétocytaire significativement différente entre les porteurs de souches sensibles et les porteurs de souches résistantes ($p < 0,002$ pour la densité, avec le test de Mann-Whitney). Pour la catégorie des plus de 15 ans ($n = 43$), les résultats sont similaires ($p = 0,002$ selon le test exact de Fisher, et $p = 0,002$ avec le test U de Mann-Whitney).

COMMENTAIRES

Le traitement par la chloroquine ne semble pas induire de gamétocytogénèse chez *Plasmodium falciparum* (HOGH & al. 1995) ni être en mesure d'interférer avec la transmission une fois les gamétocytes matures apparus dans la circulation sanguine (WILKINSON & al. 1976 ; SMALLEY 1977 ; TCHUINKAM & al. 1993).

Par contre, un fort taux d'inféctivité des souches résistantes a été observé chez *Plasmodium berghei* et *Plasmodium yoelii nigeriensis* après traitement par la chloroquine (RAMKARAN & al., 1969 ; ICHIMORI & al. 1990).

Les résultats de la plupart des études sur la sensibilité de l'hématozoaire à la chloroquine se concentrent sur la réponse des stades aséxués à la thérapeutique. La gamétocytemie est rarement mentionnée et elle n'est jamais étudiée séparément de la réponse parasitaire globale en test in vivo. Dans les zones où *Plasmodium falciparum* est chloroquinorésistant, SCHAPIRA & al. (1988) rapportent une baisse de la gamétocytemie circulante à J7 au Mozambique après traitement à la chloroquine, STRICKLAND & al. (1986) n'ont trouvé aucun effet du traitement sur la gamétocytemie au Penjab.

Bien que les observations sur la gamétocytemie soient difficiles à extrapoler en termes de transmission, il est le facteur majeur qui conditionne l'infection du vecteur anophélien par l'homme (TCHUINKAM & al, 1993 ; BOUDIN & al. 1993). Nos observations suggèrent fortement que dans une population humaine, lorsqu'il existe un mélange de souches sensibles et de souches résistantes RI et RII, l'administration rapide du traitement par la chloroquine amène les moustiques vecteurs à être infectés et à transmettre de préférence les souches chimiorésistantes (en particulier celles de type RII plus gamétocytogènes). Ceci nous renvoie au constat effectué en zone de chloroquinorésistance d'Afrique Tropicale. En effet, peu de temps après l'apparition de souches chloroquinorésistantes, il est classique de voir se répandre la résistance de type RII et observer celle-ci devenir rapidement dominante.

Ces observations montrent que le test classique de chloroquinosensibilité in vivo tenant compte de la gamétocytemie, peut fournir des données parasitologiques porteuses d'informations épidémiologiquement importantes.

Les résultats font discuter la stratégie de traitement des souches de *Plasmodium falciparum* chimiorésistantes par la chloroquine seule. Ils font apparaître le manque flagrant d'un sporonticide pour contrer cette dynamique des souches résistantes (surtout de type RII) qui serait à utiliser en association avec un schizonticide classique comme la chloroquine.

Ce travail a bénéficié d'une subvention du Ministère de la Coopération et du Développement, Paris - France

BIBLIOGRAPHIE

- **BOUDIN C., OLIVIER M., MOLEZ J.F., CHIRON J.P. & AMBROISE THOMAS P.**
High human infectivity to laboratory-bred *Anopheles gambiae* in a village in Burkina Faso. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1993, **48**, 5, 400-706.
- **GAYE O., FAYE O. BAH I.B., DIALLO S., DIOUF M., NDIAYE P., NDIAYE A.A. & TRAPE J.F.**
Evolution de la chloroquinorésistance en zone urbaine. Résultats d'études menées à Dakar et Pikine. *Ann. Soc. Belge. Med. Trop.*, 1991, **71**, 329-330.
- **GAYE O., BABOU I., FAYE O., FALL A., MOLEZ J.F., BAH I.B. & DIALLO S.**
Morbidity palustre et efficacité thérapeutique des antipaludéens. Etude menée dans la région de Dakar. *Med. Trop.*, 1993, **4**, 479-485.
- **HOGH B., THOMPSON R., HETZEL C., FLECK S.L., KRUSE N.A.A., JONES I., DGEDGE M., BARETTO J. & SINDEN R.E.**
Specific and nonspecific responses to *Plasmodium falciparum* blood-stage parasites and observations on the gametocytemia Mozambique. *Am. J. Trop., Med. Hyg.*, 1995, **52**, 50-59.
- **ICHIMORI K., CURTIS C.F., & TARGETT G.A.T.**
The effects of chloroquine on the infectivity of chloroquine-sensitive and resistant populations of *Plasmodium yoelii nigeriensis* to mosquitoes. *Parasitology*, 1990, **100**, 377-381.
- **RAMKARAN A.E. & PETERS W.**
Infectivity of chloroquine resistant *Plasmodium berghei* to *Anopheles stephensi* enhanced by chloroquine. *Nature*, **223**, 635-636.
- **SMALLEY M.E.**
Plasmodium falciparum gametocytes : the effect of chloroquine on their development. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1977, **71**, 526-529.

