

Paludisme importé en France en 2005 dans 11 hôpitaux de métropole : prophylaxie, chimiorésistance et efficacité thérapeutique

Eric d'Ortenzio¹, Nadine Godineau², Daniel Lusina³, Odile Fenneteau⁴, Philippe Parola⁵, Rémy Durand⁶, Marc Morillon⁷, Guy Galeazzi⁸, Thierry Debord⁹, Marie Laure Bigel¹⁰, Jean Pierre Hurst¹¹, Pascal Houzé¹², Véronique Hubert¹, Marie Paule Carlotti¹³, Sandrine Houzé¹, Bruno Pradines¹³, Daniel Parzy¹³, Jacques Le Bras¹.

Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme, AP-HP.

¹CHU Bichat C. Bernard, 75018 Paris ; ²CHG de Saint Denis, 93205 ; ³CHG d'Aulnay sous Bois, 93602 ; ⁴CHU R. Debré, 75019 Paris ; ⁵Hôpital Nord, 13015 Marseille ; ⁶CHU Avicenne, 93009 Bobigny ; ⁷HIA A. Laveran, 13998 Marseille armées ; ⁸CHU L. Mourier, 92701 Colombes ; ⁹HIA Bégin, 94160 Saint Mandé, ¹⁰CHG de Mantes-la-Jolie, 78200. ¹¹CHR du Havre, 76082, ¹²INSERM U705 hôpital Saint Louis, 75010 Paris ; ¹³IMTSSA, 13998 Marseille armées.

SUMMARY

Objective: prospective study of all imported malaria cases in 2003-2005 from 11 French hospitals located in areas with high densities of immigrants. **Methods:** travel and drug use description, drug susceptibility typing of isolates, day-0 blood drug dosage, day-3, day-7 and day-28 follow-up of treatment. **Major findings:** *P. falciparum* acquired in black Africa under absent or incorrect drug prophylaxis allows for >90% of the 2012 cases. Therapeutic use of mefloquine and halofantrine in adults is disappearing and replaced by atovaquone-proguanil and quinine. Resistance to chloroquine and antifolates account for 56% and 63% of isolates, respectively. Twelve cases of failures of atovaquone-proguanil were observed among 699 treatments, eight are early failures due to bad observance or absorption without resistance for six, four are late failures from which one is a true resistance, two are without resistance, and one is a probable resistance. No resistance to lumefantrine or to the artemisinin derivatives metabolite was observed among 300 *P. falciparum* isolates. Low levels of prophylactic compliance explain 95% of cases. **Keywords :** malaria, imported, prophylaxis, treatment, resistance.

INTRODUCTION

Plus de 5000 cas de paludisme sont observés en France chaque année [1]. Ces cas sont essentiellement dus à *Plasmodium falciparum* (*Pf*) et contractés lors d'un voyage en Afrique ou aux Comores. Actuellement, la recommandation d'une chimioprophylaxie s'appuie sur nos connaissances de la sensibilité aux antipaludiques de *Pf* : atovaquone-proguanil (At-P) ou chloroquine-proguanil (C+P) en zone 2, At-P, méfloquine (M) ou doxycycline (Do) en zone 3. Le CNR a pour mission de surveiller l'évolution de la chimiosensibilité du paludisme afin d'orienter les politiques de prévention et de traitement du paludisme [2].

MATERIELS ET METHODES

Isolats

Les isolats de *Plasmodium* proviennent d'hôpitaux métropolitains. 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, la notion de naissance ou non en zone d'endémie, le pays d'infestation, la date de retour de zone d'endémie palustre (données exigibles avant tout test de laboratoire). L'usage ou non d'une chimioprophylaxie ou d'un autotraitement, et son observance sont indiqués par le médecin traitant et confrontés au dosage plasmatique des antipaludiques. L'efficacité du traitement prescrit est appréciée par un suivi clinique et parasitologique. La sensibilité des isolats de *Pf* est déterminée par un antipaludogramme et un ensemble de tests génomiques. Afin de décrire les tendances évolutives, nous avons choisi d'étudier tous les cas de paludisme observés par 11 hôpitaux sentinelles¹ en comparant l'année écoulée aux 2 précédentes. Tous les isolats provenant de malades ayant pris un antipaludique pendant leur voyage ou avant prélèvement ont été écartés de l'analyse des chimiosensibilités.

Tests d'efficacité thérapeutique

Nous considérons comme échec prophylactique un accès palustre à *Pf* malgré une chimioprophylaxie adaptée [2] et jugée régulière à l'interrogatoire médical. Un échec observé pendant la chimioprophylaxie est dit vrai ou faux selon que la concentration de l'antipaludique dans le plasma est correcte ou non. Est considéré comme échec possible, l'accès observé après l'arrêt normal de la chimioprophylaxie. La prophylaxie est irrégulière si les prises sont déclarées telles. La prophylaxie est inadaptée si elle ne suit pas les recommandations [2]. L'efficacité thérapeutique a été jugée selon les critères OMS [3] : ETP = échec thérapeutique précoce (aggravation à 24h ou fièvre + parasites asexués à 72h), ETT = échec thérapeutique tardif (parasites asexués entre J7 et J28), RCPA = réponse clinique et parasitologique adéquate (pas d'ETP ni ETT avant J28).

Tests de laboratoire

Quatre démarches de laboratoire ont été utilisées :

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 étude antigénique (Now[®]Malaria, OptiMal[®]) ou génomique par PCR (*PfDHF*, *PfssurRNA* [4, 5]). Tous les échantillons avec moins de 1000 parasites par microlitre ont fait l'objet d'une PCR d'espèce.
2. La chimiosensibilité de *Pf* (antipaludogramme) à la chloroquine (C), l'amodiaquine m-desethyl (Am), la luméfantine (L), la dihydroartémisinine (Dh) est mesurée par des tests isotopiques [6]. Si justifié, la sensibilité peut être mesurée à la quinine (Q), l'halofantrine (H), la méfloquine (M), l'atovaquone (At) le cycloguanil (Cy), ou la doxycycline (Do). Les tests sont réalisés moins de 48h après prélèvement quand la parasitémie est supérieure ou égale à 0,1% (5000 formes asexuées par μ L de sang). Les sensibilités sont exprimées par les concentrations inhibitrices 50% (CI₅₀). Les seuils de résistance ou de sensibilité diminuée sont, respectivement, 100 nM (C), 80 nM (Am), 800 nM (Q), 6 nM (H), 150nM (L), 30 nM (M), 1900 nM (At), 100 nM (Cy), 10 nM (Dh).
3. Un test génomique est employé pour les antifolines Cy et pyriméthamine (Py), la C et l'At. La présence de la mutation ponctuelle Ser \rightarrow Asn (S108N) dans le gène de la dihydrofolate réductase est corrélée à la résistance in vitro des isolats de *Pf* à la Py et au Cy, La présence de la mutation ponctuelle Lys \rightarrow Thr (K76T) dans le gène du transporteur de la C est associée à la résistance in vitro des isolats de *Pf* à la C. La présence de la mutation ponctuelle Tyr \rightarrow Ser (Y268S) ou Tyr \rightarrow Cys (Y268C) dans le gène du cytochrome B est associée à la résistance à l'At. Cette technique permet l'étude des prélèvements à faible parasitémie ou présentant des parasites altérés. Plus de 98% des résistances cliniques et biologiques à Py-Cy et C présentent le génotype *PfDHF* S108N et *PfCRT* K76T, respectivement [4, 7].
4. Un dosage par chromatographie CLHP des antipaludiques est 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 M et son métabolite carboxy (cM), l'At, la Q, l'amodiaquine et son métabolite actif (Am), et la Do. Elles sont détectables à des concentrations supérieures ou égales à 5 μ g/L de plasma (0,5 μ g/L pour la Do). Nous considérons que la concentration minimale attendue, 24h après la dernière prise, est de 33 μ g/L pour la C (environ 100 μ M/L), de 22 μ g/L pour le Cy (80 μ M/L), de 680 μ g/L pour la M et de 0,8 μ g/L pour la Do [8, 9].

