

QUEL MEDICAMENT POUR TRAITER LE PALUDISME SIMPLE QUAND LA CHLOROQUINE DEVIENT INEFFICACE DANS L'OUEST DE LA CÔTE D'IVOIRE ?

M-C. HENRY, J. NIANGUE, M. KONE

Med Trop 2002 ; 62 : 55-57

RESUME • Dans la sous-préfecture de Zouan Hounien à l'Ouest de la Côte d'Ivoire, un taux d'échecs thérapeutiques (test OMS de 14 jours) a été observé chez 43 % et 6 % des enfants traités respectivement par la chloroquine ou la sulfadoxine/pyriméthamine (SP). La présence d'une parasitémie asymptomatique au jour 7 chez 24 % des enfants traités avec la SP et l'utilisation fréquente d'un des composants de la SP, la sulfadoxine, pour prévenir certaines infections opportunistes du sida ou pour traiter des infections, remet en cause le remplacement de la chloroquine par la SP. Quant à l'amodiaquine, son efficacité thérapeutique et parasitologique doit d'abord être évaluée dans la région.

MOTS-CLES • *Plasmodium falciparum* - Chloroquine - Sulfadoxine/pyriméthamine - Côte d'Ivoire.

BEST REPLACEMENT FOR UNCOMPLICATED MALARIA WHEN CHLOROQUINE BECOMES INEFFECTIVE IN WESTERN COTE D'IVOIRE ?

ABSTRACT • Study of children treated for uncomplicated malaria in the sub-prefecture of Zouan Hounien in Western Côte d'Ivoire demonstrated that clinical failure rates (WHO 14-day test) were 43 % for chloroquine and 6 % for pyrimethamine-sulfadoxine (PS). Two issues raise serious doubts about the use of PS as a replacement for chloroquine. The first is detection of persistent asymptomatic parasitemia at day 7 in children treated with PS. The second is widespread use of one PS component (sulfa d oxine) to prevent opportunistic infection in AIDS patients or to treat infection. Further study will be needed to evaluate the therapeutic and parasitological efficacy of amodiaquine in the region

KEY WORDS • *Plasmodium falciparum* - Chloroquine - Pyrimethamine-sulfadoxine - Cote d'Ivoire.

Le paludisme à *Plasmodium falciparum* reste l'une des plus grandes causes de mortalité en Afrique au Sud du Sahara, pouvant entraîner un million de morts annuellement (1). Pour traiter le paludisme simple, le Ministère de la Santé publique de Côte d'Ivoire recommande la chloroquine (CQ) en traitement de première intention et la sulfadoxine/pyriméthamine (SP) en seconde intention. De manière générale dans le pays, la réponse clinique au traitement par la chloroquine est estimée satisfaisante, avec des taux d'échec se situant entre 6 et 18 %. Cependant le niveau critique d'échecs thérapeutiques, supérieur à 25 %, pourrait entraîner des changements dans les stratégies thérapeutiques (2). Notre étude est une évaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques courants, CQ et SP, effectuée chez des enfants suivis cliniquement et parasitologiquement dans le cadre de l'étude de l'impact de la riziculture sur la transmission et la morbidité palustre en zone forestière à l'Ouest de la Côte d'Ivoire.

MATERIEL ET METHODES

L'étude a été menée à l'Ouest de la Côte d'Ivoire, dans la sous-Préfecture de Zouan Hounien (Préfecture de Danané) près de la frontière du Libéria.

Pour déterminer si la chloroquine pouvait demeurer le médicament de première intention utilisable dans la communauté étudiée, la taille de l'échantillon a été calculée suivant la méthode LQAS d'échantillonnage par lots en 2 étapes (3). L'effectif total requis a été estimé à 62 enfants avec une puissance de test de 80 %, un niveau de confiance de 95 %, en jugeant qu'une proportion acceptable d'échecs thérapeutiques serait de 15 % et une proportion inacceptable d'échecs thérapeutiques de 30 % et en supposant 20 % d'enfants perdus de vue. Simultanément à l'évaluation de la CQ, l'efficacité clinique de la SP a été évaluée. La CQ et la SP ont été administrées de manière aléatoire. Les critères d'inclusion dans l'étude ont été : des enfants âgés de 6 à 59 mois, avec une température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ou une histoire de fièvre la nuit précédente ; sans évidence d'autres maladies ou d'affection cutanée susceptible d'augmenter le risque de réactions indésirables graves ; sans histoire de réaction d'hypersensibilité aux sulfamides ou à d'autres médicaments et sans histoire de traitement antipaludique récent ; ayant une goutte épaisse parasitologiquement positive avec une infection monospécifique à *Plasmodium falciparum* supérieure à 2000 formes asexuées/ μL . Les enfants incapables de prendre une médication par voie orale ont été traités avec la quinine. Les traitements ont été administrés sous contrôle et les enfants surveillés pendant 30 minutes après l'administration du médicament. Si l'enfant vomissait, il recevait une nouvelle dose de médicament. La chlo-

• Travail de l'Unité de Recherche et de Lutte contre le Paludisme (H.M.C., Chef du laboratoire de Biologie des Parasites et des Vecteurs ; A.T. MAE France), Centre P. Richet, Bouaké, du Programme National de Lutte contre le Paludisme (N.J., Directeur) et de l'Institut Pasteur (K.M., Professeur), Abidjan..