SCHAPIRA A. & SCHWALBACH J.F.L.

Evaluation of four therapeutic regimens for falciparum malaria in Mozambique, 1986.
Bull Wld Hth Org., 1988, **66**, 219-226.

STRICKLAND G.T., FOXE., SARWARM., KHALIQ A.A. & MACDONALD M.

Effects of chloroquine, amodiaquine and pyrimethamine-sulfadoxine on *Plasmodium falciparum* gametocytemia.
Am. J. Trop. Med. Hyg., 1986, **35**, 259-262.

TCHUINKAM T., MULDER B., DECHERING K., VERHAVE J.P., COT M., CARNEVALE P., MEUWISSEN J., ROBERT V.

Experimental infections of *Anopheles gambiae* with *Plasmodium falciparum* of naturally infected gametocytes carriers in Cameroon; factor influencing the infectivity of mosquitoes.
Trop. Med. Parasitol., 1993, **44**, 271-276.

TRAPE J.F.

Rapid evaluation of malaria parasite density and standardization of thick smear examination for epidemiological investigation.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1985, **79**, 181-184.

TRAPE J.F., LEGROS F., NDIAYE P., KONATE L., BAH I.B., DIALLO S., VERDIER F., HANTINI. & LE BRAS L.

Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Sénégal.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1989, **83**, 761.

TRAPE R.N., NOEYPATIMANONDH S. & GOULD D.L.

Infectivity of falciparum malaria patients for anopheline mosquitoes before and after chloroquine treatment.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1976, **70**, 306-307.

DAKAR MEDICAL



CRDO - DAKAR

S.G. ISSN 0049 - 1101

Bulletin de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française

COMMUNICATIONS

- | | | | |
|---|----|--|----|
| Données récentes de l'épidémiologie de la Fièvre de la Vallée du Rift (F.V.R.) au Sénégal (THIONGANE Y. et coll.) | 1 | La thrombose portale en milieu tropical : à propos d'une étude échographique prospective (60 cas). (KA M.M. et coll.) | 31 |
| Souches chloroquinorésistantes de <i>Plasmodium falciparum</i> : infectivité du vecteur anophélien et utilisation des antipaludéens. (MOLEZ et coll.) | 7 | L'ulcère marginal de la cornée : Maladie auto-immune, Nouveaux aspects thérapeutiques. (NDIAYE M.R. et coll.) | 35 |
| Problèmes posés par les évacuations obstétricales dans un centre de référence : Quelles solutions ? (KANDJI G. et coll.) | 10 | Profil des cancers de l'hypopharynx au Sénégal : Expérience de la Clinique ORL du CHU de Dakar 1984-1994. (NDIAYE I. et coll.) | 38 |
| Le médicament essentiel hospitalier en Afrique. Un exemple de Recherche médico-économique. (MEILLON C. et coll.) | 19 | Le cancer du rein de l'adulte au CHU de Dakar (GUEYE S.M. et coll.) | 42 |
| Séro-prévalences comparées du VHB et du VHC au cours du carcinome hépato-cellulaire. (SARR A. et coll.) | 21 | Les complications cardiaques de l'hypertension artérielle : Etude prospective à l'hôpital Principal de Dakar. (WADE B. et coll.) | 48 |
| Particularité de l'hydatidose hépatique en Afrique Noire. À propos de 32 cas d'hydatidose observés en République du Niger. (DEVELOUX M. et coll.) | 24 | Flux géniques chez <i>Anopheles gambiae</i> , vecteur du paludisme. Implication dans la transmission (SIMARD F. et coll.) | 51 |
| Place de la bilharziose hépatique au cours des hépatopathies en Médecine Interne à l'hôpital National du Point "G" Bamako-Mali (TRAORE H.A. et coll.) | 26 | Les vecteurs du paludisme au Sénégal : une systématique en évolution. LOCHOUARN L. et coll.) | 55 |
| Tumeur carcinoïde duodénale (À propos d'un cas dakarais). KA-CISSE M. et coll.) | 29 | Virus des hépatites B et C dans le carcinome hépatocellulaire au Sénégal. (KA M.M. et coll.) | 59 |

Spécial Quarantenaire 1996