

Chimiosensibilité du Paludisme Importé en France en 2003

Jacques Le Bras¹, Bruno Pradines², Nadine Godineau³, Pascal Houzé⁴, Rémy Durand¹, Guy Galeazzi⁵, Marie Laure Bigel⁶, Agnès Leport¹, Annick Keundjian², Véronique Hubert¹, Pascal Ralaimazava¹, Sandrine Houzé¹, Daniel Parzy², et les correspondants du CNRCP.

Centre National de Référence de la Chimiosensibilité du Paludisme (CNRCP)

¹CHU Bichat Claude Bernard, 75018 Paris, cnrcp.parasit1@bch.ap-hop-paris.fr ;

²Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, 13998 Marseille, imtssa.pra@wanadoo.fr ;

³CHG de Saint Denis, 93200 ; ⁴CHU Saint Louis, 75010 Paris ; ⁵CHU L. Mourier, 92701 Colombes ; ⁶CHG de Mantes, 78701.

RESUME

L'échantillon de cas analysés (772 patients) représente 10 à 15% du paludisme d'importation, avec une grande stabilité des caractéristiques des patients par rapport à l'échantillon des années précédentes. Après une stabilité relative d'une dizaine d'années, la proportion de voyageurs porteurs d'un isolat de *Plasmodium falciparum* résistant à la chloroquine ou aux antifoliques à leur retour d'Afrique augmente à nouveau. L'augmentation de fréquence de la chimiorésistance concerne particulièrement le Sénégal, et, moins significativement, le Mali. La perspective d'un abandon de l'usage prophylactique de la chloroquine associée au proguanil en Afrique continentale est à envisager. La rareté des échecs de l'atovaquone-proguanil, en forte progression de prescription pour la chimioprophylaxie du paludisme, est encourageante. En 2003, comme dans la décennie précédente, 98% du paludisme à *P. falciparum* importé en France est consécutif à l'inobservance de mesures prophylactiques adéquates. Après la conférence de consensus de 1999, la prescription de quinine a supplanté progressivement celle d'halofantrine pour traiter l'accès palustre à *P. falciparum* sans complication. Depuis 2003, l'atovaquone-proguanil prend le relais de la quinine. La méfloquine est prescrite dans moins de 20% des cas. Ces quatre monothérapies représentent 95% des traitements prescrits. Un échec est observé dans 3 à 20% de ces traitements, il est consécutif à une malabsorption ou à un défaut d'observance et la résistance parasitaire est exceptionnelle.

Mots clés : paludisme, importation, prophylaxie, traitement, résistance.

INTRODUCTION

Environ 7000 cas de paludisme sont observés en France chaque année [1]. Ce paludisme, dû essentiellement à *Plasmodium falciparum*, est contracté lors d'un voyage en zone d'endémie. Actuellement, la recommandation d'une chimioprophylaxie s'appuie sur nos connaissances de la sensibilité aux antipaludiques de *P. falciparum* : atovaquone-proguanil (AtoPro) ou chloroquine-proguanil (Chl+Pro) en zone 2, AtoPro, méfloquine (Mef) ou doxycycline (Dox) en zone 3. Le Centre National de Référence de la Chimiosensibilité du Paludisme (CNRCP) a pour mission de surveiller l'évolution de la chimiosensibilité du paludisme afin d'optimiser la prévention et le traitement de *P. falciparum*, seule espèce à poser des problèmes de résistance. Ces données permettent l'établissement des recommandations aux voyageurs par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) [2].

MATERIELS ET METHODES

Isolats

Les isolats de *Plasmodium* proviennent d'hôpitaux français métropolitains et parviennent au CNRCP qui contrôle l'espèce et la parasitémie de chaque isolat. Un recueil des informations épidémiologiques est effectué à l'aide d'une fiche incluant le nom, le prénom, la date de naissance, le pays de résidence, le pays d'origine, le pays d'infestation, la date de retour de zone d'endémie palustre. L'usage ou non d'une chimioprophylaxie, et son observance sont indiqués par le médecin traitant. Ce dernier renseigne sur un éventuel traitement antérieur et sur le traitement prescrit et son efficacité. Les isolats ont été répartis en 3 groupes analysés séparément : 1) dans un but d'épidémiologie descriptive, il a été étudié l'intégralité des isolats de *P. sp.* reçus par le CNRCP de 4 hôpitaux (Bichat Claude Bernard, St Denis, Colombes et Mantes) avec confirmation du diagnostic (microscopique et, si nécessaire, antigénique ou génomique) ; 2) les isolats provenant de cas d'échec prophylactique ou thérapeutique ont été analysés en vue de déterminer la chimiosensibilité de l'isolat de *P. falciparum* et la concentration plasmatique des antipaludiques ; 3) les isolats provenant de malades n'ayant pas pris d'antipaludique pendant leur voyage ni avant prélèvement ont été analysés en vue de déterminer la fréquence des résistances de *P. falciparum* sur un échantillon non soumis à sélection (dans le cas des isolats soumis à une chimioprophylaxie connue, la chimiosensibilité n'est déterminée que pour les antipaludiques non impliqués dans la chimioprophylaxie utilisée). Ont été exclus les isolats pour lesquels l'information sur la chimioprophylaxie est incomplète ou manquante.

Tests de laboratoire

Quatre tests de laboratoire ont été utilisés :

1. Le diagnostic d'espèce et la densité parasitaire sont confirmés au microscope sur frottis mince et goutte épaisse. Les divergences ou difficultés diagnostiques font l'objet d'une confirmation par étude antigénique (ICTnow®, Optimal®) ou génomique par PCR (*PfDHFR*, *PfPRNA* [3, 4]).
2. La chimiosensibilité du *P. falciparum* à la chloroquine (Chl), la quinine (Qui), l'halofantrine (Hal), la Mef, l'atovaquone (Ato) le cycloguanil (Cyc), la pyriméthamine (Pyr) et la Dox est mesurée par des tests isotopiques [5]. La culture du parasite est délicate et n'est effectuée que si la parasitémie au frottis sanguin est supérieure ou égale à 0,5% (25000 formes asexuées par μ L de sang) avec conservation de la morphologie. Les seuils de diminution de sensibilité de ces tests ont été définis statistiquement (moyenne + 2 ET des concentrations inhibitrices 50% (CI₅₀) des isolats de succès thérapeutiques). Ils sont, respectivement, 100 nM (Chl), 6 nM (Hal), 30 nM (Mef), 7 nM (Ato), 800 nM (Qui), 500 nM (Cyc). Pour la Chl, 100 nM est le seuil de résistance clinique.
3. Un test génomique est employé pour les antifoliques (Cyc et Pyr), la Chl et l'Ato. La présence de la mutation ponctuelle Ser⁸ Asn (S108N) dans le gène de la dihydrofolate réductase est corrélée à la résistance in vitro des isolats de *P. falciparum* à la Pyr et au Cyc. La présence de la mutation ponctuelle Lys⁵ Thr (K76T) dans le gène du transporteur associé à la résistance à la Chl est associée à la résistance in vitro des isolats de *P. falciparum* à la Chl. La présence de la mutation ponctuelle Tyr² Ser (Y268S) dans le gène du cytochrome B a été rapportée comme associée à la résistance à l'Ato. Cette technique permet l'étude des prélèvements possédant une faible parasitémie ou présentant des parasites altérés. Une réponse est possible pour 95% des échantillons étudiés et >98% des résistances cliniques et biologiques à Pyr-Cyc ou Chl présentent le génotype *PfDHFR* S108N ou *PfCRT* K76T, respectivement [3, 6].
4. Un dosage par chromatographie CLHP des antipaludiques a été effectué sur le plasma des isolats. Les molécules étudiées sont la Chl et son métabolite actif déséthyl (mChl), le Pro (peu actif) et son métabolite actif le Cyc, la Mef et son métabolite débutyle, l'Ato, la Qui, l'amodiaquine et son métabolite actif déséthyl, et la Dox. Elles sont détectables à des concentrations supérieures ou égales à 5 μ g/L de plasma. Nous considérons que la concentration minimale attendue, 24h après la dernière prise, est de 33 μ g/L pour la Chl (environ 100 μ M/L), de 22 μ g/L pour le Cyc (80 μ M/L), de 680 μ g/L pour la Mef et de 800 μ g/L pour la Dox [7, 8].

