

HUIT OBSERVATIONS DE PALUDISME
A *PLASMODIUM FALCIPARUM*
CHIMIO-RÉSISTANT CONTRACTÉ AU MOZAMBIQUE

Par G. CHARMOT (*), J. LE BRAS (**), P. SANSONETTI (*), B. DUPONT (*)
& C. LAPRESLE (*) (***)

RÉSUMÉ

Huit cas de paludisme à P. falciparum chloroquino-résistant ont été observés au cours du deuxième trimestre de 1984, chez des sujets non-immuns rapatriés du nord-est du Mozambique; l'un d'eux était aussi résistant à l'amodiaquine et deux autres à la pyriméthamine. La chloroquino-résistance a été confirmée deux fois par la culture. La cure radicale a été obtenue par la méfloquine dans tous les cas. Ces patients faisaient partie d'un groupe de 35 expatriés, parmi lesquels six autres cas probables ont été observés. La notion d'épidémiologie de groupe est soulignée.

Mots-clés : « *PLASMODIUM FALCIPARUM* », RÉSISTANCE, CHLOROQUINE, AMODIAQUINE, MOZAMBIQUE.

SUMMARY

Eight cases of chloroquino-resistant *Plasmodium falciparum* malaria coming from Mozambique.

Between April and June 1984, eight chloroquine resistant P. falciparum malaria cases were observed in non immune patients after their emergency sanitary return from NE Mozambique — In vivo resistance to amodiaquine and pyrimethamine were demonstrated from two isolates. Radical cure was obtained with mefloquine in all cases.

These patients were coming from an expatriate community of 35 adults men among which six other chloroquine resistant malarial cases were probable. The epidemic pattern of this chloroquino-resistant focus is undelined.

Key-words : « *PLASMODIUM FALCIPARUM* », CHLOROQUINO-RESISTANCE, MOZAMBIQUE.

Dans l'Afrique Orientale, des souches de *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistantes ont été signalées surtout au Kenya, en Tanzanie, au Burundi et aussi en Namibie, en Zambie et au Malawi (3, 4). De répartition irrégulière, elles sont du degré RI et RII, la majorité des infections restant encore chloroquino-sensibles. Au Mozambique, un seul cas, douteux d'ailleurs, survenu chez une

(*) Hôpital de l'Institut Pasteur, 211, rue de Vaugirard, 75015 Paris.

(**) Institut de Médecine et d'Épidémiologie tropicale, 10, avenue de la Porte-d'Auber-villiers, 75019 Paris.

(***) Séance du 15 mai 1985.

Sud-Africaine de race blanche, a été publié en 1975 (5). Aussi pensons-nous utile de rapporter huit observations de paludisme chimio-résistant contracté dans ce pays et recueillies en 1984 à l'Hôpital de l'Institut Pasteur.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Du 14 avril au 15 juillet 1984, nous avons observé huit cas de paludisme de primo-invasion à *P. falciparum* contractés au Mozambique malgré une chimio-prophylaxie correcte par la chloroquine. Ces patients (tableau I), de sexe masculin, âgés de 25 à 30 ans, nous avaient été confiés par les Docteurs Y. PIRAME et M. RAOUX (1), que nous remercions vivement.

TABLEAU I

Données cliniques, prophylaxie et traitement (doses exprimées en base).

