

Chimiosensibilité du Paludisme Importé en France en 2004

Jacques Le Bras¹, Bruno Pradines², Nadine Godineau³, Pascal Houzé⁴, Rémy Durand¹, Annick Keundjian², Guy Galeazzi⁵, Véronique Hubert¹, Marie Laure Bigel⁶, Célestin Ombolo¹, 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 ;

²Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, 13998 Marseille ;

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

SUMMARY

Travellers in tropical countries import in France more than 4000 *P. falciparum* (*Pf*) isolates annually. Around 15% are sent to us for typing. Isolates from symptomatic patients without previous drug intake (HPLC measurement) are selected for drug susceptibility testing with in vitro tests (1993–2004, n=1100) and with molecular markers (1996–2004, n=2900). Characteristics of corresponding patients are similar over the years, including: African natives (71%); living in France (86%); travelling in Africa (98,9%); returning either from Cameroon, Cote d'Ivoire, Senegal, Mali or Comoros (68%); mean age (34 years); children under 15 years of age (14%); and sex ratio (M:F=1.8). Among these, prevalence of *Pf* chloroquine resistance (in vitro IC₅₀ >100 nM) is 0.57 in 2003–2004; prevalence of *Pf* cycloguanil resistance (in vitro IC₅₀ >500 nM or DHFR mutation S108N) is 0.63 in 2003–2004. Foot-step increase of *Pf* resistance was observed for the two antimalarials. These results are used on an annual basis to adjust prophylactic recommendations for travellers. A prevalence of 0.2 of resistance to chloroquine and cycloguanil in *Pf* from an endemic country is considered as the upper limit for recommending prophylactic use of the association (countries with *Pf* resistance of group 2): Senegal and Cote d'Ivoire exceed this limit in 2003-04. Travellers to other countries with multiple *Pf* resistance are recommended the use of mefloquine or atovaquone/proguanil for which *Pf* resistance is still under 0.2 everywhere (countries of group 3). Indirect evidence for efficiency of these recommendations is gained from the figure of 6-8 travellers among 719 *Pf* attack in 2004 having correctly followed them (<2%). Seven prophylactic failures were confirmed with chloroquine-proguanil (n=6) and mefloquine (n=1). Since the 1999 French consensus, chloroquine or antifolinate containing drugs are no longer used for *Pf* treatment. Resistance of *Pf* isolates to quinine and atovaquone/proguanil, the most prescribed curative drugs, is exceptional. No drug resistance was suspected in other *Plasmodium* species.

Keywords : malaria, imported, prophylaxis, treatment, resistance.

INTRODUCTION

Plus de 5000 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 (AP) ou chloroquine-proguanil (C+P) en zone 2, AP, méfloquine (M) ou doxycycline (Do) 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].

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. 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 [3] : 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.

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*, *Pf rRNA* [4, 5]).
2. La chimiosensibilité du *P. falciparum* à la chloroquine (C), la Q (Q), l'halofantrine (H), la méfloquine (M), l'atovaquone (A) le cycloguanil (Cy), la pyriméthamine (Py) et la doxycycline (Do) est mesurée par des tests isotopiques [6]. L'antipaludogramme est réalisé moins de 48h après prélevement quand la parasitémie au frottis sanguin est supérieure ou égale à 0,5% (25000 formes asexuées par µL de sang). Les seuils de diminution de sensibilité des tests ont été définis statistiquement (moyenne + 2 ET des concentrations inhibitrices 50% (C₅₀) des isolats de succès thérapeutiques). Ils sont, respectivement, 100 nM (C), 6 nM (H), 30 nM (M), 30 nM (A), 800 nM (Q), 500 nM (Cy).
3. Un test génomique est employé pour les antifolines (Cy et Py), la C et l'A. La présence de la mutation ponctuelle Ser⁴⁸⁷Asn (S108N) dans le gène de la dihydrofolate réductase est corrélée à la résistance in vitro des isolats de *P. falciparum* à la Py et au Cy. La présence de la mutation ponctuelle Lys⁵²⁸Thr (K76T) dans le gène du transporteur associé à la résistance à la C est associée à la résistance in vitro des isolats de *P. falciparum* à la C. La présence de la mutation ponctuelle Tyr⁵²⁸Ser (Y268S) dans le gène du cytochrome B a été rapportée comme associée à la résistance à l'A. 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 Py-Cy ou C présentent le génotype *PfDHFR* S108N ou *PfCRT* K76T, respectivement [4, 7].
4. Un dosage par chromatographie CLHP des antipaludiques a été effectué sur le plasma des isolats. Les molécules étudiées sont la C et son métabolite actif déséthyl (Cm), le P (peu actif) et son métabolite actif le Cy, la MQ et son métabolite débutyle, l'A, la Q, l'amodiaquine

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 inclus en 3 groupes analysés séparément : 1) l'intégralité des isolats de *P.sp.* de 4 hôpitaux (Bichat Claude Bernard, St Denis, Colombes et Mantes), a été étudié dans un but d'épidémiologie descriptive; 2) les isolats 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 des groupes 2 et 3 les isolats pour lesquels le pays de contage est inconnu.

Tests thérapeutiques

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 C en zone 1,
- prise quotidienne de C+P ou AP en zone 2,
- prise quotidienne de AP, Do ou hebdomadaire de M en zone 3, jusqu'à 7 jours (AP) ou 28 jours après le retour (M, Do).

et son métabolite actif déséthyl, et la Do. Elles sont détectables à des concentrations supérieures ou égales à 5 µg/L de plasma. Nous considérons que la concentration minimale attendue, 24h après la dernière prise, est de 33 µg/L pour la C (environ 100 µM/L), de 22 µg/L pour le Cy (80 µM/L), de 680 µg/L pour la M et de 0,8 µg/L pour la doxycycline [8, 9].