Tests statistiques

La distribution de Fischer-Snedecor est utilisée pour déterminer l'intervalle de confiance exact du paramètre p de la loi binomiale de la bi-résistance observée (IC₉₅). Les distributions d'effectifs sont analysées avec le test du χ^2 corrigé selon Yates. Les limites de confiance du risque relatif à 95% sont obtenues par série de Taylor.

RESULTATS

Les isolats de 772 patients consultant dans 41 hôpitaux de la métropole sont parvenus en 2003 au CNRCP nord (n=627) et sud (n=145). Les sujets sont natifs de zone d'endémie pour 64% d'entre eux. *P. falciparum* a été identifié pour 728 isolats (dont 11 associés : 7 avec *P. ovale*, 2 avec *P. malariae* et 2 avec *P. vivax*). L'Afrique est, pour 99% des consultants, la zone de contamination, proportion constante depuis 20 ans.

Description exhaustive des cas de 4 hôpitaux sentinelles

Les hôpitaux Bichat Claude Bernard (BCB), de Saint Denis, de Colombes (hôpital Louis Mourier) et de Mantes, qui ont un recrutement stable (tableaux 1 à 4), ont transmis tous leurs isolats depuis 2000, soit, respectivement, 1022, 436, 164 et 107 isolats pour les 4 années écoulées. BCB n'accueille que des adultes, les autres hôpitaux accueillent enfants et adultes. En 2003, après vérification parasitologique, 371 isolats de *Plasmodium* ont été identifiés (369 par frottis-goutte épaisse, et 2 par PCR). *P. falciparum* reste l'espèce majoritairement retrouvée (tableau 1).

Tableau 1 : Espèces de *Plasmodium* isolées à BCB, St Denis, Colombes et Mantes : nombre (%)

Espèces	2000	2001	2002	2003
<i>P. falciparum</i>	369 (89%)	412 (91%)	431 (91%)	338 (92%)
<i>P. falcip.</i> + autre	3	2	8	2
<i>P. ovale</i>	38	32	27	20
<i>P. vivax</i>	4	6	7	6
<i>P. malariae</i>	6	5	8	5
TOTAL	420	457	481	371

Patients

Dans le recrutement des hôpitaux sentinelles, 91% des sujets ont leur résidence principale en France et 79% sont nés en zone d'endémie. L'âge moyen calculé, identique aux 3 années précédentes, est de 32 ans [4 mois-72 ans] avec 16% d'enfants. Un moindre nombre de cas a été observé en 2003 dans chacun des 4 hôpitaux, la diminution concernant en particulier les sujets contaminés au Cameroun et en Côte d'Ivoire (tableau 2).

Tableau 2 : Description des cas de paludisme de BCB, St Denis, Colombes et Mantes

Cas	2000	2001	2002	2003
< 15 ans	12%	14%	16%	16%
Sex-ratio	1,7	1,5	1,4	1,5
Résidents Europe	88%	88%	90%	91%
Nés en z d'endémie	74%	72%	71%	79%
Pays de contamination (nombre de cas):				
Sénégal	56	72	49	68
Mali	55	61	63	53
Côte d'Ivoire	113	85	98	61
total zone 2	257	268	266	229
Cameroun	58	76	101	52
total zone 3	152	177	204	133
TOTAL	420	457	481	371

Délai de survenue

Le délai médian entre le retour de zone impaludée et le diagnostic, connu dans 327 cas de *P. falciparum*, est de 9 jours (extrêmes 0-382 jours, 10 cas > 4 mois). Pour 17 cas de *P. ovale* le délai médian est de 173 jours (1-720). Pour 6 cas de *P. vivax* le délai médian est de 71 jours (1-103). Dans 5 cas de *P. malariae* le délai médian est de 38 jours (7-122).

Chimioprophylaxie et traitement

Tableau 3 : Chimioprophylaxie avant l'accès à BCB, St Denis, Colombes et Mantes : nombre (%)

Prophylaxie	2000	2001	2002	2003
inconnue	28	27	46	5
aucune	217 (55%)	243 (57%)	267 (61%)	226 (62%)
chlor.+ proguanil	89	102	93	71
méfloquine	9	7	12	11
atovaq.+ proguanil	0	0	1	1
chloroquine	63	62	49	43
proguanil	10	10	3	8
pyriméthamine	4	6	9	3
halofantrine	0	0	1	1
TOTAL	420	457	481	371

Sur les 362 dossiers médicaux renseignés, 225 notent l'absence de prise chimioprophylactique et 137 une prise plus ou moins régulière. Il n'y a pas d'évolution significative des chimioprophylaxies antérieures à l'accès palustre au cours des 4 années (tableau 3).

Les traitements ont évolué après 1999 vers une substitution de l'halofantrine par la quinine ou la méfloquine. En 2003, l'atovaquone-proguanil et la quinine sont prescrites à part égale dans ces 4 hôpitaux. Les bi-thérapies restent l'exception (tableau 4).

Tableau 4 : Traitement de *P. falciparum* à BCB, St Denis, Colombes et Mantes.

Traitement	2000	2001	2002	2003
inconnu	21	77	12	21
quinine seule	243 (70%)	187 (56%)	234 (56%)	102 (33%)
quin. + méfloq.	2	2	3	3
quin. + atov. prog.	1	0	1	3
quin. + cycline	1	2	1	0
quin. + halof.	0	2	1	0
quin. + chloro.	1	0	0	0
quin. + SP	0	1	0	0
atovaq.+ proguanil	1	1	11 (3%)	101 (33%)
méfloquine	41 (12%)	63 (19%)	84 (20%)	55 (18%)
halofantrine	57 (16%)	76 (22%)	81 (19%)	50 (15%)
chloroquine	1	0	3	2
sulfadox.+ pyrim.	0	1	0	0
TOTAL	369	412	431	337

Etude de la chimioprophylaxie de l'ensemble des cas de *Plasmodium falciparum*.

La prise ou non d'une chimioprophylaxie est connue chez 711 des 728 sujets en accès palustre à *P. falciparum*.

Nous considérons comme échec prophylactique un accès palustre à *P. falciparum* malgré une chimioprophylaxie adaptée aux recommandations nationales [2] et jugée régulière à l'interrogatoire médical :

- prise quotidienne de Chl en zone 1,
- prise quotidienne de Chl+Pro ou AtoPro en zone 2,
- prise quotidienne de Chl+Pro, AtoPro, Dox ou hebdomadaire de Mef en zone 3, jusqu'à 7 jours (AtoPro) ou 28 jours après le retour (Chl+Pro, Mef, Dox).

Parmi ces échecs, est considéré comme échec vrai celui observé sous prophylaxie et confirmé par la présence d'une concentration attendue d'antipaludique, compte tenu du délai écoulé depuis la dernière prise. Est considéré comme faux échec un cas sous chimioprophylaxie n'ayant pas la concentration attendue. Est considéré comme échec indéterminé l'accès observé après arrêt de la prise prophylactique.

Nous considérons comme prophylaxie irrégulière les prises déclarées comme telles et comme prophylaxie inadaptée l'usage d'un médicament non recommandé. Les résultats sont détaillés dans le tableau 5.

L'absence de chimioprophylaxie est déclarée par 381 sujets en accès palustre, 20 sujets (6% des 360 contrôles effectués par dosage sanguin chez les sujets revenus de zone d'endémie depuis moins de 5 semaines) ont déclaré à tort une absence de prise d'antipaludique.

Trente échecs prophylactiques et 115 prises irrégulières de l'association Chl+Pro ont été déclarés, seuls 11 ont été confirmés [annexe 1]. En considérant les années 1998-2003, 96% des échecs vrais d'une prophylaxie par Chl+Pro présentaient l'haplotype *PfDHFR* 108N + *PfCRT* 76T (73 isolats) [6].