Tests statistiques

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.

¹ Aulnay sous Bois (Ballanger), Bobigny (Avicenne), Colombes (Mourier), Le Havre (Monod), Mantes (Quesnay), Marseille (hôpital-nord et HIA Laveran), Paris (Bichat CI Bernard, Debré), Saint Mandé (HIA Bégin) et Saint Denis (Delafontaine),

RESULTATS

Le nombre de cas se présentant dans chaque hôpital fluctue, l'ensemble représentant environ 800 cas par an (tableau 1). Après vérification, 2012 isolats de *Plasmodium* ont été identifiés dont 92% de *Pf* (tableau 2).

Tableau 1 : Origine des isolats de *Plasmodium*

Hôpital	2003	2004	2005	Total
Aulnay	74	85	65	224
Avicenne	32	64	47	143
Bichat Cl B	197	178	195	570
HIA Laveran	46 (80)	44 (77)	41 (106)	131
HIA Bégin	25 (74)	22 (68)	39 (70)	86
Le Havre	8	15	11	34
L Mourier	42	45	43	130
Mantes	28	25	13	66
Marseille Nord	45 (96)	97 (117)	35 (52)	177
R Debré	51	67	47	165
St Denis	100	91	95	286
Total	648	733	631	2012

(nombre de cas déclarés, quand différent du nombre d'isolats transmis)

Tableau 2 : Espèces de *Plasmodium* identifiées

Espèces	2003	2004	2005	Total
<i>Pf</i>	603	666	584	1853 (92%)
<i>Pf</i> + <i>Po</i>	5	7	0	12
<i>Pf</i> + <i>Pm</i>	1	5	0	6
<i>Po</i>	22	35	26	83
<i>Pm</i>	6	8	10	24
<i>Pv</i>	10	12	11	33
<i>Pv</i> + <i>Pm</i>	1	0	0	1
Total	648	733	631	2012

Origine des cas

La contamination a eu lieu en Afrique pour 99% des consultants (3/4 des cas au retour de 5 pays), 79% sont des adultes et 90% résident en France, beaucoup sont nés en zone d'endémie (84% des adultes et 58% des enfants). L'âge moyen est de 31 ans (20 jours-78 ans, médiane 32 ans). Dans les 1856 cas de *Pf*, la parasitémie moyenne est plus élevée chez les enfants (1,75%) que chez les adultes (1,13%) ($p < 0,01$). Une parasitémie $\geq 5\%$ est observée dans 5,4% des cas de *Pf*. On observe une augmentation du nombre de cas en provenance du Sénégal en 2003 et des Comores en 2004 (tableau 3). Le délai médian entre le retour de zone impaludée et le diagnostic est connu dans 1818 cas de *Pf*, il est de 9 jours (95% < 6 semaines, 59 cas > 2 mois). Pour 83 cas de *P. ovale* (*Po*), le délai médian est de 101 jours (1j-4 ans). Pour 34 cas de *P. vivax* (*Pv*), le délai médian est de 73 jours (0j-2 ans). Dans 24 cas de *P. malariae* (*Pm*), le délai médian est de 38 jours (0-172).

Tableau 3 : Description des patients

Cas	2003	2004	2005	total
< 15 ans	22%	22%	19%	21%
Sex-ratio M/F	1,7	1,9	1,7	1,8
Résidents Europe	89%	91%	89%	90%
Nés en z. d'endémie	76%	80%	80%	78%
Moy. parasitémie	1,08%	1,34%	1,28%	1,17%
Pays de contamination (nombre de cas):				
Côte d'Ivoire	112	151	134	397
Comores	85	152	88	325
Cameroun	83	97	102	282
Mali	96	99	86	281
Sénégal	101	50	47	198
Autres	171 (26%)	184 (25%)	174 (29%)	529 (27%)
Total	648	733	631	2012

Chimioprophylaxie

L'absence de chimioprophylaxie est déclarée par 60% des patients ($n=1208$), mais le dosage ne retrouve aucun antipaludique chez 78% des sujets supposés être encore sous prophylaxie ($n=1350$, tableau 4).

Tableau 4 : Chimioprophylaxie réelle avant l'accès

Prophylaxie	2003	2004	2005	total
non dosé	29	48	52	129 ¹
non interprétable	45	60	52	157 ²
aucune	457 (79%)	483 (77%)	410 (78%)	1350 (78%)
chlor.+ proguanil	26	43	26	95
chloroquine	56	81	66	203
doxycycline	7	1	6	14
méfloquine	9	8	13	30
proguanil	8	6	3	17
atovaq.+ proguanil	1	-	-	1
amodiaquine	10	3	2	15
TOTAL	648	733	631	2012

¹Dont allégations de prise de H ($n=2$), artésunate ($n=3$), pyriméthamine ($n=6$) non dosés ; ²Dont allégations de prise de doxycycline ($n=57$), quinine ($n=4$) non retrouvés.

Les échecs prophylactiques sont souvent infirmés par une concentration plasmatique inadéquate d'antipaludique. Si 158 sujets déclarent avoir pris régulièrement une chimioprophylaxie adaptée, cette allégation s'avère erronée après dosage dans deux cas sur trois. Un échec est démontré ou possible dans 98 cas chez des patients ayant suivi les recommandations françaises, soit 5% des cas (tableau 5). L'usage antérieur de C+P concerne dans 35% des cas des enfants.