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 X² corrigé selon Yates. Les limites de confiance du risque relatif à 95% sont obtenues par série de Taylor.

RESULTATS

Les isolats de 775 patients consultant dans 33 hôpitaux de la métropole sont parvenus en 2004 au CNRCP nord (n=649) et sud (n=126). Les sujets sont natifs de zone d'endémie pour 80% d'entre eux. *P. falciparum* a été identifié dans 93% des isolats (n=720 dont 13 associés : 8 avec *P. ovale* et 5 avec *P. malariae*). 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, (tableaux 1 à 4) ont transmis tous leurs isolats depuis 2000, soit, respectivement, 1200, 527, 209 et 132 isolats pour les 5 années écoulées. BCB n'accueille que des adultes, les autres hôpitaux accueillent enfants et adultes. En 2004, après vérification parasitologique, 341 isolats de *Plasmodium* ont été identifiés. La proportion de *P. falciparum*, 91%, est stable (tableau 1).

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

Espèces	2001	2002	2003	2004
<i>P. falciparum</i>	412 (91%)	431 (91%)	338 (92%)	304 (91%)
<i>P. falcip.</i> + autre	2	8	2	8
<i>P. ovale</i>	32	27	20	17
<i>P. vivax</i>	6	7	6	5
<i>P. malariae</i>	5	8	5	7
TOTAL	457	481	371	341

Patients

Dans le recrutement de ces hôpitaux sentinelles, 92% des sujets résident en France et 84% sont nés en zone d'endémie. L'âge moyen calculé, identique aux 3 années précédentes, est de 34 ans [4 mois-74 ans] avec 14% d'enfants. Le nombre de cas observé en 2004 dans chacun des 4 hôpitaux est en diminution, en particulier chez les femmes et au retour du Sénégal (tableau 2).

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

Cas	2001	2002	2003	2004
< 15 ans	14%	16%	16%	14%
Sex-ratio	1,5	1,4	1,5	1,9
Résidents Europe	88%	90%	91%	92%
Nés en z. d'endémie	72%	71%	79%	84%
Pays de contamination (nombre de cas):				
Sénégal	72	49	68	28
Mali	61	63	53	45
Côte d'Ivoire	85	98	61	80
total zone 2	268	266	229	194
Cameroun	76	101	52	60
total zone 3	177	204	133	140
TOTAL	457	481	371	341

Délai de survenue

Le délai médian entre le retour de zone impaludée et le diagnostic, connu dans 297 cas de *P. falciparum*, est de 9 jours (extrêmes 0-1390 jours, 4 cas > 4 mois). Pour 17 cas de *P. ovale* le délai médian est de 65 jours (6-268). Pour 5 cas de *P. vivax* le délai médian est de 66 jours (7-552). Dans 7 cas de *P. malariae* le délai médian est de 30 jours (0-67).

Chimioprophylaxie et traitement

Sur les 334 dossiers médicaux renseignés, 190 notent l'absence de prise chimioprophylactique et 144 une prise en règle irrégulière. Il n'y a pas

d'évolution des attitudes chimioprophylactiques dans cette population depuis une dizaine d'années (tableau 3).

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

Prophylaxie	2001	2002	2003	2004
inconnue	27	46	5	7
aucune	243 (57%)	267 (61%)	226 (62%)	190 (57%)
chlor.+ proguanil	102	93	71	77
méfloquine	7	12	11	8
atovaqu.+ proguanil	0	1	1	3
chloroquine	62	49	43	46
proguanil	10	3	8	5
pyriméthamine	6	9	3	1
halofantrine	0	1	1	0
doxycycline	0	0	0	4
TOTAL	457	481	371	341

Dans ces 4 hôpitaux les traitements ont évolué après 1999 vers une substitution de l'H par la Q ou l'AP qui sont prescrites à part égale et plus volontiers que la M (tableau 4).

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

Traitement	2001	2002	2003	2004
inconnu	77	12	22	20
quinine seule	187 (56%)	234 (56%)	102 (33%)	104 (35%)
quin. + méfloqu.	2	3	3	1
quin. + atov. prog.	0	1	3	0
quin. + cycline	2	1	0	0
quin. + halof.	2	1	0	0
quin. + chloro.	0	0	0	0
quin. + SP	1	0	0	0
atovaqu-proguanil	1	11 (3%)	101 (33%)	117 (40%)
méfloquine	63 (19%)	84 (20%)	55 (18%)	38 (13%)
halofantrine	76 (22%)	81 (19%)	50 (15%)	30 (10%)
chloroquine	0	3	2	1
sulfadox-pyrim.	1	0	0	2
TOTAL	412	431	338	312

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

L'usage ou non d'une chimioprophylaxie est connu chez 719 des 720 cas de *Pf* (tableau 5). L'absence de chimioprophylaxie est déclarée par 450 sujets et confirmée par l'absence d'antipaludique décelable dans le plasma chez 376 (92%). L'association C-P est déclarée avoir été prise correctement lors du séjour en zone 2 par 22 sujets mais seuls 6 ont une concentration plasmatique qui le confirme, 2 restant indéterminés [annexe 1] ; 129 sujets ont pris C-P irrégulièrement ou lors d'un séjour en zone 3. En considérant les années 1998-2004, 97% des échecs vrais d'une prophylaxie par C+P présentaient l'haplotype *PfDHFR* 108N + *PfCRT* 76T (81 isolats) [7].