Tableau 5 : Chimioprophylaxie ayant précédé les accès palustres à *P. falciparum* importés en France métropolitaine en 2003

prophylaxie	échec			prise	
	vrai ¹	faux	indéterminé	irrégulière	inadaptée ²
chlor.+ prog.	11	14	5	73	42
méfloquine	3	-	2	7	4
atovaq.+ prog.	-	-	1	2	-
doxycycline	-	-	-	2	51
chloroquine	-	-	-	-	84
proguanil	-	-	-	-	19
pyriméthamine	-	-	-	-	5
quinine	-	-	-	-	3
halofantrine	-	-	-	-	2
inconnue	-	-	-	-	17
aucune	-	-	-	-	381
TOTAL	14	14	8	-	692

¹concentration plasmatique compatible avec une observance correcte,

²selon les recommandations 2002-03 du CSHPF

La Mef est déclarée dans 16 cas. Trois échecs prophylactiques vrais ont été retenus provenant du Cameroun (n=2) et de Rép dém du Congo (accès à *P. falciparum*) ainsi qu'un autre en provenance des Comores (*P. malariae*). Deux échecs observés en Guyane F sont indéterminés [annexe 2].

L'AtoPro est déclarée dans 3 cas dont 2 prises irrégulières.

La Dox est déclarée dans 53 cas dont 2 utilisations en zone 3 et 51 utilisations en zone 2 (4 prises régulières et 19 prises déclarées régulières mais définies irrégulières après dosage).

La Chl seule est utilisée dans 84 cas en zone 2 ou 3, la prise est régulière dans 18 cas.

Le Pro seul (Paludrine®), la Pyr (Daraprim®), la Qui et l'Hal, déconseillées, sont déclarées dans 29 cas.

Etude du traitement de l'ensemble des cas

Traitement antérieur à la consultation hospitalière

Sur les 772 cas (728 *P. falciparum*), 588 fiches renseignent sur un éventuel traitement antérieur. Dans 86% des cas aucun traitement n'est déclaré avant diagnostic mais 4% des 392 contrôles par dosage plasmatique révèlent des prises non déclarées d'amodiaquine (n=3), de Chl+Pro (n=4), de Pro (n=1), de Mef (n=2) et de Qui (n=5) avant consultation. Parmi les 79 autotraitements déclarés, la Qui a été utilisée dans 32 cas, la Chl dans 14 cas (plus 5 fausses allégations de prise de Chl), la Mef dans 9 cas, l'Hal dans 7 cas, le Pro dans 3 cas, l'AtoPro dans 2 cas, l'association sulfadoxine-pyriméthamine dans 2 cas, l'artésunate dans 2 cas, l'artémether-luméfántrine dans 2 cas¹, l'amodiaquine dans 1 cas. Il n'est pas possible de déterminer les éventuels échecs thérapeutiques parmi ces cas.

Traitement lors de l'hospitalisation

Après diagnostic de paludisme à *P. falciparum*, 651 traitements prescrits à l'hôpital sont connus. Il s'agit dans 614 cas de monothérapie par la Qui (38%), l'AtoPro (25%), l'Hal (16%), la Mef (14%) ou la Chl (0,6%). Les associations qui ont été prescrites sont la Qui et la clindamycine (3%, n=21), la Mef et l'AtoPro (n=1), et la Qui et la Dox (n=1). La Qui a parfois été relayée par l'AtoPro (n=4), la Mef (n=5), l'Hal (n=1). Quatre sujets, dont 3 se sont traités avant la consultation, ne reçoivent pas de traitement et 73 traitements ne sont pas connus. L'efficacité thérapeutique a été jugée selon les critères OMS d'évaluation clinico-biologique de la chimiorésistance en zone d'endémie palustre faible ou nulle [9] : ETP = échec thérapeutique précoce (fièvre et parasites à 72h), ETT = échec thérapeutique tardif (fièvre et parasites entre J7 et J28), RCPA = réponse clinique et parasitologique adéquate à J28. Les résultats figurent dans le tableau 6, les échecs sont détaillés en annexe 3.

Tableau 6 : Réponse aux monothérapies de *P. falciparum*, 2003

Traitement	Décès	ETP	ETT	abs ETP (RCPA)	non revus	total
quinine	3	0	2	59 (13)	188	252
atovaq.+ prog.	0	4	1	96 (35)	61	162
halofantrine	0	1	8	40 (19)	59	108
méfloquine	0	1	0	20 (10)	71	92
chloroquine	0	1	0	1 (1)	2	4

ETP, ETT=échec thérapeutique précoce et tardif ; abs ETP = pas de fièvre ni parasites à 72h ; RCPA=réponse clinique et parasitologique adéquate.

Le taux d'échec des monothérapies usuelles de *P. falciparum* se situe entre 20% (20 échecs pour 78 RCPA) et 3% (20 échecs pour 618 sujets traités). Pour les 44 cas avec une autre espèce que *P. falciparum*, le traitement prescrit à l'hôpital est la Qui dans 15 cas (5 abs ETP dont 2 RCPA, 10 non suivis), la Chl dans 12 cas (4 abs ETP dont 1 RCPA et 8 non suivis), la Mef dans 5 cas (2 RCPA et 3 non suivis), l'Hal dans 4 cas (1 RCPA et 3 non suivis), l'AtoPro dans 3 cas (non suivis), inconnu dans 5 cas.

Chimiosensibilité des isolats de *P. falciparum* sans chimioprophylaxie ni traitement avant prélèvement.

En 2003, il a été réalisé, suivant ces critères d'inclusion, 278 tests isotopiques (218 à Paris, 60 à Marseille). Un échec de culture, lié à une altération non perçue ou à la présence d'un antipaludique dans le plasma, a concerné 24% des tests : l'échec est plus fréquent pour 31 isolats renfermant un antipaludique que pour 101 n'en renfermant pas (OR=6,8 ; p<10⁻⁵). Les données de sensibilité pour ces 31 isolats ont été exclues de l'analyse.

¹ Coartémether, enregistré mais non disponible en Europe

La sensibilité à la Qui de 33 isolats a été déterminée, aucun ne présente de diminution de sensibilité in vitro.

La sensibilité à l'Ato a été mesurée sur 94 isolats dont 19 ont montré une diminution de sensibilité in vitro. Un des 19 isolats de sensibilité faible testés présente une mutation sur le gène du cytochrome B (dossier en annexe). Sept des 19 isolats de sensibilité diminuée ont été traités par l'AtoPro, dont 1 est en ETT (dossier en annexe), 2 en abs ETP, 4 n'ont pas été suivis.

La sensibilité à la Mef de 27 isolats a été étudiée, 4 (traités par Qui) présentent une diminution de sensibilité in vitro (origine : Côte d'Ivoire et Madagascar).

La sensibilité à l'Hal de 26 isolats a été étudiée, 2 (traités par Qui) présentent une diminution de sensibilité in vitro (origine : Côte d'Ivoire et Madagascar).

La sensibilité à la Chl de 122 isolats a été déterminée, 50% sont résistants. La Chl-résistance in vitro est en augmentation en zone 2 (p=0,02) mais pas en zone 3. Il n'était pas mis en évidence de variation annuelle de Chl-résistance dans ces petits échantillons antérieurement à 2003 (tableau 7) [10]. En 2003, la différence entre la proportion de Chl-résistance des pays du groupe 2 (45%) et celle des pays du groupe 3 (65%) est faible (p=0,06) (tableau 7). L'allèle mutant nécessaire à l'expression de la Chl-résistance (*PfCRT 76T*) est retrouvé, seul ou associé à l'allèle sauvage K76, dans 58/61 isolats de CI₅₀>50nM testés, il est également présent, seul ou associé dans 15 des 49 isolats sensibles de CI₅₀<50nM testés. La prévalence de la mutation de Chl-résistance, étudiée pour 470 isolats sans sélection par la Chl en 2003 est de 76%, seule (n=303) ou associée à l'allèle K76 (n=61). Cette prévalence est plus élevée que dans l'échantillon correspondant de 2002 (68% de 408 isolats, p=0,007). Cette augmentation est significative chez les voyageurs contaminés en zone 2 [RR 1,06-1,37 p=0,003] mais elle ne l'est pas chez ceux contaminés en zone 3 [p=0,6]. L'augmentation est nette en provenance du Mali (78% de 72 isolats, RR 0,99-1,57 p=0,05 par rapport à 2002) et du Sénégal (72% de 79 isolats, RR 1,09-2,08 p=0,006 par rapport à 2002). La prévalence de la mutation en 2003 chez les patients revenant de Côte d'Ivoire (70% de 92 isolats) ou du Cameroun (89% de 62 isolats), ne diffère pas de celle de 2002.