Tableau 5 : interprétation des échecs prophylactiques

prophylaxie	échec			irrégulière ² ou inadaptée ³	total
	vrai ¹	faux	possible		
aucune	-	-	-	1208	1208
chloroq.+ prog.	25	55	24	244	348
chloroquine	-	-	-	261	261
méfloquine	6	3	8	36	53
proguanil	-	-	-	45	45
doxycycline	-	2	32	37	71
atovaq.-prog.	1	-	2	8	11
pyrimét.	-	-	-	5	5
inconnue	-	-	-	10	10
TOTAL	32	60	66	1854	2012

¹concentration plasmatique compatible avec une observance correcte, ²oubli, arrêt prématuré ou non pris, ³selon les recommandations CSHPF.

La M est déclarée dans 53 cas et retrouvée dans 30 cas. Dans des infections par *P. falciparum*, 6 échecs prophylactiques vrais à la M ont été retenus provenant du Cameroun ($n=2$), de RD du Congo, du Gabon, de Côte d'Ivoire et des Comores et 8 échecs prophylactiques possibles sont observés aux Comores ($n=3$), au Sénégal ($n=2$), en Guinée, au Mali et en Guyane [annexe 2].

L'At-P est déclarée dans 8 cas de *Pf* avec prises irrégulières (dont une infection à *Pm*) et dans 3 cas avec prise dite régulière dont un cas de *Pf* au retour du Burkina Faso sans mutation de résistance détectable.

La Do est déclarée dans 71 cas mais n'est retrouvée que dans 14 cas, 2 échecs sont infirmés, 32 restent possibles et 37 cas correspondant à une prise irrégulière, souvent arrêtée prématurément.

La C+P est dite utilisée dans 348 cas mais n'est retrouvée que dans 95 cas et seuls 49 échecs sont confirmés ou possibles dans des infections contractées en zone 2 [annexe 2].

La C seule est dite utilisée dans 261 cas et retrouvée dans 203 cas en zone 2 ou 3.

D'autres antipaludiques, déconseillés, sont déclarés dans 57 cas, le proguanil et l'amodiaquine étant retrouvés chez 17 et 15 patients.

Traitement antérieur à la consultation hospitalière

Sur 1515 patients déclarant ne pas avoir pris de traitement antérieur, cette allégation est confirmée dans 95% des cas. Parmi les 364 traitements antérieurs, la Q a été utilisée dans 103 cas, la C dans 42 cas, la M dans 29 cas, l'H dans 28 cas, la C+P dans 27 cas, l'At-P dans 20 cas, la sulfadoxine-pyriméthamine dans 10 cas, le P dans 14 cas, l'artémether-

luméfántrine dans 7 cas², l'amodiaquine dans 10 cas, un dérivé de l'artémisinine dans 4 cas, la pyriméthamine dans un cas, la Do dans 2 cas. Il n'est pas possible de déterminer les éventuels échecs thérapeutiques parmi ces cas.

Traitement lors de l'hospitalisation

Après le diagnostic hospitalier de *P. falciparum*, 1791 traitements prescrits sont connus. Dix sujets ne reçoivent pas de traitement (5 se sont traités avant la consultation, 4 ont une faible parasitémie, et un décès). Le traitement n'est pas connu dans 221 cas. Les traitements ont évolué après 2001 vers un remplacement de l'H et de la M par l'At-P qui est en 2005 le traitement prescrit dans plus de la moitié des cas (tableau 6). L'usage de la Q s'est stabilisé cependant que la prescription simultanée ou successive de plusieurs antipaludiques reste exceptionnelle. L'usage de l'H est désormais essentiellement pédiatrique (212 enfants et 16 adultes) mais diminue au bénéfice de l'At-P.

Tableau 6 : Traitement prescrit

Traitement	2003	2004	2005	total
inconnu	53	69	89	211
aucun	4	6	-	10
atovaqu-proguanil	146 (25%)	273 (41%)	280 (52%)	699 (39%)
quinine seule	205 (34%)	171 (26%)	146 (27%)	522 (29%)
quin. + méfloqu.	3	3	-	6
quin. + atov. prog.	6	4	5	15
quin. + halof.	1	1	-	2
quin. + chloro.	1	-	1	2
quin. + clinda	22	9	7	38
quin. + doxy	-	1	1	2
méfloquine	91 (15%)	96 (14%)	25 (4%)	212 (12%)
halofantrine	104 (17%)	71 (11%)	53 (10%)	228 (13%)
chloroquine	12	27	23	62
sulfadox-pyrim.	-	1	-	1
coartémether	-	1	1	2
TOTAL	648	733	631	2012

L'efficacité des traitements est présentée dans le tableau 7, les échecs sont détaillés en annexe 2. Il n'est pas mis en évidence d'évolution selon les années. Il est observé 42% de persistance de parasites asexués à J3-J4 après traitement par l'At-P (moyenne géométrique de la parasitémie 0,009%) sans signes cliniques dans les 12h précédentes.

Tableau 7 : Réponse de *P. falciparum* aux monothérapies

Traitements	Décès	ETP	ETT	abs ETP (dont RCPA)	perdus	total
atovaq./prog.	-	8	4	461 (206)	226	699
quinine	3	1	5	289 (66)	223	521
halofantrine	-	1	14	117 (40)	96	228
méfloquine	-	-	-	78 (24)	134	212
autres et inc.	2	3	-	72 (24)	335	352
total	5	13	23	957 (360)	1014	2012

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 141 cas avec une autre espèce que *P. falciparum*, le traitement prescrit à l'hôpital est la C dans 51 cas (27 abs ETP dont 7 RCPA et 24 non suivis), la Q dans 26 cas (1 ETT dans un traitement prolongé 2 mois, 11 abs ETP dont 3 RCPA, 14 non suivis), l'At-P dans 20 cas (13 abs ETP dont 8 RCPA et 7 non suivis), la M dans 11 cas (3 abs ETP dont 1 RCPA et 8 non suivis), l'H dans 10 cas (1 récurrence, 5 abs ETP dont 3 RCPA et 4 non suivis), non traité dans un cas, inconnu dans 19 cas.

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

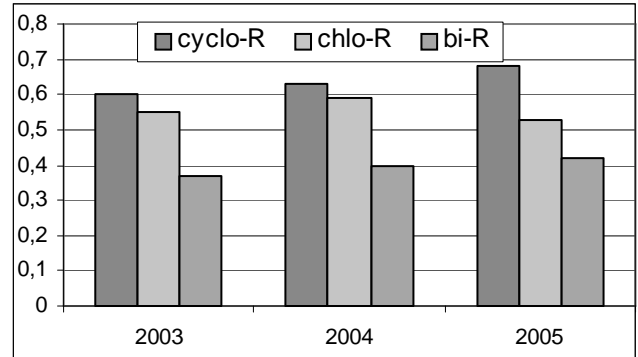
Il a été réalisé avec succès 544 antipaludogrammes sur des isolats n'ayant pas été en contact avec un antipaludique. Un échec de culture, lié à une altération non perçue ou à la présence d'un antipaludique dans le plasma, a concerné 30% des tests mis en oeuvre.