Tableau 5 : Chimioprophylaxie ayant précédé les accès palustres à P. falciparum importés en France métropolitaine en 2004

prophylaxie	échec			prise	
	vrai ¹	faux	indéterminé	irrégulière ²	inadaptée ³
aucune	-	-	-	-	376
chloroq.+ prog.	6	14	2	74	55
chloroquine	-	-	-	-	134
doxycycline	-	5	6	15	-
méfloquine	1	-	2	8	3
proguanil	-	-	-	-	14
atovaq.-prog.	-	-	-	2	-
sulfad.-pyrimét.	-	-	-	-	1
artésunate	-	-	-	-	1
inconnue	-	-	-	-	1
TOTAL	7	19	10	99	585

¹concentration plasmatique compatible avec une observance correcte,

²oubli ou arrêt prématuré,

³selon les recommandations du CSHPF parues en 2003

La M est déclarée dans 14 cas. Un échec prophylactique vrai à la M a été retenu provenant de République de Centre Afrique. Deux échecs observés aux Comores et au Cameroun sont indéterminés [annexe 2]. L'AP est déclarée dans 2 cas avec prises irrégulières. La Do est déclarée dans 26 cas dont 11 prises dites régulières (dont 5 infirmées par le dosage) et 15 prises

irrégulières. La C seule est utilisée dans 134 cas en zone 2 ou 3, la prise était régulière dans 9 cas. Le proguanil seul (Paludrine®), la SP (Fansidar®) ou l'artésunate, déconseillés, sont déclarés dans 16 cas.

Etude du traitement de l'ensemble des cas

Traitement antérieur à la consultation hospitalière

Sur les 775 cas (720 *P. falciparum*), 646 fiches renseignent sur un éventuel traitement antérieur. Dans 83% des cas aucun traitement n'est déclaré avant diagnostic mais 6% des 415 contrôles par dosage plasmatique révèlent des prises non déclarées de Q (n=12), de C (n=6), de C+P (n=4), d'A (n=2), de P (n=1) et de Q+C (n=1) avant consultation. Parmi les 108 autotraitements déclarés, la C a été utilisée dans 38 cas, la Q dans 21 cas, la M dans 11 cas, l'H dans 11 cas, le P dans 2 cas, la pyriméthamine dans 2 cas, l'AP dans 5 cas, l'association sulfadoxine-pyriméthamine dans 6 cas, la doxycycline dans 2 cas, l'artémether-luméfantrine dans 1 cas¹, l'amodiaquine dans 4 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*, 633 traitements prescrits à l'hôpital sont connus. Il s'agit de monothérapie par l'AP (42%), la Q (32%), la M (14%), l'H (12%) ou la C (0,3%). Les 14 associations qui ont été prescrites sont la Q et la clindamycine (n=4), la Q puis l'AP (n=5), la Q puis la M (n=2), la Q puis l'H (n=1) et la Q et la doxycycline (n=2). Cinq sujets, dont 3 se sont traités avant la consultation, ne reçoivent pas de traitement et 88 traitements ne sont pas connus. Les résultats figurent dans le tableau 6, les échecs sont détaillés en annexe 3.

Tableau 6 : Réponse aux monothérapies de *P. falciparum*, 2004

Traitement	Décès	ETP	ETT abs	ETP (dont RCPA)	perdus	total
quinine	2	0	2	106 (30)	96	206
atovaq.+ prog.	0	3	2	166 (79)	84	255
halofantrine	0	0	5	23 (4)	43	71
méfloquine	0	0	1	26 (4)	55	82

ETP, ETT=échec thérapeutique précoce et tardif ; abs ETP = disparition de la fièvre et des parasites avant J7 ; RCPA=réponse clinique et parasitologique adéquate (pas de parasites asexués à J28).

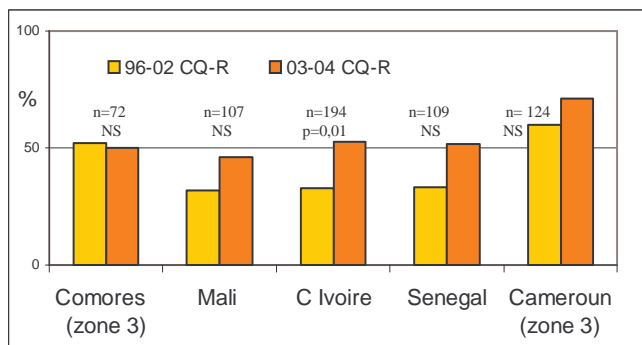
Pour les 55 cas avec une autre espèce que *P. falciparum*, le traitement prescrit à l'hôpital est la C dans 23 cas (9 abs ETP dont 2 RCPA et 14 non suivis), la Q dans 9 cas (2 abs ETP, 7 non suivis), l'AP dans 6 cas (4 RCPA et 2 non suivis), la M dans 5 cas (2 abs ETP et 3 non suivis), l'H dans 5 cas (non suivis), inconnu dans 2 cas.

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

Il a été réalisé avec succès 214 antipaludogrammes (157 à Paris, 57 à Marseille) en 2004 sur des isolats n'ayant pas été en contact avec un antipaludique. Un échec de culture, lié à une altération non perçue ou à la présence d'un antipaludique dans le plasma, a concerné 30% des tests.

La sensibilité à la chloroquine de 157 isolats a été déterminée, 57% sont résistants. Alors qu'il n'était pas mis en évidence de variation annuelle de C-résistance antérieurement à 2003 [10], la C-résistance in vitro est en augmentation en zone 2 en 2003-04 et tend à rejoindre les valeurs observées en zone 3 (fig.1).

Fig. 1. Evolution du % d'isolats de *P. falciparum* résistants in vitro à la chloroquine importés des 5 principaux pays de contamination.