Tableau 7. Evolution, en fonction des groupes de pays définis par le CSHPF, des taux de résistance in vitro à la chloroquine, génétique au cycloguanil, et de bi-résistance des isolats de *P. falciparum* importés en France entre 1996 et 2003 et non soumis à sélection médicamenteuse adressés au CNRCP.

R-chloroquine	% d'isolats résistants	
	1996-2002 [IC _{95%}] (n isolats)	2003 (n isolats)
Groupe-2	32% [27-37] (337)* _{SS}	45% (86)** _{NS}
Groupe 3	56% [54-66] (261)*	65% (34)*
R-cycloguanil		
Groupe 2	39% [36-42] (1053)* _{SS}	46% (330)*** _{SS}
Groupe 3	70% [67-72] (634)*	84% (193)***
R-chloroquine et cycloguanil		
Groupe-2	13% [10-17] (312)§ _{SS}	22% (87)** _{SS}
Groupe-3	39% [32-45] (207)§	60% (34)**
Total	22% [20-24] (519)§	33% (121)***

entre groupes : NS = non significatif, s = p < 0,01 et ss = p < 0,001 ;
entre années : *non significatif, **p<0,05, ***p < 0,01

§ ajustement de Fischer-Snedecor

La sensibilité au Cyc a été mesurée sur 532 isolats, soit 529 isolats par étude génomique, 3 par culture in vitro et 10 par les 2 méthodes. Toutes régions confondues, en 2003, le pourcentage d'isolats présentant la mutation ponctuelle S108N dans le gène *PfDHFR* est de 60%. La résistance au Cyc augmente en 2003, en particulier chez les voyageurs contaminés en zone 3 (p<10⁻³ par rapport aux années 96-02, RR 1,11-1,3). Cette augmentation n'est pas perceptible par pays ni sur l'échantillon des seuls hôpitaux sentinelles. En 2003, en fonction des groupes définis par le CSHPF, la proportion de résistance au Cyc est moindre dans le groupe 2 (46% de 330) que dans le groupe 3 (84% de 193) (p<10⁻⁷, RR 0,55-0,62) (tableau 7).

La sensibilité à la fois à la Chl et au Cyc a été mesurée sur 121 isolats. En 2003, la fréquence observée de bi-résistance est de 33% (IC₉₅ = 19-44%) et la fréquence attendue en effectuant le produit des taux de Chl-résistance et de Cyc-résistance est de 30%. Cette fréquence fluctue entre les années de 1996 à 2002 (p=0,1) qui ont été regroupées. La proportion de bi-résistance observée augmente en 2003 par rapport aux 7 années précédentes (RR 1,11-2,03 p=0,01). L'augmentation concerne les pays des groupes 2 et 3 (tableau 7). Comme antérieurement, la proportion de bi-résistance observée reste moindre dans le groupe 2 (22%) que dans le groupe 3 (60%) (p<10⁻⁴).

DISCUSSION

Après une pause d'une dizaine d'années, la proportion de voyageurs porteurs d'un isolat de *Plasmodium falciparum* résistant à la chloroquine à leur retour d'Afrique de l'Ouest francophone augmente à nouveau. L'élévation de la chimiorésistance concerne particulièrement les régions soudanaises, qui avaient conservé des souches de *P. falciparum* en majorité sensibles à la chloroquine. Le niveau de résistance dans ces régions pourrait rejoindre celui atteint plus précocement dans les régions forestières. Cette modification ne se traduit pas, pour 4 hôpitaux sentinelles, par une augmentation du nombre de consultants impaludés (une diminution étant même observée en provenance de Côte d'Ivoire et du Cameroun) ni par une augmentation des échecs prophylactiques à l'association chloroquine-proguanil (mais 98% des sujets de cette étude n'ont pas pris une prophylaxie correcte). La diminution des voyages ou les variations de transmission dans les pays africains visités dans les périodes de forte fréquentation (août et fin décembre), pourrait expliquer une partie de la diminution du nombre de cas observés dans les hôpitaux sentinelles, mais plusieurs facteurs peuvent se cumuler qui devront être cernés plus précisément.

La représentativité de l'échantillon d'isolats étudié par rapport à l'ensemble du paludisme importé en France n'est pas connue. Tout au plus peut-on considérer qu'il correspond à 10 à 15% des cas environ, avec une sur-représentation :

- 1) de *P. falciparum* par rapport aux 3 autres espèces, bénignes, et,
- 2) des sujets originaires d'Afrique par rapport à ceux nés en Europe.

La stabilité dans le temps de l'échantillon en provenance des 4 hôpitaux sentinelles est attestée par l'absence de différence d'âge, de sexe, d'origine, de résidence, de taux d'abstention prophylactique, de délai de consultation après le retour, de prévalence de *P. falciparum* et de parasitémie en fonction des années entre 2000 et 2003. L'augmentation de prévalence du génotype causal de Chl-résistance en 2003 par rapport aux années 2000-2002 est significative ($p < 0,01$) chez les patients de ces seuls hôpitaux qui ne montrent pas, par contre, de différence avec le temps pour la prévalence de la mutation causale de résistance aux antifoliques. Un biais de recrutement ne peut donc pas être exclu qui expliquerait l'augmentation en 2003 de la fréquence de la mutation *DHFR108N* chez des voyageurs contaminés en zone 2. En effet, trois correspondants, les hôpitaux d'Aulnay sous Bois, de pédiatrie de Paris 19^e (R. Debré), et l'hôpital Nord de Marseille ont transmis en 2003 un nombre plus important d'isolats, modifiant légèrement le profil de recrutement des patients (moindre proportion de voyageurs du Cameroun, plus grande proportion des Comores et de Guinée mais proportion identique de sujets revenant du Mali, du Sénégal et de Côte d'Ivoire). La systématisation des dosages, depuis 2002, a permis, par la vérification de l'absence d'antipaludique dans le sang lors de l'isolement des parasites, d'inclure un

plus grand nombre d'échantillons dans l'étude de prévalence des génotypes de résistance. La même démarche d'inclusion des isolats non sélectionnés par un antipaludique a été appliquée en 2002 et en 2003, années entre lesquelles est observée la plus forte différence de prévalence des résistances. Cette démarche a eu pour conséquence d'augmenter le nombre de tests interprétables, augmentant la puissance de l'analyse statistique.

L'augmentation subite de chimiorésistance de *P. falciparum* en Afrique francophone en 1985-86 s'était accompagnée de décès chez les voyageurs consécutifs à des symptomatologies atypiques entraînant un diagnostic tardif ou à une confiance inappropriée dans l'efficacité de la chloroquine [11]. Une vigilance toute particulière s'impose donc à nouveau aux médecins envers leurs patients de retour d'Afrique.

La répartition par pays (tableau 8) des résistances à l'association Chl+Pro ne motive pas de changement de zone 2 en zone 3 pour un pays à cause du faible effectif de données par pays. Il est cependant attendu, en 2004, la confirmation que l'association Chl+Pro est désormais inadaptée à la chimioprophylaxie au Sénégal. Il est important de considérer l'augmentation observée lors des nombreuses études récentes dans ce pays [12]. La perspective, à terme, de la disparition de la zone 2 en Afrique continentale n'est pas à exclure.

La prophylaxie à la doxycycline, qui est recommandée dans des situations très particulières, a une surveillance difficile en raison de la courte demi-vie de la molécule. La rareté des échecs de l'atovaquone-proguanil, en forte progression de prescription pour la chimioprophylaxie du paludisme comme pour son traitement, est encourageante. On ne sait cependant pas la fréquence de son usage par les voyageurs en situation élevée de risque contaminant.