La sensibilité in vitro à la C de 441 isolats a été déterminée, 56% sont résistants (fig.1). Cependant, 73% de 1152 isolats présentent la mutation

Pfprt K76T causale de la résistance. Il n'y a pas de différence de la proportion de mutations de C-résistance selon les années (p=0,48), les zones ou les 5 pays majeurs de contamination (p=0,24).

La sensibilité au Cy a été déterminée in vitro ou par mise en évidence de la mutation DHFR S108N sur 1288 isolats, 63% sont résistants. La proportion de mutations de Cy-résistance varie selon la zone et les pays (p<0,0001) mais pas selon les années (fig.1).

Fig. 1. Evolution de fréquence des isolats de *P. falciparum* résistants à la chloroquine, au cycloguanil (ou mutants DHFR) et bi-résistants.



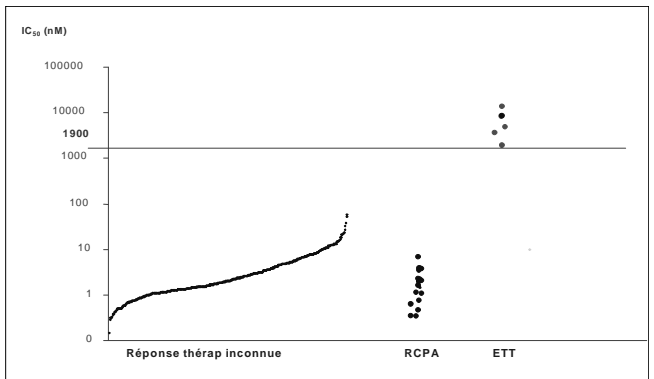
La résistance simultanée à la C et au Cy concerne 40% des isolats, avec une fréquence variable : 17% au Mali, 71% au Cameroun. Ces chimio-résistances sont moins fréquentes en zone 2 qu'en zone 3 (tableau 8).

Tableau 8 : Fréquence de résistance de *P. falciparum* par pays

	<i>crt</i> K76T	<i>dhfr</i> S108N	bi-résistance
Mali	0,75 (n=197)	0,35 (n=224)	0,17 (n=63)
Total zone 2	0,70 (n=600)	0,47 (n=686)	0,28 (n=181)
C. d'Ivoire	0,74 (n=212)	0,48 (n=246)	0,31 (n=77)
Comores	0,72 (n=149)	0,67 (n=182)	0,37 (n=52)
Sénégal	0,65 (n=124)	0,62 (n=133)	0,37 (n=41)
Cameroun	0,88 (n=155)	0,95 (n=173)	0,71 (n=62)
Total zone 3	0,77 (n=528)	0,81 (n=603)	0,51 (n=221)
TOTAL	0,73 (n=1152)	0,63 (n=1311)	0,4 (n=415)

Figure 2. Chimiosensibilité in vitro à l'atovaquone.

La résistance à l'At concerne un des 236 isolats étudiés. Cette résistance



d'un isolat du Burkina Faso est observée lors d'un ETT de l'At-P (CI₅₀ 17000 nM). Sur la figure 2, les CI₅₀ d'At sont présentées en ordre croissant des valeurs pour les traitements non suivis jusqu'à J28 et groupés en RCPA et ETT pour les autres. Quatre souches résistantes correspondent à des ETT observés hors des 11 hôpitaux de cette étude. Les 5 résistances présentent une mutation du gène *PfcytB* Y268S (n=3) ou Y268C (n=2). Une résistance à l'Am est observée chez 17 des 340 isolats étudiés (5%) dont 5 proviennent des Comores, 4 du Cameroun et 3 d'Inde. Une diminution modérée de sensibilité à la dh-artémisinine est observée chez 4 des 321 isolats étudiés, sans regroupement géographique. Aucune résistance à la L n'est observée chez 312 isolats étudiés. Une résistance à la Q est observée chez 6 des 127 isolats étudiés (4,7%) dont 3 proviennent des Comores. Les sensibilités de 111 isolats à la Do se situent entre 1,17 et 49 nM. Une diminution modérée de sensibilité à la M est observée chez 17 des 103 isolats étudiés, sans regroupement géographique. Une diminution modérée de sensibilité à l'H est observée chez 5 des 100 isolats étudiés. Une résistance au Cy est observée chez 41 des 78 isolats étudiés (53%).

² Coartémether ou Riamet, enregistré mais non disponible en France.

DISCUSSION

Le CNR a analysé 2330 isolats de *Plasmodium* entre l'année 2003 et 2005, dont 2012 représentent 84% des cas de paludisme déclarés par 11 hôpitaux métropolitains qui ont un fort recrutement de migrants africains. Cette couverture géographique limitée devra être corrigée dans le CNR du paludisme créé en 2006 dont un des objectifs sera de mieux décrire le paludisme du touriste.

Il n'est plus mis en évidence de différence de fréquence de chloroquino-résistance selon les zones et les pays en Afrique. L'augmentation constatée depuis 2003 de la proportion de souches bi-résistantes à la chloroquine et au proguanil, essentiellement due à l'augmentation de la résistance aux antifoliques, a conduit au classement en zone 3 de 7 pays côtiers d'Afrique de l'Ouest en 2005 [2]. Cette augmentation inquiétante laisse présager un abandon progressif de cette association au profit de la méfloquine, de l'atovaquone-proguanil ou de la doxycycline.

Des échecs prophylactiques à la méfloquine sont sporadiquement observés (6 à 14 cas en 3 ans) mais aucun échec thérapeutique n'est à mentionner. Une étude récente confirme un risque augmenté de troubles psychiatriques par l'usage de la méfloquine en prophylaxie [10]. Elle est désormais très peu prescrite en thérapeutique.