¹ Coartémether ou Riamet, enregistré mais non disponible en France

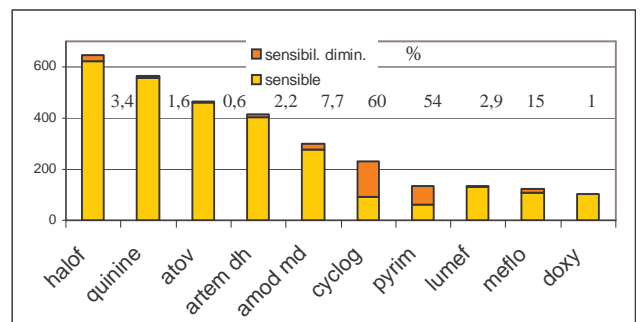
La sensibilité à l'atovaquone a été mesurée sur 119 isolats, tous présentant une grande sensibilité (CI₅₀ maximum 16nM). Aucun des isolats testés n'a présenté de mutation sur le gène du cytochrome B. Un isolat de génotype sauvage avant traitement a présenté une CI₅₀ à 8200 nM et une mutation cytB 276 lors de l'échec tardif.

La sensibilité à la quinine de 57 isolats a été déterminée, un isolat (origine Comores, traité par M) a présenté une résistance in vitro.

La sensibilité à l'halofantrine de 57 isolats a été étudiée, 3 (1 traité par l'AP avec succès, 2 traitements inconnus) présentent une diminution de sensibilité in vitro (origine : Côte d'Ivoire, Comores et Guinée).

La sensibilité à la méfloquine de 53 isolats a été étudiée, 10 (2 traités avec succès par l'AP, 2 par la Q, 3 traités M non suivis, 3 traitements inconnus) présentent une diminution de sensibilité in vitro (origine : Centre-Afrique-n=2-, Comores-n=2-, Madagascar-n=2-, Côte d'Ivoire-n=2-, Guinée et Gabon. La sensibilité à ces antipaludiques est résumée fig.2.

Fig. 2. Sensibilité in vitro aux antipaludiques relais de la chloroquine des isolats de *P. falciparum* importés en 1996-2004 (en ordonnées le n° d'isolats étudiés).



L'allèle mutant nécessaire à l'expression de la C-résistance (*PfCRT* 76T) est retrouvé chez 70% des 477 isolats sans sélection par la chloroquine en 2004. La variation du taux de mutants est parallèle à celle du taux de phénotypes résistants mais, compte tenu d'un effectif plus important de génotypes, l'augmentation est significative en 2003-04 en provenance du Mali et du Sénégal (P<0,001). La prévalence de la mutation chez les patients revenant de Côte d'Ivoire ou du Cameroun ne diffère pas entre 2002 et 2004. La sensibilité au cycloguanil a été mesurée sur 585 isolats, soit 531 isolats par étude génomique, 8 par culture in vitro et 46 par les 2 méthodes. Toutes régions confondues, en 2004, le pourcentage d'isolats présentant la mutation ponctuelle S108N dans le gène *PfDHFR* est de 63%. La résistance au Cy augmente en 2003-04, particulièrement en zone 2. Cette augmentation est significative sur les deux années écoulées au Sénégal et au Mali (p< 10⁻⁴). En 2004, en fonction des groupes définis par le CSHPF, la proportion de résistance au Cy est moindre dans le groupe 2 (49%) que dans le groupe 3 (82%) (p<10⁻⁷).

La sensibilité à la fois à la C et au Cy a été mesurée sur 149 isolats. En 2004, la fréquence observée de bi-résistance est de 42% (IC₉₅ = 34-50%) et la fréquence attendue en effectuant le produit des taux de C-résistance et de Cy-résistance est de 36%. La proportion de bi-résistance observée augmente en 2003-04 par rapport aux 7 années précédentes (p<10⁻³) (fig.3). L'augmentation concerne les pays des groupes 2 et 3 mais la proportion de bi-résistance observée en 2004 reste moindre dans le groupe 2 (33%) que dans le groupe 3 (60%) (fig.4).

Fig. 4. Fréquence de résistance à l'association chloroquine-proguanil des isolats de *P. falciparum* importés en 1993-2004 des zones 2 et 3.

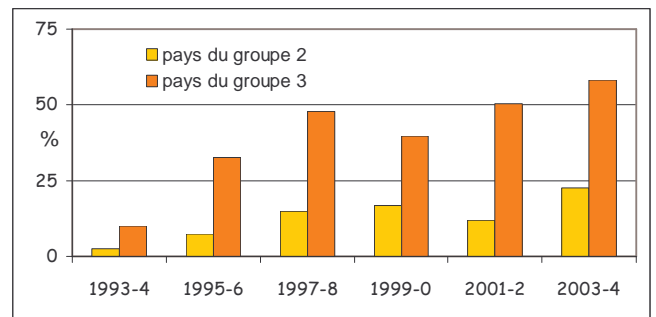
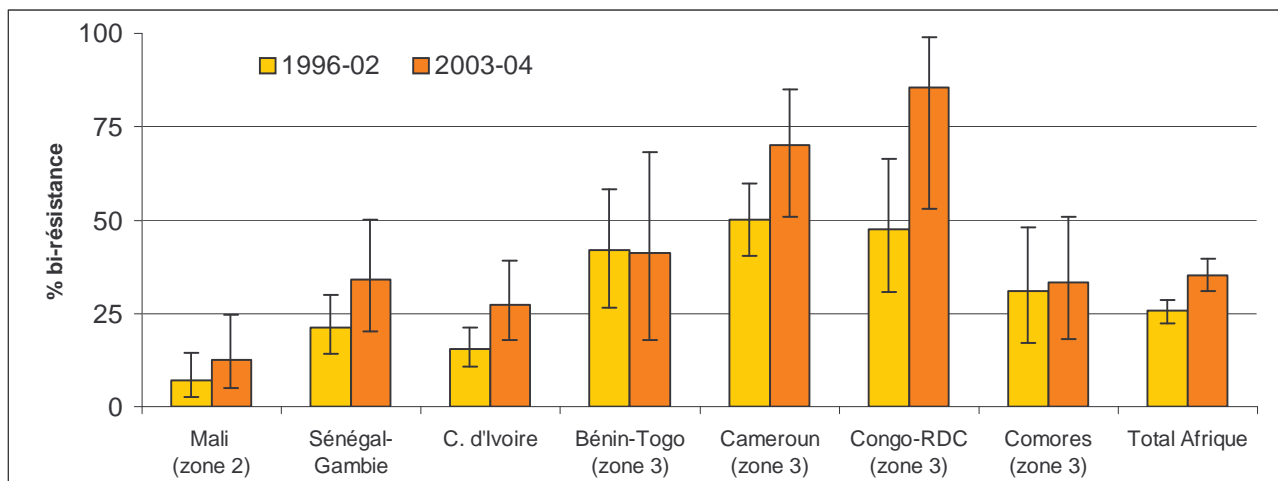