• Correspondance : M-C. HENRY, Centre P. Richet, BP 1500, Bouaké 01, Côte d'Ivoire • e-mail : depauw@africaonline.co.ci •

• Article reçu le 13/08/2001, définitivement accepté le 7/01/2002.

roquine base (Nivaquine® Specia) a été administrée à la dose de 25 mg/kg de poids en 3 jours (10-10-5 mg). La SP (Paloxine® Medreich Ltd) a été administrée à la dose unique d'un quart de comprimé par 5 kg de poids. La surveillance clinique et parasitologique des enfants a été effectuée aux jours 0, 2, 3, 7 et 14. En cas d'échec thérapeutique, les enfants ont été traités avec l'amodiaquine. Dans les gouttes épaisses colorées au Giemsa, la numération de *Plasmodium falciparum* a été faite sur le terrain, en prenant comme standard 8.000 globules blancs/ μ L. Vingt pour cent des préparations microscopiques prises au hasard ont été contrôlées au Centre P. Richet de Bouaké. Les réponses du test thérapeutique de 14 jours (3) ont été classées en 3 catégories :

- l'Échec Thérapeutique Précoce (ETP)- quand il y avait apparition, dans les trois premiers jours, de signes de gravité avec parasitémie, ou quand il y avait, au jour 2, de la fièvre + une parasitémie à J2 supérieure à la parasitémie du jour 0, ou quand il y avait, au jour 3, de la fièvre + une parasitémie ou une parasitémie supérieure ou égale à 25 % de la parasitémie du jour 0 ;

- l'Échec Thérapeutique Tardif (ETT)- quand il y avait apparition, entre les jours 4 et 14, de signes de gravité avec parasitémie, ou quand il y avait de la fièvre + une parasitémie ;

- la Réponse Clinique Adéquate (RCA)- quand il y avait absence de parasitémie à jour 14 avec ou sans fièvre, ou, quand il n'y avait pas de fièvre avec ou sans parasitémie.

RESULTATS

L'enquête a eu lieu de mars à juin 1999, d'abord dans 3 villages (Bouenneu, Pepleu et Danta) et ensuite, de mars à juin 2000, au Centre de santé de Zéalé parce que le nombre d'enfants suivis en 1999 ne permettait pas de tirer de conclusion.

Le tableau I montre, au jour du recrutement, des moyennes comparables pour l'âge, la densité parasitaire et la température axillaire dans les deux cohortes. La proportion d'échecs thérapeutiques à la CQ est de 43 % dont 10 % sont des ETP et 33 % des ETT. La limite supérieure de l'efficacité clinique de la CQ jugée inacceptable est largement dépassée. Quant au taux d'échecs thérapeutiques à la SP, il est très faible (6 %) avec 2 % d'ETP et 4 % d'ETT. Par ailleurs, nous avons observé au jour 7 une parasitémie asymptomatique chez 37 % (19/51) des enfants traités par la CQ et chez 24 % (12/51) des enfants traités par la SP.

Tableau I - Caractéristiques de base des cohortes d'enfants de moins de 5 ans traités par la Chloroquine ou la Sulfadoxine/Pyriméthamine et résultats thérapeutiques de leurs traitements dans la région de Zouan Hounien (1999-2000).

	Chloroquine	Sulfadoxine/Pyriméthamine	Comparaison*
Nombre d'enfants recrutés	62	61	-
Nombre d'enfants ayant terminé le suivi	51	51	-
Age moyen en mois \pm ET	25,4 (\pm 15,5)	24,2 (\pm 17,0)	p = 0,7
Température axillaire moyenne au jour 0 (\pm ET)	38,4°C (\pm 1,1)	38,5°C (\pm 0,9)	p = 0,8
Moyenne géométrique de la densité parasitaire au jour 0 de formes asexuées <i>Plasmodium falciparum</i> / μ L (\pm ET)	10 790 (\pm 4)	9 551 (\pm 4)	p = 0,5
Réponse thérapeutique au test de 14 jours			
- Réponse Clinique Adéquate (%)	29 (56,9)	48 (94,1)	P < 0,001
- Echec Thérapeutique Précoce (%)	5 (9,8)	1 (2,0)	
- Echec Thérapeutique Tardif (%)	17 (33,3)	2 (3,9)	

* La comparaison des moyennes et des proportions a été effectuée à l'aide des tests t de Student et chi-carré, à un seuil significatif p = 0,05.