Un seul échec prophylactique à l'atovaquone-proguanil a été confirmé par le CNR, sans mise en évidence de résistance. L'analyse du phénotype et du génotype de 477 isolats africains de *Pf* avant traitement n'avait pas révélé de résistance *in vitro* ni de mutation sur le cytochrome b, la cible de l'atovaquone [11]. L'étude dans la présente série de 4 échecs thérapeutiques tardifs a permis de confirmer la résistance dans 2 cas : présence post traitement d'une concentration plasmatique correcte d'atovaquone (n=2), d'une résistance *in vitro* (n=1) et de mutations du cytochrome b (n=2). Les 2 autres cas sont une malabsorption sans résistance. Sur les 8 échecs thérapeutiques précoces, 5 sont dus à une malabsorption de l'atovaquone. La clairance parasitaire avec ce médicament est lente et la persistance du parasite à J3 ou J4 en l'absence de symptômes n'implique pas un échec, elle doit être vérifiée à J7 plutôt qu'à J4. Par contre, hors des 11 hôpitaux, 4 autres cas d'échecs tardifs (après 3 semaines) liés à des résistances ont été confirmés. Il est important d'effectuer un contrôle d'efficacité un mois après traitement pour documenter correctement les échecs (un des 2 cas de résistance a été dépisté à J28 avec une parasitémie de 1,5% asymptomatique). Dans notre série, 66% des traitements par atovaquone-proguanil ont été contrôlés à J3 ou J4 mais seulement 31% à J28. L'augmentation régulière de la prescription de l'atovaquone-proguanil en curatif et en préventif nécessite une surveillance post thérapeutique pour détecter une évolution de la résistance. La recherche de résistance avant traitement est actuellement inutile car *Pf* ne subit aucune sélection par l'atovaquone-proguanil en zone d'endémie. L'impact de son usage sur l'incidence du paludisme d'importation est certainement limité du fait de son coût.

L'usage de la doxycycline, alternative chimio-prophylactique économique pour la zone 3 devrait augmenter. Sa demi-vie brève et l'absence de métabolite rendent sa surveillance très difficile : son absence chez un sujet supposé en prendre chaque jour est une preuve de non observance mais sa présence, quelque soit la concentration plasmatique, n'est pas une preuve d'observance. Dans 71 cas de paludisme sous prophylaxie (2/3 sont militaires), seuls 32 cas d'échec possible et 37 défauts d'observance ont pu être détectés. La régularité des prises conditionnant l'efficacité, sa prescription devrait se limiter aux voyageurs supposés observants.

La quinine est le traitement de référence du paludisme grave et le seul traitement intraveineux disponible en France en cas de vomissements. Moins de 5% des isolats de *Pf* de cette étude lui sont résistants *in vitro*. Son efficacité thérapeutique en monothérapie est complète, en l'absence de défaut d'observance, et son association à une cycline est essentiellement un choix de complément thérapeutique face au risque de non observance.

L'artésunate intraveineux pourrait devenir un des traitements de référence du paludisme grave chez l'adulte en zone d'endémie [12]. Aucune résistance de *Pf* n'est actuellement confirmée à la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artésunate et de l'artémether ni à la luméfanantrine. Par ailleurs, l'association artémether-luméfanantrine devrait être disponible en 2006 pour le traitement du paludisme non grave (Riamet®).

Si l'halofantrine est encore utilisée chez l'enfant, du fait de la disponibilité d'un sirop et de l'absence de description d'inconvénients cardiaques, la chloroquine ne doit plus être prescrite dans le paludisme à *P. falciparum*.

Enfin, l'amodiaquine n'est pas recommandée en France, mais, associée à l'artésunate, elle est la principale option thérapeutique avec l'artémether-luméfanantrine en Afrique. Dans cette étude, 11% des isolats résistants à la chloroquine le sont également à l'amodiaquine. Cette résistance croisée empêche de reconsidérer son usage dans le paludisme d'importation.

Si le choix peut se faire à l'heure actuelle sans problème entre cinq traitements curatifs du paludisme, il n'en est pas de même pour la chimio-prophylaxie. Le clinicien doit prendre en compte l'âge du patient, le coût de la molécule, la fréquence de résistance, ses effets secondaires et sa demi-vie. Il se retrouve parfois contraint de prescrire un médicament inadapté chez le jeune enfant ou la femme enceinte. Dans nombre de cas, sa prescription ne sera pas suivie, expliquant en partie le nombre élevé de cas de paludisme observés en France.

Ce travail a été soutenu par la Direction Générale de la Santé, l'AP-hôpitaux de Paris, le Service de Santé des Armées et un Programme Hospitalier de Recherche Clinique Régional de l'AP-hôpitaux de Marseille, appel d'offres 2003. Nous remercions les équipes médicales ayant assuré le recueil des informations et le suivi thérapeutique, en particulier les externes en pharmacie (5^{AHU}) pour leur implication dans le suivi thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

- Danis M, Legros F, Thellier M, Caumes E. Données actuelles du paludisme en France métropolitaine. *Med Trop*, 2002 ; 62 : 214-18.
- Institut de veille sanitaire. Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2005. *BEH* 2005 ; 24-25 : 117-128 (disponible sur <http://invs.sante.fr/>).
- OMS. Monitoring antimalarial resistance. WHO/CDS/CSR/EPH/2002.17 (disponible sur <http://who.int/csr/resources/publications>).
- 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.
- 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
- Le Bras J, Ringwald P. Situation de la chimiorésistance de *P. falciparum* en Afrique en 1989. *Med Trop*, 1990, 50: 11-16.
- Durand R, Jafari S, Bouchaud O, Ralaimazava P, Keudjian A, Le Bras J, *Plasmodium falciparum* : pfcr1 and DHFR mutation are associated with chloroquine proguanil prophylaxis failures in travelers. *J. Inf Dis* 2001, 184 : 1633-1634.
- 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.
- 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.
- Van Riemsdijk MM, Sturkenboom MC, Pepplinkhuizen L, Stricker BH. Mefloquine increases the risk of serious psychiatric events during travel abroad: a nationwide case-control study in the Netherlands. *J Clin Psychiatry*, 2005 ; 66 : 199-204.
- Musset L, Pradines B, Parzy D, Durand R, Bigot P, Le Bras J. Apparent absence of atovaquone/proguanil resistance in 477 *Plasmodium falciparum* isolates from untreated French travellers. *J Antimicrob Chemother*, 2006 ; 57 : 110-5.
- Dnodorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*, 2005 ; 366 : 717-25.

ANNEXE 1

Observations d'échecs prophylactiques

Analyse des prélèvements diagnostiques de sujets déclarant une prise prophylactique correcte de chloroquine-proguanil
(*P. falciparum* , 2005)