Fig. 3. Fréquence de la résistance à l'association chloroquine-proguanil* de 3050 isolats de *P. falciparum* importés d'Afrique en France selon le pays et les années de contamination.



*cette résistance est définie par 2 critères : CI_{50} chloroquine *in vitro* >100 nM + présence de la mutation DHFR 108N (intervalles de confiance 95% du test de Fisher-Snedecor) ; seuls les isolats sans traitement antérieur sont considérés ; l'analyse univariée ne met pas en évidence de différence entre le pays de naissance, le sexe, le pays de contamination et le délai de consultation des patients des 2 périodes considérées.

DISCUSSION

Après une pause d'une dizaine d'années, la proportion de voyageurs porteurs d'une souche de *Plasmodium falciparum* résistante à la chloroquine à leur retour d'Afrique de l'Ouest francophone augmente à nouveau depuis 2003. L'élévation de la chimiorésistance concerne particulièrement les régions côtières d'Afrique de l'Ouest, 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 d'Afrique Centrale. 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 du Sénégal) 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 saisonnières de transmission dans les pays africains visités dans les périodes de forte fréquentation (août et fin décembre), pourraient expliquer en partie la diminution du nombre de cas observés, mais plusieurs facteurs peuvent se cumuler qui devront être cernés plus précisément.

La représentativité de l'échantillon d'isolats étudiés 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% 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'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 2004. L'augmentation de prévalence du génotype causal de C-résistance en 2003-04 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 2003-04 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 et 2004 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 de la souche, 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, 03 et 04, 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.

Il est confirmé, en 2004, que l'association C+P est désormais inadaptée à la chimioprévention au Sénégal et en Côte d'Ivoire. Il est important de considérer l'augmentation observée lors de plusieurs 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 surveillance d'efficacité de la prophylaxie à la doxycycline est difficile en raison de la courte demi-vie de la molécule. Des échecs sont observés chez les militaires avec des concentrations plasmatiques proches de la dose supposée efficace. L'absence d'échecs de la chimioprophylaxie par l'atovaquone-proguanil est encourageante mais elle est surtout utilisée par des sujets à faible risque d'exposition. Son coût est élevé.

En 2004, comme pour les années précédentes, 98% du paludisme à *P. falciparum* importé en France est consécutif à l'inobservance de mesures prophylactiques correctes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Legros F, Danis M, Noireau E. Caractéristiques épidémiologiques du paludisme d'importation en France métropolitaine (CNRM, 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. OMS. Monitoring antimalarial resistance. WHO/CDS/CSR/EPH/2002.17 (disponible sur <who.int/csr/resources/publications>).
4. Durand R, Ramiliarisoa 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.
5. 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
6. Le Bras J, Ringwald P. Situation de la chimiorésistance de *P. falciparum* en Afrique en 1989. *Med Trop*, 1990, 50 : 11-16.
7. 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.

8. Touze JE, Keundjian 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.
9. 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.
10. Le Bras J, Pradines B. Chemoresistance in falciparum malaria. *Trends in Parasitol*. 2003, 19: 435-36.
11. Le Bras J, Claussé J.L., Charmot G, Le Hesran JY, Avenec F. Emergence épidémique d'un foyer de 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 pfcrt* polymorphisms and in vitro chloroquine sensitivity in Senegal. *Parasitology*. 2003 126: 401-5.

ANNEXE 1

Observations d'échecs prophylactiques

Analyse des prélèvements diagnostiques de sujets déclarant une prise prophylactique correcte de chloroquine-proguanil

(P. falciparum, 2004, sujets contaminés en zone 3 non présentés)

N° du prélèvé ¹	Pays de contage	Zone	Délai (j) entre retour et prélèvé ¹	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	
704410252	Mali	2	40	0,9400	Asn	Thr	nd	nd	nd	nd	?
14808	C d'Ivoire	2	1	0,0600	Asn	Thr	nd	nd	nd	nd	?
704350361	Mali	2	1	0,6000	Ser	Lys	< 5	< 5	< 5	< 5	Faux
704350362	Mali	2	1	0,0250	Ser	Lys	< 5	< 5	< 5	< 5	Faux
704370044	Mali	2	8	0,0600	Asn	Thr	< 5	< 5	< 5	< 5	Faux
704440209	Mali	2	11	0,7000	nd	nd	< 5	< 5	< 5	< 5	Faux
704410484	B Faso	2	36	1,2500	Asn	Thr	< 5	< 5	< 5	< 5	Faux
704370241	B Faso	2	3	0,4400	Asn	Thr	< 5	< 5	< 5	< 5	Faux
704250027	Guinée	2	12	0,9000	Asn	Thr	< 5	< 5	< 5	< 5	Faux
704170418	Guinée	2	3	13,0000	Asn	387	295	225	< 5	< 5	Faux
15265	C d'Ivoire	2	16	0,0500	Asn	99,0	< 5	< 5	< 5	< 5	Faux
704050329	C d'Ivoire	2	22	0,0020	Asn	nd	367	363	< 5	< 5	Faux
704410329	C d'Ivoire	2	22	0,0004	Asn	Thr/Lys	< 5	< 5	< 5	< 5	Faux
704070098	C d'Ivoire	2	33	1,0000	Ser	Lys	< 5	< 5	< 5	< 5	Faux
704320313	C d'Ivoire	2	11	1,0000	Asn	110	< 5	< 5	< 5	< 5	Faux
704390539	C d'Ivoire	2	18	0,3000	Asn	Thr	< 5	< 5	< 5	< 5	Faux
704370441	C d'Ivoire	2	4	0,0300	Asn	Thr	666	441	51	80	vrai
704350407	C d'Ivoire	2	3	0,0200	Asn	Thr/Lys	341	287	65	150	vrai
704390113	Sénégal	2	7	0,0200	Asn	Thr	637	413	68	82	vrai
704510089	Mali	2	7	0,3200	nd	nd	75	80	67	49	vrai
704360560	Mali	2	10	0,0300	Asn	Thr	157	404	243	490	vrai
704310418	B Faso	2	6	2,0000	Asn/Ser	Thr	773	983	214	256	vrai