Rappelons qu'en 2003, comme dans la décennie précédente, 98% du paludisme à *P. falciparum* importé en France est consécutif à l'inobservance de mesures prophylactiques adéquates.

Les 21 échecs observés en 2003 (3 décès, 7 ETP et 11 ETT, 18/21 proviennent d'hôpitaux transmettant systématiquement leurs isolats) permettent de situer leur prévalence entre 3% (en considérant les 520 sujets non suivis comme des succès) et 20% (en considérant les seuls sujets ayant eu un contrôle clinico biologique de guérison). Pour l'essentiel, ces échecs sont dus à des malabsorptions ou des défauts d'observance. Le contrôle de guérison de l'accès palustre importé à *P. falciparum* s'impose.

Nous remercions vivement les médecins et biologistes qui ont pris soin de nous transmettre les isolats et de recueillir et de contrôler les renseignements ayant permis cette étude. Les étudiants hospitalo-universitaires en Pharmacie qui ont assuré le suivi thérapeutique des patients ont eu un rôle important dans le contrôle d'efficacité des traitements.

Tableau 8. Pays classés par ordre de fréquence croissante de la proportion d'isolats de *P. falciparum* résistants à la chloroquine et au cycloguanil, dans le paludisme importé d'Afrique et d'Océan Indien en France en 2003 (pays du groupe 3 en grisé).

	Chloroquino-R % (n)	Cycloguanilo-R % (n)	Bi-résistance ^a		
			% théorique 03 ^b	% observé 03 (n)	IC95% 96-02
Madagascar	0 (2)	20 (5)	-	-	0 - 24
R.Centre-Afrique	33 (3)	73 (11)	-	-	0,3 - 26
Mali	44 (16)	31 (78)	14	6 (16)	2,0 - 14
Burkina Faso	0 (2)	45 (11)	-	-	0,9 - 36
Côte d'Ivoire	47 (34)	41 (103)	19	16 (32)	6,9 - 17
Guinée	40 (5)	64 (28)	26	20 (10)	3,5 - 43
Sénégal	45 (20)	56 (84)	26	37 (19)	13 - 29
RI des Comores	50 (4)	62 (45)	-	-	12 - 41
Ghana	0 (2)	83 (6)	-	-	3,5 - 74
Ex Zaïre	-	100 (4)	-	-	11 - 62
Bénin	50 (2)	100 (16)	-	-	15 - 61
Togo	25 (4)	78 (9)	-	-	16 - 85
Congo	86 (7)	96 (26)	83	86 (7)	29 - 70
Cameroun	82 (11)	91 (67)	75	82 (11)	41 - 61
Gabon	100 (3)	100 (7)	-	-	37 - 91
Total importé^c	50 (122)	60 (532)	30	33 (121)	20 - 24

cycloguanil-R : *PfDHFR S108N* ; chloroquino-R : $CI_{50} > 100 \text{ nmol L}^{-1}$; ^aRésistance simultanée aux deux molécules ;

^bProduit de la fréquence de résistance à chaque composé ; ^cy compris les pays non cités

BIBLIOGRAPHIE

1. Legros F, Danis M, Noireau E. Caractéristiques épidémiologiques du paludisme d'importation en France métropolitaine (CNRMI, données 1999-2000). *Bull. Centre National de Référence des Maladies d'Importation*, 2002, 16-17 (disponible sur le site ANOFEL)
2. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Recommandations sanitaires pour les voyageurs. *Bull. Epidémiol. Hebdom.*, 2003, 26-27 : 117-24 (disponible sur <invs.sante.fr>).
3. Durand R, Ramilarisoa O, Sécardin Y, de Pécoules PE, Basco LK, Le Bras J. DHFR gene point mutation as a predictor of *P. falciparum* resistance to cycloguanil in malaria cases from Africa imported to France. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1997, 91 : 460-461.
4. Qari SH, Shi YP, Pieniazek NJ, Collins WE, Lal AA. Phylogenetic relationship among the malaria parasites based on small subunit rRNA gene sequences: monophyletic nature of the human malaria parasite, *Plasmodium falciparum*. *Mol Phylogenet Evol*, 1996, 6: 157-165
5. Le Bras J, Ringwald P. Situation de la chimiorésistance de *P. falciparum* en Afrique en 1989. *Med Trop*, 1990, 50: 11-16.
6. Durand R, Jafari S, Bouchaud O, Ralaimazava P, Keudjian A, Le Bras J, *Plasmodium falciparum* : pfcr and DHFR mutation are associated with chloroquine proguanil prophylaxis failures in travelers. *J. Inf Dis* 2001, 184 : 1633-1634.
7. Touze JE, Keudjian A, Fusai T, Doury JC. Human pharmacokinetics of chloroquine and proguanil delivered in a single capsule for malaria chemoprophylaxis. *Trop Med Parasitology*, 1995, 46 : 158-160
8. Pennie RA, Koren G, Crevoisier C. Steady state pharmacokinetics of mefloquine in long-term travelers. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1993, 87: 459-462.
9. OMS. Monitoring antimalarial resistance. WHO/CDS/CSR/EPH/2002.17 (disponible sur <who.int/csr/resources/publications>).
10. Le Bras J, Pradines B. Chemoresistance in falciparum malaria. *Trends in Parasitol.* 2003, 19: 435-36.
11. Le Bras J, Clausse J.L., Charriot G, Le Hesran JY, Avenec F. Emergence épidémique d'un foyer paludisme chloroquinorésistant au Sud-Ouest Cameroun en Février 1985. *Bull. Epidémiol. Hebdom.*, 1985, n° 22.
12. Daily JP, Roberts C, Thomas SM, Ndir O, Dieng T, Mboup S, Wirth DF. Prevalence of *Plasmodium falciparum* pfcr polymorphisms and in vitro chloroquine sensitivity in Senegal. *Parasitology*. 2003 126: 401-5.

ANNEXE 1

Analyse du prélèvement du diagnostic de sujets déclarant une prise prophylactique correcte de chloroquine-proguanil (*P. falciparum*, 2003, sujets contaminés en zone 3 non présentés)