N° du prélè ^t	Pays de contage	Zo ne	Délai (j) entre retour et prélè ^t	Parasi- témie (%)	Allèle <i>PfDHFR</i> ₁₀₈	CI ₅₀ C (nM) ou/et allèle <i>PfCRT</i> ₇₆	Dosage plasmatique ^a				Echec
							Cm	C	Cy	P	
705340446	Mali	2	0	0,1	Ser	Thr	nd	nd	nd	nd	possible
705370102	Mali	2	1	0,15	Ser	229, Thr	0	0	0	0	FAUX
705060304	Burk.Faso	2	1	2,8	nd	37, Lys	0	0	0	0	FAUX
705420205	Niger	2	42	0,007	Asn/Ser	Thr	0	0	0	0	FAUX
705390094	Mali	2	6	2,15	Asn	41, Thr/Lys	0	0	0	0	FAUX
705360487	Mali	2	1	0,005	Asn/Ser	Thr	165	385	152	245	VRAI
705390121	Burk.Faso	2	42	0,5	Asn	Thr	57	126	47	65	VRAI
705330402	Mali	2	5	0,25	Asn	Thr	67	79	80	68	VRAI
16545	Burk.Faso	2	16	0,08	Asn	113, Thr	101	163	61	227	VRAI
705300221	Bénin	3	53	0,4	Asn	20, Thr	0	0	0	0	possible
705240427	Senegal	3	228	0,02	Asn	nd	144	160	330	285	possible
705410190	Senegal	3	283	0,21	nd	nd	0	0	0	0	possible
705370209	Guinée	3	17	0,6	Asn	Thr	nd	nd	nd	nd	possible
705400418	C Ivoire	3	55	0,05	Asn	Thr	nd	nd	nd	nd	possible
705400419	C Ivoire	3	55	0,002	nd	nd	0	0	0	0	possible
NT	Cameroun	3	12	11,5	Asn	Thr	nd	nd	nd	nd	possible
16534	Comores	3	22	0,18	Asn	67, Thr	0	0	0	0	FAUX
15888	Cameroun	3	4	1,0	Asn	78, Thr	26	27	13	138	FAUX
705310485	C Ivoire	3	10	5,2	Asn/Ser	28, Thr	0	0	0	0	FAUX
705350429	C Ivoire	3	3	2,2	Asn	305, Thr	0	0	0	0	FAUX
705360427	C Ivoire	3	7	2,5	Asn	349, Thr/Lys	0	0	0	0	FAUX
705240040	C Ivoire	3	4	0,34	Asn	Lys	0	0	0	0	FAUX
705290573	Bénin	3	11	2,3	Asn	Lys	0	0	0	0	FAUX
705390335	Bénin	3	37	4,0	nd	nd	0	0	0	0	FAUX
705310484	C Ivoire	3	10	0,8	Asn	Thr/Lys	0	0	0	0	FAUX
705380194	C Ivoire	3	5	0,0025	nd	nd	0	0	0	0	FAUX
705350430	C Ivoire	3	3	0,006	Asn	Thr	0	0	0	0	FAUX
705340185	Comores	3	4	1,4	Ser	117, Thr	150	95	67	112	VRAI
705010628	Centrafrique	3	19	0,007	Asn	72, Thr	150	210	125	95	VRAI
705350588	Cameroun	3	5	0,07	Asn	Thr	186	283	150	210	VRAI

^a concentration ($\mu\text{g L}^{-1}$) de chloroquine (C), proguanil (P), monodesethylchloroquine (Cm), cycloguanil (Cy), 0 = absence d'antipaludique ; nd = non déterminé, phénotypes ou génotypes résistants en gras

Analyse des prélèvements diagnostiques de sujets déclarant une prise prophylactique correcte de méfloquine (*P. falciparum* , 2005).

N° du prélèvement	Pays de contage	Zone	Délai en jours entre retour et prélèvement	Parasitémie	CI ₅₀ MQ	Dosage plasmatique ^a		Echec
						MQ	cMQ	
705360544	Guinée	3	3	0,3	nd		nd	possible
705380195	Comores	3	11	0,04	nd		nd	possible
705290408	Mali	2	10	0,11	nd		nd	possible
705380576	Mali	2	6	2,2	nd	0	0	FAUX
705380263	Gabon	3	18	2,25	nd	451	426	VRAI
705240203	C Ivoire	3	1	0,2	nd	740	567	VRAI

^a MQ, cMQ = concentration ($\mu\text{g L}^{-1}$) de méfloquine et carboxyméfloquine, 0 = absence d'antipaludique, nd = non déterminé.

Analyse des prélèvements diagnostiques de sujets déclarant une prise prophylactique correcte de doxycycline (*P. falciparum*, 2005).

N° du prélèvement	Pays de contage	Zone	Délai (j) entre retour et prélèvement	Parasitémie	CI ₅₀ Dox	Dosage plasmatique ^a	Echec
705360504	Mali	2	5	0,0013	nd	210	possible
705390333	C Ivoire	3	6	0,13	nd	141	possible
705380281	Centrafrique	3	10	0,19	nd	603	possible
705450103	C Ivoire	3	8	0,1	nd	1082	possible
705010507	Bénin	3	24	1,0	nd	680	possible
705380575	Guinée	3	24	2,86	nd	157	possible
705350338	Guinée	3	16	0,01	nd	832	possible

^a Dox = concentration ($\mu\text{g L}^{-1}$) de doxycycline, nd = non déterminé.

ANNEXE 2

Observations d'échecs thérapeutiques

Echecs Malarone[®]

Les traitements par Malarone[®] analysés en 2003-05 concernent 699 cas de paludisme parmi lesquels 235 sont d'évolution inconnue, 452 n'ont pas présenté d'échec précoce (dont 205 ont eu une réponse clinique et parasitologique adéquate), 8 ont présenté un échec thérapeutique précoce et 4 un échec thérapeutique tardif. Seuls les échecs 2005 sont présentés ci-dessous (voir rapports 2003 et 2004 pour les cas antérieurs).

Dossier 705060304 Patiente de 23 ans, d'origine caucasienne, travaillant dans l'humanitaire au Sénégal et au Burkina Faso. Chimio prophylaxie par Savarine[®] dite bien suivie. Cependant, les dosages plasmatiques ne retrouvent pas de CQ ni de proguanil ou de cycloguanil dans le plasma à J0. Un jour après son retour du Burkina, la patiente consulte pour de la fièvre. Un accès palustre simple à *P. falciparum* à 2,8% est diagnostiqué. La patiente est alors hospitalisée et traitée par Malarone[®] (4 cps/jour pendant 3 jours). Profil de l'isolat J0: CI₅₀ CQ: 37,4 nM; CI₅₀ MDAQ: 19,4 nM; CI₅₀ LUM: 13 nM; CI₅₀ DHART: 0,9 nM; CYTB₂₆₈: Tyr; CRT₇₆: Lys; DHFR₁₀₈: Asn; DHFR₅₁: Ileu; DHFR₅₉: Arg. Les contrôles J3 et J7 sont négatifs. La patiente revient alors pour son dernier contrôle à J28, elle est asymptomatique. Une parasitémie à 1,5% est alors observée entraînant un traitement par quinine. A J3 le dosage plasmatique d'atovaquone était juste à la limite de détection de la technique et ce, malgré les prises sous surveillance des médicaments. A J28, le profil de l'isolat est **CYTB₂₆₈: Ser**; DHFR₁₀₈: Asn; DHFR₅₁: Ileu; DHFR₅₉: Arg. (Dr G Galeazzi).