^a concentration ($\mu\text{g L}^{-1}$) de chloroquine (C), proguanil (P), monodesethylchloroquine (Cm), cycloguanil (Cy), <5 = non détecté ; nd = non déterminé, phénotypes ou génotypes résistants en gras

Analyse des prélèvements diagnostiques de sujets déclarant une prise prophylactique correcte de doxycycline (P. falciparum, 2004).

N° du prélèvement	Pays de contage	Zone	Délai en jours entre retour et prélèvement	Parasitémie	CI ₅₀ Dox	Dosage plasmatique ^a Dox	Echec
704140547	C d'Ivoire	2	43	1,8	nd	0	?
704130509	C d'Ivoire	2	40	2,5	nd	0	?
704160397	C d'Ivoire	2	53	0,18	nd	0	?
704250158	C d'Ivoire	2	112	0,03	nd	0	?
704070353	C d'Ivoire	2	11	0,15	nd	0	faux
14807	Centre Afr	3	19	0,01	nd	0	faux
704250497	C d'Ivoire	2	17	0,6	nd	0	faux
14707	C d'Ivoire	2	16	0,2	24	0	faux
704300536	C d'Ivoire	2	24	2	nd	0,39	vrai ?
704460398	C d'Ivoire	2	18	0,05	nd	0,19	vrai ?
15541	C d'Ivoire	2	0	0,006	7,93	0,41	vrai ?

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

Analyse des prélèvements diagnostiques de sujets déclarant une prise prophylactique correcte de méfloquine (*P. falciparum*, 2004).

N° du prélèvement	Pays de contage	Zone	Délai en jours entre retour et prélèvement	Parasitémie	CI ₅₀ MQ	Dosage plasmatique ^a		Echec
						Mq	cMq	
704240170	Centre Afr	3	10	2,8	nd	758	770	vrai
14199	Cameroun	3	73	0,05	nd	0,1 ^b	<0,1	faux
15409	Comores	3	9	0,01	nd	nd	nd	?

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

ANNEXE 2

Observations d'échecs thérapeutiques

Echecs Malarone[®]

- échecs de traitements prophylactiques : 2 prises irrégulières, 1 prise dite régulière, dosage en cours.

- échecs de traitements curatifs

Les traitements par Malarone[®] analysés en 2004 concernent 256 cas de paludisme parmi lesquels 106 sont d'évolution inconnue, 162 n'ont pas présenté d'échec précoce (dont 79 ont eu une réponse clinique et parasitologique adéquate), 3 ont présenté un échec thérapeutique précoce et 2 un échec thérapeutique tardif.

Dossier 15130 Patient de 61 ans, résidant en France, séjour en Centre Afrique jusqu'au 11/07/04 sans chimioprophylaxie. Diagnostic d'accès palustre à *P. falciparum* le 24/07/04 avec une parasitémie à 2,3%. Le dosage plasmatique révèle une automédication par la chloroquine et le proguanil non déclarée. Traitement par Malarone[®]. Dosage plasma à J0 : chloroquine 77 $\mu\text{g/L}$ (métabolite 20), cycloguanil 10 $\mu\text{g/L}$, proguanil 132 $\mu\text{g/L}$, méfloquine. Profil de l'isolat : CI₅₀ chloroq. : 20 ; CI₅₀ md-amod. : 22 ; CI₅₀ lumef. : 77 ; CI₅₀ atov. : 1,1 ; CI₅₀ dh-artem. : 0,39 ; DHFR₁₀₈ : Ser ; CRT₇₆ : Thr/Lys. Dosage de l'atovaquone à J3 : 0,13 mg/l. Devant l'aggravation à J1, un traitement secondaire par quinine est instauré avec réponse clinique et parasitologique adéquate (Pr. J. Delmont).

Conclusion : Aggravation précoce, malabsorption probable.

Dossier 704290406 Patient de 50 ans, d'origine malienne, résidant en France depuis Juillet 1997, séjour au Mali du 24/06/04 au 12/07/04 sans chimioprophylaxie, a présenté depuis le 1^{er} juillet 2004 des douleurs abdominales, diarrhées, vomissements et fièvre. Diagnostic d'accès palustre à *P. falciparum* le 17/07/04 avec une parasitémie à 0,002% et avec fièvre à 39,5°C, 5 jours après son retour. Traitement par Malarone[®] 4cps / jour pendant 3 jours. Dosage plasma à J0 : chloroquine < 5 $\mu\text{g/L}$, cycloguanil < 5 $\mu\text{g/L}$, proguanil < 5 $\mu\text{g/L}$, méfloquine < 5 $\mu\text{g/L}$. Profil de l'isolat : CI₅₀ chloroq. : 50,1 ; CI₅₀ md-amod. : 17,8 ; CI₅₀ lumef. : 8,52 ; CI₅₀ atov. : 9,89 ; CI₅₀ dh-artem. : 1,44 ; DHFR₁₀₈ : Ser ; CRT₇₆ : Lys. Dosage de l'atovaquone à J3 : 1,1 mg/l. Devant la présence de vomissements et une parasitémie à J3 à 0,5 % un traitement secondaire par quinine est instauré avec réponse clinique et parasitologique adéquate (Pr. S. Matheron).