N° du prélè ^v	Pays de contage	Zone	Délai (j) entre retour et prélè ^v	Parasitémie (%)	Allèle <i>PfDHFR</i> ₁₀₈	CI ₅₀ C (nM) ou/et allèle <i>PfCRT</i> ₇₆	Dosage plasmatique ^a				Echec
							C	Cm	P	Cy	
703060149	Tchad	2	54	0,6800	Asn	Thr	215	102	< 5	< 5	Indéter.
703390566	Mali	2	104	0,5000	Ser	Thr	< 5	< 5	< 5	< 5	Indéter.
703510264	Sénégal	2	44	2,0000	Asn	Thr	< 5	< 5	< 5	< 5	Indéter.
703340242	C Ivoire	2	75	1,9100	Ser	Thr	< 5	< 5	< 5	< 5	Indéter.
703030230	Guinée	2	14	0,0300	Asn	Thr	< 5	< 5	< 5	< 5	FAUX
703370220	Guinée	2	6	0,9000	Ser	Lys	< 5	< 5	< 5	< 5	FAUX
703370404	Guinée	2	5	0,1000	Asn	Thr	< 5	< 5	< 5	< 5	FAUX
703380214	Guinée	2	17	1,4000	Asn	Lys	< 5	< 5	< 5	< 5	FAUX
703380599	Guinée	2	5	1,7000	Asn	Thr	< 5	< 5	< 5	< 5	FAUX
703380567	Burkina	2	14	0,0018	nd	Thr	< 5	< 5	< 5	< 5	FAUX
703010324	Sénégal	2	9	3,2500	Asn	12,7 ; Lys	< 5	< 5	< 5	< 5	FAUX
703340240	Sénégal	2	9	2,5000	Asn	Thr	< 5	< 5	< 5	< 5	FAUX
703380424	Sénégal	2	12	0,2700	Ser	Thr+Lys	< 5	< 5	< 5	< 5	FAUX
703390443	Sénégal	2	17	3,0000	Asn	319 ; Thr	< 5	< 5	< 5	< 5	FAUX
703390445	Sénégal	2	18	1,6000	Asn	Thr/Lys	< 5	< 5	< 5	< 5	FAUX
703400295	Sénégal	2	9	19,5000	Asn	396 ; Thr	< 5	< 5	< 5	< 5	FAUX
703410176	Burkina	2	32	0,0400	Asn	Thr	< 5	< 5	< 5	< 5	FAUX
703530259	Burkina	2	27	5,0000	Asn	Thr	< 5	< 5	< 5	< 5	FAUX
13250	Burkina	2	26	0,4000	Asn	Thr	1123	28,3	< 5	< 5	FAUX ^c
13966	Sénégal	2	36	0,0130	Asn	Thr	89,6	16,1	< 5	< 5	VRAI ^b
703050336	Burkina	2	2	0,0002	Asn	Thr	446	215	232	85,0	VRAI
703330234	C Ivoire	2	0	0,8200	Asn	Thr	80,0	25,0	40,0	12,0	VRAI
703330235	C Ivoire	2	0	0,0200	Asn	Thr	48,0	12,0	38,0	15,0	VRAI
703330236	C Ivoire	2	0	1,5000	Ser	Thr	55,0	35,0	18,0	21,0	VRAI
703340069	Guinée	2	0	3,9300	Asn	Thr	40,0	10,0	30,0	12,0	VRAI
703360453	Mali	2	14	0,0010	Asn	Thr	612	470	297	158	VRAI
703370264	Sénégal	2	3	5,4000	nd	30 ; Thr	529	255	365	180	VRAI
703380491	Sénégal	2	12	2,2500	Asn	242 ; Thr	45,0	10,0	60,0	25,0	VRAI
703470309	Sénégal	2	31	0,8000	Asn	Thr	121	26,0	92,0	18,0	VRAI
13241	Sénégal	2	7	0,1000	nd	nd	118	21,7	125	38,8	VRAI

^a concentration ($\mu\text{g L}^{-1}$) de chloroquine (C), proguanil (P), monodesethylchloroquine (Cm), cycloguanil (Cy), <5 = non détecté

^b concentration supposée résiduelle ; ^c auto traitement ; nd = non déterminé, phénotypes ou génotypes résistants en gras

ANNEXE 2

Analyse des prélèvements diagnostiques de sujets déclarant une prise prophylactique correcte de méfloquine (*P. falciparum*, 2003).

N° du prélèvement	Pays de contage	Zone	Délai en jours entre retour et prélèvement	Parasitémie	CI ₅₀ MQ	Dosage plasmatique ^a		Echec
						Mq	cMq	
12624	Guyane F	3	81	<0,01	nd	<5	<5	Indéterm.
703410177	Guyane F	3	9	0,0200	nd	En cours		Indéterm.
703060344	Cameroun	3	157	0,0020	nd	35,0	45	Vrai ^b
703110054	Cameroun	3	24	0,1500	nd	401	331	vrai
703390572	Ex Zaire	3	13	0,0100	nd	474	803	vrai

^a Mq, cMq = concentration ($\mu\text{g L}^{-1}$) de méfloquine et carboxyméfloquine, ^b concentration supposée résiduelle, 0= absence d'antipaludique ; nd = non déterminé.

ANNEXE 3

Observations d'échecs thérapeutiques

Echecs Malarone[®]

Les traitements par Malarone[®] analysés en 2003 concernent 162 cas de paludisme parmi lesquels 61 sont d'évolution inconnue, 96 n'ont pas présenté d'échec précoce (dont 35 ont eu une réponse clinique et parasitologique adéquate), 4 ont présenté un échec thérapeutique précoce et 1 un échec thérapeutique tardif.

dossier 03420134, patiente de 29 ans, prophylaxie par la Savarine[®] 1cp/j arrêtée au retour du Tchad, fièvre 13j après le retour, *P. falciparum* 0,5%, dosages plasma : proguanil 271 microg/L, cycloguanil 20 microg/L, pas de phénotypage de résistance à l'atovaquone, pas de mutation sur *Pfycytb*, traitement 4 cp Malarone[®] débuté le 11/10, vomissements et diarrhées, pas de dosage atovaquone post traitement, échec thérapeutique précoce, traitée par la quinine le 13/10. Concentration plasmatique cycloguanil/proguanil J0: 20/270 $\mu\text{g/l}$.
Conclusion : échec thérapeutique précoce insuffisamment documenté

dossier 03250347, patient de 45 ans d'origine gabonaise vivant en France, ayant séjourné sans chimioprophylaxie au Niger, présente une fièvre le 18/06/03 avec 0,8% de *P. falciparum*, 4j après son retour, traitement Malarone[®], dosage atovaquone post traitement en cours, échec thérapeutique précoce (0,02% à J3). Le patient ne s'étant pas présenté au contrôle à J7, il est contacté par téléphone, affirme être en bonne santé et déclare repartir au Niger le lendemain. Profil de l'isolat: CI₅₀ Chl : nd; CRT76 : Thr ; CI₅₀ Ato : nd; DHFR : Asn; présence d'une mutation M116I sur *Pfycytb*. Dosage plasmatique J0 : antipaludiques <5 $\mu\text{g/l}$.
Conclusion : échec thérapeutique précoce insuffisamment documenté

dossier 03410493, patiente de 41ans, aucune prophylaxie, Mali, fièvre 4j après le retour, *P. falciparum* 1,9%, pas de phénotypage de résistance à l'atovaquone, traitement Malarone[®] débuté le 6/10 (2cp matin, 2 cp soir, décision du patient), pas de dosage atovaquone post traitement, échec parasitologique précoce (0,1% à J3, pas de mutation *Pfycytb*) mais apyrétique, pas de traitement secondaire, évolution inconnue. Profil de l'isolat : CRT76 : Thr ; DHFR : Ser; absence de mutation sur *Pfycytb*. Dosage plasmatique J0 : antipaludiques <5 $\mu\text{g/l}$.
Conclusion : retard d'efficacité parasitologique, guérison clinique précoce mais évolution inconnue

dossier 03420671, patient d'origine africaine de 28 ans vivant en France, aucune prophylaxie pendant son séjour au Mali, fièvre 7j après le retour, *P. falciparum* 0,2%, traitement Malarone[®], vomissements à J2, échec thérapeutique précoce (1,1% J3), traitement secondaire par la quinine suivi d'une réponse clinique et parasitologique adéquate. Profil de l'isolat : CRT76 : Thr ; DHFR : Ser ; absence de mutation sur *Pfycytb*. Dosage plasmatique J0 : antipaludiques <5 $\mu\text{g/l}$, dosage atovaquone J3 et J4 en cours.
Conclusion : échec thérapeutique précoce après traitement correct mais vomissements de la 3^e prise.

dossier 03410088. Patiente de 22 ans d'origine africaine, vivant en France. Revient le 05/10/03 d'un séjour d'un mois au Mali avec une chimioprophylaxie par Savarine[®], prise irrégulièrement. Elle se présente à l'hôpital pour frissons, sueurs et douleurs abdominales, le frottis revient positif à *P. falciparum* à 0.007%, elle reçoit un traitement par Malarone[®] 4cp x3 jours. La patiente ne prendra que 2cp/j pendant 3 jours, la parasitémie est négative à J3. A J11, elle revient pour fièvre et vomissements, le frottis est positif à 0.75% de *P. falciparum*. Elle sera traitée par Quinine 50mg 3fois/jour. Le 3^e jour la fièvre disparaît et le frottis est négatif. Profil de l'isolat : CI₅₀Chl : 599nM; CRT76 : Thr ; absence de mutation sur *Pfycytb*; CI₅₀ Qui: nd; CI₅₀ Ato:7.87nM; DHFR : Ser. Dosage plasmatique J0 : antipaludiques <5 $\mu\text{g/l}$.
Conclusion: échec thérapeutique lié à un défaut d'observance, résistance à l'atovaquone probable.