Conclusion: Echec thérapeutique tardif associé à une mutation Ser²⁶⁸ du cytochrome b. Les dosages ne permettent pas d'exclure un défaut d'efficacité lié au poids (100kg) de la patiente.

Dossier 705310484 Patiente de 8 ans, résidant en France, séjour en Côte d'Ivoire avec prise régulière de Savarine[®] en chimio prophylaxie. Elle consulte le 04/08/05 pour accès palustre simple à *P. falciparum* à 0,8%. Traitement par Malarone[®]. Profil de l'isolat: CYTB₂₆₈: Tyr; DHFR_{108,51,59} sauvages. A **J3** la **parasitémie** observée est de **0,4%** et le génotype **CYTB₂₆₈** associé **sauvage**. Aucun nouveau traitement ne sera instauré. A J7, la parasitémie est négative (Dr A. Faye).

Conclusion: Retard d'efficacité, sans résistance parasitaire associée.

Dossier 705380056 Patiente de 48 ans, résidant en France, séjour au Burkina Faso jusqu'au 03/09/05 avec prise irrégulière de Savarine[®] en chimio prophylaxie. Les dosages plasmatiques ne décèlent aucune molécule dans le plasma. Elle consulte le 19/09/05 à l'hôpital Bichat pour accès palustre simple à *P. falciparum* à 1,05%. Traitement par Malarone[®] 4 cps/j pendant 3 jours. Profil de l'isolat: CI₅₀ CQ: 56 nM; CI₅₀ MDAQ: 20,4 nM; CI₅₀ LUM: 21,4 nM; CI₅₀ DHART: 0,4 nM; CYTB₂₆₈: Tyr; CRT₇₆: Lys/Thr. A **J3** la **parasitémie** observée est de **0,002%** et le génotype **CYTB₂₆₈** associé **sauvage**. La parasitémie étant vraiment faible, aucun nouveau traitement ne sera instauré. (Pr S. Matheron).

Conclusion: Retard d'efficacité, sans résistance parasitaire associée.

Dossier 705370097 Patiente de 38 ans, résidant en France. Séjour au Burkina Faso jusqu'au 26/08/05 avec une chimio prophylaxie par Savarine[®] mal suivie. Les dosages plasmatiques retrouvent 726 $\mu\text{g/L}$ de CQ; 25 $\mu\text{g/L}$ de cycloguanil ainsi que 180 $\mu\text{g/L}$ de proguanil. Le 12/09/05, un accès palustre simple à *P. falciparum* avec une parasitémie de 0,35% est diagnostiqué puis traité par Malarone[®] (4 cps/jour pendant 3 jours). Profil de l'isolat J0: CYTB₂₆₈: Tyr; CRT₇₆: Thr; DHFR₁₀₈: Asn; DHFR₅₁: Ileu; DHFR₅₉: Arg. Le 15/09/05, la patiente revient pour son contrôle J3, une parasitémie à 13‰ à la goutte épaisse est observée. A J3, les **concentrations plasmatiques** d'atovaquone, de proguanil et de cycloguanil sont **correctes** (4,9mg/l; 521 $\mu\text{g/l}$ et 50 $\mu\text{g/l}$) confirmant la bonne absorption des principes actifs. L'isolat est CYTB₂₆₈: Tyr; DHFR₁₀₈: Asn; DHFR₅₁: Ileu; DHFR₅₉: Arg. Au contrôle J7, aucun parasite n'est retrouvé. Génotype retrouvé par PCR à J7: **CYTB₂₆₈: Cys**; DHFR₁₀₈: Asn. Devant une reprise de la fièvre le 04/10/05, la patiente consulte à nouveau avec une parasitémie à 0,47%. Un traitement par quinine est alors initié et totalement efficace à J28. Profil de l'isolat J22: **CI₅₀ ATOV. : 16999 nM**; CYTB₂₆₈: Cys; DHFR₁₀₈: Asn; DHFR₅₁: Ileu; DHFR₅₉: Arg (Pr S. Matheron).

Conclusion: Echec thérapeutique tardif associé à une résistance parasitaire elle-même associée à une mutation Cys²⁶⁸ du cytochrome b.

Dossier 705380576 Patient de 39 ans, d'origine malienne, résidant en France, séjour au Mali jusqu'au 18/09/05. Six jours après son retour, un accès palustre simple à *P. falciparum* avec une parasitémie à 2,2% est diagnostiqué. Traitement par Malarone[®]. Les dosages plasmatiques à J0 ne révèlent aucune prise antérieure d'antipaludiques comme la CQ, PROG ou MQ. Profil de l'isolat: CI₅₀ CQ: 163,2 nM; CI₅₀ MDAQ: 37,3 nM; CI₅₀ LUM: 14,2 nM; CI₅₀ DHART: 0,5 nM; CYTB₂₆₈: Tyr; CRT₇₆: Thr; DHFR₁₀₈: Ser. A **J3** la **parasitémie** observée est de **8‰** à la goutte épaisse et **CYTB₂₆₈: Tyr**. Le patient ne se présentera pas aux suivis ultérieurs (Pr S. Matheron).

Conclusion: Retard d'efficacité, sans résistance parasitaire associée.

Dossier 705420595 Patient de 28 ans, résidant en France, séjour au Sénégal jusqu'au 07/10/05 sans chimio prophylaxie. Diagnostic d'accès palustre à *P. falciparum* le 22/10/05 avec une parasitémie à 2,7%. Traitement par Malarone[®] 4cps / jour pendant 3 jours. Aucune molécule n'est détectée dans le plasma à J0 (CQ < 5 $\mu\text{g/L}$, cycloguanil < 5 $\mu\text{g/L}$, proguanil < 5 $\mu\text{g/L}$). Profil de l'isolat: CI₅₀ CQ: 211 nM; CI₅₀ MDAQ: 39,6 nM; CI₅₀ LUM: 14,5 nM; CI₅₀ QUI: 203,2 nM; CI₅₀ DHART: 0,1 nM; CYTB₂₆₈: Tyr. La parasitémie à J2 de 0,02%. Devant la présence de **vomissements** au cours des prises de Malarone[®] et une parasitémie à J3 à 0,25 %, un traitement secondaire par quinine est instauré. A J3, les parasites sont **CYTB₂₆₈: Tyr**. A J28 une réponse clinique et parasitologique adéquate sera observée (Pr S. Matheron).

Conclusion: Echec thérapeutique précoce (J3) associé à des vomissements sans résistance parasitaire associée.