Conclusion : Echec thérapeutique précoce (J3) mais vomissements, malabsorption.

Dossier 704400075 Patiente de 17 ans, d'origine ivoirienne, née en France et ayant toujours résidé en France, séjour en Côte d'Ivoire du 18/07/04 au 04/09/04 avec prise irrégulière de Savarine[®] en chimioprophylaxie arrêtée prématurément une semaine après le retour. Elle a présenté le 21/04/04 de la fièvre, des céphalées, nausées, vertiges et une asthénie. Elle consulte le 27/09/04 à l'hôpital Bichat soit 6 jours après le début des premiers symptômes et 23 jours après le retour. Diagnostic d'accès palustre simple à *P. falciparum* 0,3% (T°: 37°C) Traitement par Malarone[®] 4 cps / j pendant 3 jours débuté le 27/09/04 pris avec un repas non gras. Concentrations plasmatique J0 de métabolites de chloroquine: 77 $\mu\text{g/L}$; chloroq.: 102 $\mu\text{g/L}$; cyclog.: 85 $\mu\text{g/L}$; prog.: 142 $\mu\text{g/L}$. Profil de l'isolat: CI₅₀ chloroq.: 252 nM ; CI₅₀ md-amod.: 41,9 ; CI₅₀ lumef.: 12,1 ; CI₅₀ atov.: 1,49 à J7 ; CI₅₀ dh-artem.: 1,19. Dosage de l'atov à J3 < 0,5 mg/L. Contrôle de la parasitémie à J3: 0,03% et à J7: 1%, T°: 37°C. Traitement secondaire par quinine (Pr. S. Matheron).

Conclusion : Echec thérapeutique précoce (J7), malabsorption probable.

Dossier 704170418. Patient de 36 ans, d'origine guinéenne, résidant en France, séjour en Guinée avec une chimioprophylaxie par chloroquine + proguanil, présente 3 jours après son retour un paludisme grave à *P. falciparum* avec une parasitémie à 13%. Traitement par Malarone[®]. Concentration plasmatique à J0 de métabolites de chloroquine : 295 $\mu\text{g/L}$; chloroquine : 225 $\mu\text{g/L}$; cycloguanil < 5 ; proguanil < 5. Profil de l'isolat: Sensibilité à l'atovaq. (seuil < 50 nM) avant traitement = échec ; après traitement CI₅₀: 8240 nM ; CI₅₀ chloroq.: 387 nM ; CI₅₀ md-amod. : 52,9 ; DHFR₁₀₈: Asn ; DHFR₅₁ : Ileu ; DHFR₅₉: Arg. Phénotypage du cyt b : avant traitement = Y268 ; après trait = S268. Rechute à l'hôpital Avicenne à J26 avec une parasitémie à 5% (Pr. O. Bouchaud).

Conclusion : Echec thérapeutique tardif avec résistance parasitaire associée à une mutation du cyt b.

Dossier 704440118 Patient 51 ans, d'origine caucasienne, né en France, résidant en France. Séjour au Mali et au Burkina Faso du 30/07/04 au 26/08/04 avec une chimioprophylaxie par Savarine[®] arrêtée prématurément au retour. Il présente un premier accès palustre à *P. falciparum* le 01/10/2004 diagnostiqué dans un laboratoire de ville. Un traitement par Malarone[®] 4 cps / jour pendant 3 jours est alors instauré par son médecin traitant. Le 22/10/2004, devant une reprise de la fièvre, le patient appelle son médecin traitant qui lui conseille de se traiter par une nouvelle cure de Malarone[®]. Il se présente aux urgences infectieuses et tropicales de l'hôpital Bichat le 25/10/2004 avec une symptomatologie associant de la fièvre à 38,5°C., des sueurs, une asthénie et des frissons. La parasitémie à J2 du début de la 2^{ème} cure (J26 de la 1^{ère} cure) est à 0,040 % (dosage de l'atov = 3,7 mg/L). Sensibilité à l'atovaquone CI₅₀ après traitement = échec. Phénotypage du cyt b après traitement : S268. Traitement secondaire par quinine après transfert à l'hôpital Saint-Antoine (Pr. MC Meyohas).

Conclusion : Echec thérapeutique tardif avec mutation du cyt b et possible résistance parasitaire.

Echec Lariam[®]

Les traitements par Lariam[®] analysés en 2004 concernent 82 cas de paludisme parmi lesquels 54 sont d'évolution inconnue, 26 n'ont pas présenté d'échec précoce (dont 4 ont eu une réponse clinique et parasitologique adéquate), 1 a présenté un échec thérapeutique précoce et 1 un échec thérapeutique tardif.

Dossier 704490527. Fille de 3 ans, d'origine ivoirienne, résidant en France, présente 18 jours après son retour de Côte d'Ivoire sans chimioprophylaxie un paludisme simple à *P. falciparum* traité par la méfloquine à l'hôpital de Montreuil. Rechute à J24 avec une parasitémie à 0,05%. Dosage de la méfloquinémie en cours. Profil de l'isolat: DHFR₁₀₈. (Dr Guichaid).

Conclusion : Echec thérapeutique tardif pouvant être lié à une résistance.