Echecs Halfan[®]

Les traitements par Halfan[®] analysés en 2003 concernent 108 cas de paludisme parmi lesquels 59 sont d'évolution inconnue, 40 n'ont pas présenté d'échec précoce (dont 19 ont eu une réponse clinique et parasitologique adéquate), 1 a présenté un échec thérapeutique précoce et 8 un échec thérapeutique tardif.

dossier 03360148. Enfant de 9 ans d'origine africaine, arrivé le 15/08/03 du Bénin. Le 01/09/03, la parasitémie est positive à 1% de *P. falciparum*. Traitement par Halfan[®] sur 24 heures en 3 prises. On le ramène à l'hôpital à J14 pour de la fièvre et la parasitémie est à 0,02%. Une deuxième cure par Halfan[®] est donnée, le contrôle de la parasitémie est négatif à J21 du second tt. Profil de l'isolat: CI₅₀ Chl : nd ; CRT76 : Thr ; CI₅₀ Ato : nd ; CI₅₀ Hal : nd ; DHFR : Asn. Concentration plasmatique cycloguanil/proguanil J0: 150/661 $\mu\text{g/l}$.
Conclusion : Echec thérapeutique tardif, malabsorption probable

dossier 03080069. Jeune patiente de 17 ans d'origine européenne. Revient le 02/02/03 d'un séjour au Cameroun, sans chimioprophylaxie. Elle se présente pour une fièvre le 14/02/03 à l'hôpital, avec une parasitémie à 2,15% de *P. falciparum*. Elle est traitée par 6cp d'Halfan[®] en 3 prises à 6 heures d'intervalle. Un contrôle à J15 révèle une parasitémie à 0,62% de *P. falciparum*. On lui donne une deuxième cure d'Halfan[®] à la même dose avec une suite favorable. Profil de l'isolat : CI₅₀CQ : nd; CRT76 : Lys ; CI₅₀QU : nd; CI₅₀HF : nd; DHFR : Asn. Dosage plasmatique des antipaludiques <5 $\mu\text{g/l}$.
Conclusion : Echec thérapeutique tardif après cure unique, malabsorption probable

dossier 03310146. Enfant de 4 mois, résident en Côte d'Ivoire, arrivé en France le 19/07/03. Présenté à l'hôpital pour une fièvre, diarrhée et un frottis positif à 5,4% de *P. falciparum*. Les parents disent avoir bien donné de la chloroquine en prophylaxie. Traitement par Halfan® 2cp 3fois à 6 heures d'intervalle. A J10 on le ramène pour une fièvre et des vomissements. Il est traité par Halfan® 2cp 3 fois à 6 heures d'intervalle sans notion de rechute. Profil de l'isolat: CI₅₀ Chl : nd; CRT76 : Thr ; CI₅₀ Qui : nd; CI₅₀ Hal : nd; DHFR : Asn. Concentration plasmatique Chl J0 : 30µg/l.

Conclusion : Echec thérapeutique tardif après cure unique, malabsorption probable

dossier 03380213. Enfant de 9 ans d'origine africaine. Revient le 03/09/03 d'un séjour au Sénégal. Chimio prophylaxie par de la Nivaquine® prise irrégulièrement. Le 14/09/03, il présente une fièvre, la parasitémie est positive à 0,6% de *Plasmodium falciparum*. Traitement par Halfan® sur 24 heures en 3 prises. A J17 on le ramène à l'hôpital pour de la fièvre et la parasitémie revient à 0,18%. Une deuxième cure par Halfan® a été donnée, le contrôle de la parasitémie est négatif. Profil de l'isolat: CI₅₀ Chl : 22,8nM; CRT76 : Thr + Lys ; CI₅₀ Ato : 0,67nM; CI₅₀ HF : nd; DHFR : Asn. Dosage plasmatique des antipaludiques <5µg/l.

Conclusion : Echec thérapeutique tardif après cure unique, malabsorption probable

dossier 03440174. Enfant de 2 ans d'origine africaine. Résident en Afrique, arrivé le 13/10/03 du Bénin. Le 26/10/03, il présente une fièvre, la parasitémie est positive à 0,65% de *P. falciparum*. Traitement par Halfan® sur 24 heures en 3 prises. A J30 on le ramène à l'hôpital pour de la fièvre et la parasitémie est positive. Une deuxième cure par Halfan® a été donnée, le contrôle de la parasitémie est négatif. Profil de l'isolat: CI₅₀ Chl : nd ; CRT76 : Thr ; CI₅₀ Ato : nd ; CI₅₀ Hal : nd ; DHFR : Asn. Dosage plasmatique à J0 <5µg/l.

Conclusion : Echec thérapeutique tardif après cure unique, malabsorption probable

dossier 03080165. Enfant de 13 ans d'origine africaine né en France, ayant séjourné 2 mois au Sénégal à l'été 2002 avec une chimio prophylaxie par de la Nivaquine® prise irrégulièrement. Le jour de son retour, le 6/09, il est fébrile et on le présente à l'hôpital, la parasitémie est à 3,5% de *P. falciparum*, on lui prescrit 3 prises d'Halfan® sur 24 heures. Il est revu à J7, son état clinique est stable. Le 22/09 (J16), il revient à l'hôpital avec 4% de *P. falciparum* et il lui est prescrit une seconde cure d'Halfan®. Le 8/10 (J16), il est hospitalisé avec 4% de *P. falciparum* et il lui est prescrit une 3^è cure d'Halfan®. Le 26/10 (J18), il revient à l'hôpital avec 2,6% de *P. falciparum* et il reçoit une 4^è cure d'Halfan®. Début 2003, il lui est prescrit une 5^è cure d'Halfan® dans un second hôpital. Le 15/02/03, il est hospitalisé dans un troisième hôpital avec 0,4% de *P. falciparum*, son hémoglobine est à 13g/dl et il reçoit une 6^è cure d'Halfan® ; il n'y a pas de contrôle de guérison ni de notion de rechute ultérieure chez cet enfant habitant Paris. Profil de l'isolat : CI₅₀ Chl : nd ; CRT76 : Lys ; CI₅₀ Ato : nd ; CI₅₀ HF : nd ; DHFR : Ser.

Conclusion : Echec thérapeutique tardif après cure unique, malabsorption probable

dossier 03350225. Enfant de 10 ans d'origine africaine, arrivé le 18/08/03 du Sénégal. Le 25/08/03, il présente une fièvre, la parasitémie est positive à 0,7% de *P. falciparum*. Traitement par Halfan® sur 24 heures en 3 prises. On le ramène à l'hôpital à J44 pour de la fièvre et la parasitémie revient à 6,5%. L'enfant sera traité par Lariam®, le contrôle de la parasitémie est négatif. Profil de l'isolat: CI₅₀ Chl : nd ; CRT76 : Thr ; CI₅₀ Ato : nd ; CI₅₀ Hal : nd ; DHFR : Ser. Dosage plasmatique des antipaludiques J0 <5µg/l.

Conclusion : Echec thérapeutique tardif après cure unique, malabsorption probable

dossier 03370181. Enfant de 14 ans d'origine africaine. Revient le 28/08/03 d'un séjour au Sénégal. Chimio prophylaxie par de la Savarine® prise irrégulièrement. Le 07/09/03, la parasitémie est positive à 1,36% de *P. falciparum*. Traitement par Halfan® sur 24 heures en 3 prises. A J30 on le ramène à l'hôpital pour de la fièvre et la parasitémie est positive. Une deuxième cure par Halfan® est donnée, le contrôle de la parasitémie est négatif. Profil de l'isolat: CI₅₀ Chl : nd ; CRT76 : nd ; CI₅₀ Ato : nd ; CI₅₀ Hal : 0,61nM ; DHFR : nd. Dosage plasmatique des antipaludiques J0 <5µg/l.