DISCUSSION

L'efficacité thérapeutique de la chloroquine n'est plus du tout satisfaisante dans la région de Zouan Hounien. En 1992 et 1995 (4, 5), des taux élevés, respectivement 30 et 45 %, de souches de *Plasmodium falciparum* parasitologiquement résistantes ont été observées dans cette région frontalière avec le Libéria. L'introduction de souches chloroquino-résistantes dans la région puis leur sélection par une pression médicamenteuse intense avait alors été attribuée à l'afflux des réfugiés libériens (4). Aujourd'hui leur présence pourrait être entretenue, entre autres facteurs, par l'importante mobilité des populations de part et d'autre de la frontière. La région de Zouan Hounien est une zone d'holoendémie palustre. L'anémie y est la complication palustre la plus fréquente chez les enfants et est responsable de la majorité des décès dus au paludisme compliqué à l'Hôpital Général de Danané, qui est l'hôpital de référence de la région (Dibi, communication personnelle). Or, la persistance des parasites après un échec du traitement à la chloroquine empêche l'enfant de récupérer rapidement le statut hémato-logique qui était le sien avant l'accès palustre (6). Le remplacement de la CQ par la SP devrait être discuté pour trois raisons : (i) bien que la SP soit cliniquement efficace, son efficacité parasitologique paraît assez faible puisque 1 enfant sur 4 présente une parasitémie asymptomatique au jour 7 ; (ii) l'un des composants de la SP, la sulfadoxine (cotrimoxazole), qui est bon marché, est fréquemment utilisée en Côte d'Ivoire pour traiter les infections et notamment pour prévenir certaines affections opportunistes du SIDA ; (iii) l'expérience a montré au Malawi (7) que l'utilisation de la SP à large échelle dans un pays où la transmission est relativement haute et la lutte antivectorielle minimale, a eu comme conséquence en moins de 5 ans, une augmentation perceptible des échecs parasitologiques. Comme autre médicament antipaludique disponible, bien toléré et de faible coût en Côte d'Ivoire, il y a l'amodiaquine mais son efficacité thérapeutique et parasitologique doit d'abord être évaluée dans la région. Préconiser l'utilisation d'une association médicamenteuse dans le but de ralentir l'installation d'une résistance est hâtif parce que trop de problèmes ne sont pas résolus, tels, entre autres, le choix de l'association, la surconsommation menant à une pression

médicamenteuse excessive, les mauvaises pratiques, les médicaments de mauvaise qualité (8). Pour ralentir le développement des souches de *Plasmodium falciparum* chimio-résistantes dans la région, il faudra que le changement de médicament de première intention se fasse dans un contexte d'amélioration du diagnostic et de la prise en charge de l'accès palustre simple. A cet effet, des caisses villageoises de médicaments gérées par des agents de santé et une lutte antivectorielle sélective sont progressivement mises en place.

Remerciements • Cette étude a été supportée financièrement par le Projet MIM/WHO n° 980056. Nous remercions le Médecin Chef du District de Santé de Danané, le personnel infirmier et le Chef de Zélaté pour leur collaboration.

REFERENCES

- 1 - ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE - La situation du paludisme dans le monde en 1993. Partie 1 : Population exposée. *REH* 1996; **71** : 7-22.
- 2 - ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE - Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée. WHO/MAL/96.1077.
- 3 - PENALI LK - Panorama de la chimio-résistance du Plasmodium en Côte d'Ivoire et méthodologies d'étude. In « Projet optimal - Premier panel ivoirien pour une utilisation optimisée des moyens actuels de lutte contre la malaria. Recommandations ». Cremsa ed., 2001, pp 14-15.
- 4 - HENRY MC, VAN LEEUWEN W, WATSON P et Coll. - *In vivo* sensitivity of *Plasmodium falciparum* to chloroquine in rural areas of Côte d'Ivoire. *Act Trop* 1994; **58** : 275-281.
- 5 - VILLADARY I, PAQUET C, HEMELSDAEL E et Coll. - Chimiosensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* dans la région de Tabou en Côte d'Ivoire. *Bull Soc Fr Parasitol* 1997; **90** : 10-13.
- 6 - HENRY MC, EGGELTE TA, WATSON P et Coll. - Response of childhood malaria to chloroquine and Fansidar in an area of intermediate chloroquine resistance in Cote d'Ivoire. *Trop Med Int Health* 1996; **1** : 610-615.
- 7 - BLOLAND PB, ETTLING M - Making malaria-treatment policy in the face of drug resistance. *Ann Trop Med Parasitol* 1999; **93** : 5-23.
- 8 - BLOLAND PB, ETTLING M, MEEK S - Traitements antipaludiques associés en Afrique : faut-il y croire ? *Bull World Health Organ* 2001; **4** : 134-144.