Echecs Halfan®

Les traitements par Halfan® analysés en 2004 concernent 71 cas de paludisme parmi lesquels 43 sont d'évolution inconnue, 23 n'ont pas présenté d'échec précoce (dont 4 ont eu une réponse clinique et parasitologique adéquate), 5 ont présenté un échec thérapeutique tardif.

Dossier 704380296. Fille de 11 ans, d'origine malienne, résidant en France, présente 8 jours après son retour du Mali sans chimioprophylaxie un paludisme simple à *P. falciparum* traité par l'halofantrine à l'hôpital R Debré. Rechute à J30 avec une parasitémie à 0,2%. Profil de l'isolat: Sensibilité à la chloroquine CI_{50} : 17,7 nM; CI_{50} md-amod.: 11; CI_{50} luméfantrine: 6,1 DHFR₁₀₈: Asn; DHFR₅₁: Ileu; DHFR₅₉: Arg; CRT₇₆: Lys. (Dr A Faye). *Conclusion: Echec thérapeutique tardif insuffisamment documenté.*

Dossier 704370241. Garçon de 9 ans, d'origine burkinabé, résidant en France, présente 3 jours après son retour du Burkina Faso sous chimioprophylaxie par la chloroquine + proguanil un paludisme simple avec 0,44% de *P. falciparum* traité par l'halofantrine à l'hôpital L Mourier. Rechute à J34 avec une parasitémie à 0,3%. Profil de l'isolat: DHFR₁₀₈: Asn; DHFR₅₁: Asn; DHFR₅₉: Arg; CRT₇₆: Thr. (Dr C Laurent). *Conclusion: Echec thérapeutique tardif insuffisamment documenté.*

Dossier 704060132. Fille de 3 ans, d'origine française, résidant en France, présente 51 jours après son retour du Cameroun sans chimioprophylaxie un paludisme simple avec 1,3% de *P. falciparum* traité par l'halofantrine (une cure) à l'hôpital J Verdier. Rechute à J26 avec une parasitémie à 7% et une hémoglobine à 5 g/dl et fièvre à 39 (paludisme grave) traitée par la quinine. Profil de l'isolat: Sensibilité à l'halofantrine CI_{50} : 4,13 nM; DHFR₁₀₈: Asn; DHFR₅₁: Ileu; DHFR₅₉: Arg; CRT₇₆: Thr. (Dr I Poilane). *Conclusion: Echec thérapeutique tardif pouvant être lié à une malabsorption.*

Dossier 704070098. Fille de 10 ans, d'origine ivoirienne, résidant en France, présente 33 jours après son retour de Côte d'Ivoire sous chimioprophylaxie par la chloroquine + proguanil un paludisme simple à *P. falciparum* traité par l'halofantrine à l'hôpital L Mourier. Rechute à J24 avec une parasitémie à 1%, traitement par atovaquone-proguanil. Profil de l'isolat: DHFR₁₀₈: Ser; DHFR₅₁: Asn; DHFR₅₉: Cys; CRT₇₆: Lys. (Dr C Laurent). *Conclusion: Echec thérapeutique tardif insuffisamment documenté.*

Dossier 704360390. Garçon de 1 an, d'origine française, résidant en France, présente 30 jours après son retour du Bénin sous chimioprophylaxie par la chloroquine + proguanil un paludisme simple à *P. falciparum* traité par l'halofantrine à l'hôpital de Bicêtre. Rechute à J28 avec une parasitémie à 2,7%. Profil de l'isolat: Sensibilité à l'halofantrine: 1,65 nM; chloroquine CI_{50} : 144 nM; CI_{50} md-amod.: 31; CI_{50} luméfantrine: 10; dihydroartémisinine: 0,54 nM; DHFR₁₀₈: Asn; DHFR₅₁: Ileu; DHFR₅₉: Arg; CRT₇₆: Thr. (Dr P Bourée). *Conclusion: Echec thérapeutique tardif pouvant être lié à une malabsorption.*

Echecs quinine

Les traitements par quinine analysés en 2004 concernent 206 cas de paludisme parmi lesquels 96 sont d'évolution inconnue, 106 n'ont pas présenté d'échec précoce (dont 30 ont eu une réponse clinique et parasitologique adéquate), 2 ont présenté un échec thérapeutique tardif.

Dossier 704340001. Ivoirienne de 25 ans, résidant en Côte d'Ivoire, présente 119 jours après son retour de Côte d'Ivoire sans chimioprophylaxie un paludisme simple à *P. falciparum* traité par la quinine à l'hôpital d'Aulnay. Rechute à J16 avec une parasitémie à 0,02% traitée par l'atovaquone proguanil. Profil de l'isolat: DHFR₁₀₈: Asn; DHFR₅₁: Ileu; DHFR₅₉: Arg; CRT₇₆: Thr. (Dr D Lusina). *Conclusion: Echec thérapeutique tardif insuffisamment documenté.*

Dossier 704490527. Militaire français de 19 ans, résidant en France, présente 40 jours après son retour de Côte d'Ivoire sous chimioprophylaxie dite régulière par la doxycycline un paludisme simple à *P. falciparum* traité par la quinine 7 jours à l'hôpital Bégin. Rechute à J28 avec une parasitémie à 0,6%. Profil de l'isolat: Sensibilité à la quinine: 187 nM; atovaquone: 2,78 nM; DHFR₁₀₈: Asn; DHFR₅₁: Asn; DHFR₅₉: Arg; CRT₇₆: Thr. (Pr T Debord). *Conclusion: Echec thérapeutique tardif insuffisamment documenté pouvant être lié à un défaut d'observance.*

ANNEXE 3**Etudes de terrain du CNRCP**

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 2004 (pays du groupe 3 en grisé)

	Cycloguanilo-R % (n)	Chloroquino-R % (n)	Bi-résistance ^a
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 ;