Conclusion : Echec thérapeutique tardif après cure unique, malabsorption probable, isolat sensible à l'halofantrine.

dossier 03390504. Enfant de 7 ans d'origine africaine. Revient le 21/09/03 d'un séjour au Sénégal. Sans chimio prophylaxie. Le 24/09/03, il se présente à l'hôpital, la parasitémie est positive à 1% de *P. falciparum*. Traitement par Halfan® sur 24 heures en 3 prises. A J13 on le ramène à l'hôpital et la parasitémie revient à 1,2%. Une deuxième cure par Halfan® a été donnée, le contrôle de la parasitémie est négatif. Profil de l'isolat: CI₅₀ Chl : nd ; CRT76 : Thr ; CI₅₀ Ato : nd ; CI₅₀ Hal : 0,64 nM ; DHFR : Ser. Dosage plasmatique des antipaludiques J0 <5µg/l.

Conclusion : Conclusion : Echec thérapeutique tardif après cure unique, malabsorption probable, isolat sensible à l'halofantrine.

Echecs Quinine

Les traitements par Quinine analysés en 2003 concernent 252 cas de paludisme parmi lesquels 186 sont d'évolution inconnue, 59 n'ont pas présenté d'échec précoce (dont 13 ont eu une réponse clinique et parasitologique adéquate), 3 sont décédés, 1 a présenté un échec thérapeutique indéterminé et 1 un échec thérapeutique tardif.

Dossier 12625, patient européen de 49 ans, prophylaxie irrégulière par Chl+Pro pendant son séjour en Côte d'Ivoire, fièvre et signes de gravité 2j après le retour, hospitalisé le 27/7/03, *P. falciparum* 15%, traitement Qui+ clindamycine, décès précoce. Profil de l'isolat: CI₅₀ Chl : 115 nM ; CRT76 : Thr ; CI₅₀ Qui : 79 nM ; CI₅₀ Ato : 5,37 nM ; CI₅₀ Hal : 3,02 nM ; DHFR : Ser. Dosage plasmatique des antipaludiques J0 <5µg/l.

Conclusion : Décès précoce après début de traitement.

Dossier 03020093, patiente européenne de 66 ans, aucune prophylaxie pendant son séjour en Côte d'Ivoire, rapatriement pour fièvre et signes de gravité le 4/01/03, *P. falciparum* 13,7%, traitement Qui, décès précoce. Profil de l'isolat: CI₅₀ Chl : 201 nM ; CRT76 : Thr ; DHFR : Asn. Dosage plasmatique des antipaludiques J0 : nd.

Conclusion : Décès précoce après début de traitement.

Dossier 03500430, patient européen de 57 ans, aucune prophylaxie pendant son séjour au Sénégal, fièvre et signes de gravité 15j après le retour, hospitalisé le 8/12/03, *P. falciparum* 2,5%, traitement Qui, décès précoce. Profil de l'isolat: CRT76 : Thr. Dosage plasmatique des antipaludiques J0 <5µg/l.

Conclusion : Décès précoce après début de traitement.

Dossier 03040437, patient d'origine africaine de 21 ans, aucune prophylaxie pendant son séjour en Guinée, fièvre 6 mois après le retour, hospitalisé le 25/1/03, *P. falciparum* 0,27%, traitement par la Qui suivi d'un échec dans un délai non précisé. Guérison après une seconde cure (RCPA) Profil de l'isolat: CRT76 : Lys ; DHFR : Ser. Dosage plasmatique des antipaludiques J0 <5µg/l.

Conclusion : Echec thérapeutique suivi d'une réponse correcte à la seconde cure.

Dossier 030490249, patiente européenne de 67 ans (49 kg), vivant au Congo puis au Burkina Faso depuis 2002, sans chimio prophylaxie, neuropaludisme à Ouagadougou le 30/11/03 traité à la Qui, rapatriement et hospitalisation en soins intensifs le 3/12 (*P. falciparum* 0,03%, Hb 10,4g/dl), poursuite pendant 7j de la Qui, absence de parasites à J4, échec thérapeutique tardif à J21 (2,4% *P.f*). Guérison clinique après traitement à la Malarone®. Profil de l'isolat: CRT76 : Thr+Lys ; DHFR : Ser. Dosage plasmatique des antipaludiques J0 <5µg/l, J3 Qui=8,7 mg/l, J5 Qui=8,4 mg/l.

Conclusion : Echec thérapeutique tardif après 7 jours de traitement correct ayant fourni une quininémie un peu basse, suivi d'une réponse clinique correcte à la Malarone®.

Echecs Lariam®

Les traitements par Lariam® analysés en 2003 concernent 92 cas de paludisme parmi lesquels 71 sont d'évolution inconnue, 20 n'ont pas présenté d'échec précoce (dont 10 ont eu une réponse clinique et parasitologique adéquate), 1 a présenté un échec thérapeutique précoce.

Dossier 03490285. militaire de 23 ans, sous prophylaxie régulière à la Dox pendant son séjour en Côte d'Ivoire, fièvre un mois après le retour, hospitalisé le 28/11/03, *P. falciparum* 15%, traitement par le Lariam®, parasitémie à 0,1% à J3 mais apyrétique et en bon état général. Pas de notion de seconde cure. Dosage plasmatique des antipaludiques J0 <5µg/l.

Conclusion : Echec parasitologique précoce d'évolution inconnue.

Echecs Nivaquine®

Les traitements par Nivaquine® analysés en 2003 concernent 4 cas de paludisme parmi lesquels 2 sont d'évolution inconnue, 1 a présenté une réponse clinique et parasitologique adéquate, 1 a présenté un échec thérapeutique précoce.

Dossier 03340374. patient d'origine africaine de 17 ans, sous prophylaxie irrégulière à la Savarine® pendant son séjour au Sénégal, fièvre 6 jours après le retour, hospitalisé le 19/08/03, *P. falciparum* 2,5%, traitement par la Nivaquine® suivi d'un échec précoce. Pas de renseignement sur le résultat de la seconde cure par quinine. Profil de l'isolat: CRT76 : Thr ; DHFR : Asn. Dosage plasmatique des antipaludiques J0 <5µg/l.

Conclusion : Echec thérapeutique précoce peu documenté.

ANNEXE 4

Pays classés par ordre de fréquence croissante de la proportion d'isolats de *P. falciparum* résistants à la chloroquine et au cycloguanil dans le paludisme étudié sur le terrain entre 1996 et 2003 (pays du groupe 3 en grisé) (données CNRCP).

	Cycloguanilo- R % (n)	Chloroquino- R % (n)	Bi-résistance ^a % théorique ^b
Djibouti 1999	4 (25)	93 (27)	3,7
Djibouti 2002	50 (32)	91 (32)	46
Burkina Faso : BoboDioulasso 1996-99	15 (46)	32 (75)	4,8
Côte d'Ivoire : Bingerville 1996, 98, 99	33 (61)	27 (64)	8,9
Côte d'Ivoire : Danane 2001	53 (32)	97 (39)	51
Niger : Niamey 2001	25 (20)	42 (26)	10,5
Sénégal : Dielmo, Ndiop Pikine 1996	26 (179)	51 (163)	13
Sénégal : Dielmo, Ndiop 1997	48 (75)*	59 (76)**	28
Sénégal : Dielmo, Ndiop 1998	32 (69)*	27 (71)**	8,6
Sénégal : Dielmo, Ndiop 1999	56 (54)*	55 (53)**	31
Sénégal : importé à Dakar 2002	67 (15)	52 (23)	35
Gabon : Libreville 1997	38 (78)	90 (63)	34
Gabon : Libreville 1999	48 (27)	95 (102)	46
Gabon : Port Gentil 1999	64 (10)	81 (15)	52
Thaïlande : Shoklo 1992-98	100 (28)	96 (28)	96
Congo : Pointe Noire 1999	87 (23)	ne	
Liberia : Harper 2000	84 (25)	ne	
Congo : Brazzaville 2001-02	94 (132)	ne	
RD Congo : Kinshasa 2001	95 (96)	ne	
Comores : Mayotte 2000	47 (32)	ne	

cycloguanil-R : *PfDHFR* S108N ; chloroquino-R : $CI_{50} > 100 \text{ nmol L}^{-1}$;

^a résistance aux deux molécules associées ;

^b produit de la fréquence de résistance à chaque composé.

ne = non étudié Différence entre années : *NS, **p=0,02