Dossier 705030062 Enfant de 2 ans, résidant en France. Séjour en Guinée. Deux jours après le retour, parasitémie à *P. falciparum* de 0,04%. Accès palustre traité par Malarone®, à J3 parasitémie observée de 0,02% (Dr A. Faye). *Complément d'étude en cours*

Dossier 14267 Patient comorien de 34 ans sous prophylaxie irrégulière par le Lariam®, il consulte pour fièvre 11 jours après son retour des Comores et présente une parasitémie (Pf) à 0,3% traités par Malarone® (4 cps/jour pendant 3 jours), toujours positif à J7 (>0,1%), il se négative sans traitement complémentaire à J14 (présence de gamétocytes) et est guéri cliniquement et parasitologiquement à J28. CI₅₀ atovaquone : 3,6 nM (Dr P. Parola).

Conclusion : Retard d'efficacité, sans résistance parasitaire associée.

Dossier 15487 Patiente de 38 ans qui consulte 14 jours après son retour du Burkina Faso sous prophylaxie par la chloroquine, elle présente 0,3% de Pf et est traitée par Malarone® (4 cps/jour pendant 3 jours). A J1 (parasitémie 1,2 %), apparition de vomissements, désorientation, temporospatiale et passage à un traitement quinine + Dalacine®. Bonne évolution clinique et parasitologique. La quinine sera poursuivie 7 jours. Evolution favorable. CI₅₀ atovaquone : 0,81 nM (Dr P. Parola).

Conclusion : Echec thérapeutique précoce lié à une aggravation (J1) sans résistance parasitaire associée.

Echecs Halfan®

Les traitements par Halfan® analysés en 2003-2005 concernent 228 cas de paludisme parmi lesquels 98 sont d'évolution inconnue, 115 n'ont pas présenté d'échec précoce (dont 39 ont eu une réponse clinique et parasitologique adéquate), un a présenté un échec thérapeutique précoce et 15 un échec tardif. Seuls les échecs 2005 sont présentés ci-dessous (voir rapports 2003 et 2004 pour les cas antérieurs).

Dossier 705480356 Enfant burkinabe de 2 ans qui présente, 11 jours après son arrivée, une fièvre et une parasitémie à Pf à 0,3% et est traité par une cure d'Halfan® sirop. Echec thérapeutique tardif traité par méfloquine. Profil de l'isolat J0: CRT₇₆ : Thr ; DHFR₁₀₈ : Ser (Dr D. Lusina).

Conclusion : Echec thérapeutique tardif probablement lié à une absorption insuffisante du médicament.

Dossier 705330096 Enfant né en France de 8 ans qui présente 19 jours après son arrivée de Côte d'Ivoire une fièvre et une parasitémie à Pf à 0,2% et est traité par une cure d'Halfan® sirop. Rechute tardive à J43 avec 0,45% de parasitémie (Dr N. Godineau).

Conclusion : Echec thérapeutique tardif probablement lié à une absorption insuffisante du médicament.

Dossier 705360081 Enfant de 15 ans né en Afrique, vivant en France, qui présente 4 jours après son arrivée du Sénégal une fièvre et une parasitémie à Pf à 1,6% et est traité par une cure d'Halfan® sirop. Rechute tardive à J19 avec 0,005% de parasitémie traité par une seconde cure identique à la première (Dr N. Godineau).

Conclusion : Echec thérapeutique tardif probablement lié à une absorption insuffisante du médicament.

Echecs quinine

Les traitements par quinine analysés en 2005 concernent 516 cas de paludisme parmi lesquels 271 sont d'évolution inconnue, 235 n'ont pas présenté d'échec précoce (dont 66 ont eu une réponse clinique et parasitologique adéquate), 3 (plus un sous quinine-clindamycine) sont décédés rapidement, un a présenté un échec thérapeutique précoce et 6 ont présenté un échec thérapeutique tardif.

Dossier 705420452 Immigrant de 41ans arrivé du Niger il y a 9 jours, il se présente pour fièvre à l'hôpital avec 0,002% de parasitémie à Pf et est traité par quinine. Devant la survenue le lendemain de troubles du rythme, il est traité par Malarone® 4cps / jour pendant 3 jours. Profil de l'isolat J0: CRT₇₆ : Thr ; DHFR₁₀₈ : Asn. Il n'a pas d'antipaludique dans le plasma à son arrivée (Pr S. Matheron).

Conclusion : Echec thérapeutique précoce lié à des troubles cardiaques.

Dossier 705280307 Africain de 27ans vivant en France arrivé de Côte d'Ivoire il y a 4 jours, il se présente pour fièvre à l'hôpital avec 2% de parasitémie à Pf. Traité par quinine, il présente une rechute tardive. Profil de l'isolat J0: CI₅₀ Q : 143 nM ; CQ: 200 nM ; CI₅₀ MDAQ: 35 nM ; CI₅₀ LUM: 6,9 nM ; CI₅₀ DHART: 0,12 nM ; DHFR₁₀₈: Asn ; CRT₇₆ : Thr (Pr S. Matheron).

Conclusion : Echec thérapeutique tardif probablement lié à un traitement incomplet.

Dossier 705390119 Sujet de 22 ans séjournant en Côte d'Ivoire sous prophylaxie doxycycline irrégulière, il présente 4 jours après le retour une faible parasitémie à Pf, traitée par quinine. Profil de l'isolat J0: CI₅₀ CQ: 52 nM ; DHFR₁₀₈: Ser ; CRT₇₆ : Thr/Lys. Il rechute 28 jours plus tard (Pr T. Debord).

Conclusion : dossier non interprété mais souche sensible à la chloroquine et au proguanil.

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 2005 (pays du groupe 3 en grisé)

	Cycloguanilo-R % (n)	Chloroquino-R % (n)	Bi-résistance ^a
Burkina Faso : BoboDioulasso 1996-99	15 (46)	32 (75)	4,8
Niger : Niamey 2001	25 (20)	42 (26)	10,5
Sénégal : Dielmo, Ndiop 1999	56 (54)	55 (53)	31
Sénégal : importé à Dakar 2002	67 (15)	52 (23)	35
Côte d'Ivoire : Danane 2001	53 (32)	97 (39)	51
Liberia : Harper 2000	84 (25)	ne	
Gabon : 1997-99	50 (115)	92 (180)	36
Congo : 1999-02	90 (155)	ne	
Congo 2005 (Pointe Noire)	36 (95)	76 (107)	27
RD Congo : Kinshasa 2001	95 (96)	ne	
Djibouti 2002	50 (32)	91 (32)	46
Comores : Mayotte 2000	47 (32)	ne	
Thaïlande : Shoklo 1992-98	100 (28)	96 (28)	96

cycloguanil-R : Pf/DHFR S108N ; chloroquino-R : CI₅₀ > 100 nmol L⁻¹ ; ^a résistance aux deux molécules associées ;

ANNEXE 4 Résistance croisée chloroquine-amodiaquine sur les isolats de Pf 2003-05

11 % des souches résistantes à la chloroquine sont résistantes à la monodesethylamodiaquine