N°	Arrivée au Mozambique	Prophylaxie	Début de la fièvre	Traitement au Mozambique	Hospitalisation à Paris	T°	Splénomégalie	Traitement	Rechute et traitement
1	10-1	CQ-0,100 g/j	29-3	CQ-1,5 g	14-4	39°5	o	Qu IV-MQ 1,5 g	o
2	28-3	CQ-0,100 g/j	9-4		15-4	41°	o	MQ	o
3	20-3	CQ-0,100 g/j	30-4	Qu-0,800 g/j puis 0,200	17-5	37°8	o	AQ 0,450 g/j × 5 j	J 15-MQ 1,5 g.
4	8-4	CQ-0,100 g/j + Py-0,050 g/s	2-5	Qu-0,800 g/j	14-6	37°5	o	MQ	o
5	20-1	CQ-0,100 g/j	13-5		14-5	39°	o	MQ	o
6	11-5	CQ-0,100 g/j	30-5	Qu-0,800 g/j	14-6	37°8	o	MQ	o
7	12-5	CQ-0,100 g/j + Py-0,050 g/s	6-6	Qu-0,800 g/j	14-6	37°	+	MQ	o
8	15-6	CQ-0,100 g/j	10-7	Qu-0,800 g/j	15-7	39°5	o	MQ	o

Abréviations : CQ = chloroquine MQ = méfloquine
AQ = amodiaquine Py = pyriméthamine
Qu = quinine

Ils faisaient partie d'un groupe de 35 prospecteurs français, sans antécédents de paludisme et donc non-immuns.

Arrivés au Mozambique en janvier 1984, ils résidaient à Mocimboa, près de la frontière de Tanzanie, souvent franchie par les populations locales. Ils logeaient dans des caravanes ou sous des tentes, entre la ville et le bord de la mer et de là se déplaçaient à l'intérieur du pays. Le soir, soit ils rentraient à Mocimboa, soit ils passaient la nuit dans un campement à l'intérieur des terres, loin de tout village.

(1) Centre Médical des Entreprises travaillant à l'Extérieur ; Médecin-chef : Dr PIRAME, 10, rue du Colonel-Driant, 75001 Paris.

La prophylaxie du paludisme était assurée par la prise quotidienne de 0,100 g de chloroquine-base, sous forme de sulfate.

Pour cinq malades, la fièvre a commencé au Mozambique et a été traitée sur place par du Quinimax® oral à la dose de 0,800 g par jour en 4 prises ; une réponse clinique incomplète ou une rechute après reprise de la prophylaxie antérieure a motivé un rapatriement sanitaire ; pour les deux autres (n^{os} 2 et 5), la fièvre est apparue cinq à dix jours après le retour en congé en France, toujours sous prophylaxie par la chloroquine.

Les prélèvements pour culture d'hématozoaires ont été adressés au Centre National de Référence pour la chimiosensibilité du Paludisme (2).

Le traitement de base a été la méfloquine, administrée à la dose de 1,5 g : soit 0,750 g d'emblée, puis 0,500 g six heures plus tard, et enfin 0,250 g à la 24^e heure. Dans le cas n^o 1, la sévérité de l'état clinique a fait prescrire la quinine I. V. (1,8 g par jour) en première intention. Le patient n^o 3 a reçu du chlorhydrate d'amodiaquine, à la dose de 0,600 g par jour pendant cinq jours, soit 3 g au total, ce qui correspond à 2,5 g d'amodiaquine-base ; une rechute confirmée à J15 a été traitée par la méfloquine.

Aucun autre anti-malarique n'a été prescrit à la sortie de l'hôpital. Les contrôles cliniques et parasitologiques ont eu lieu aux jours 10 et 30 ; aucune rechute n'a été observée.

EXAMENS DE LABORATOIRE

Des anneaux et des trophozoïtes de *P. falciparum* étaient présents 7 fois sur les frottis pratiqués dès l'entrée à l'hôpital. Dans le cas n^o 3, il n'a été vu que des gamétocytes, mais des trophozoïtes devaient être trouvés ultérieurement lors d'une rechute. Dans le cas n^o 7 il n'a pas été observé d'hématozoaires sans doute en raison de la prise antérieure d'un sel de quinine, mais l'immuno-diagnostic était fortement positif (1/800 en immuno-fluorescence et arcs de précipitation en électro-synérèse).

Les densités parasitaires étaient trois fois (n^{os} 4, 5 et 6) basses, inférieures à 2 000/mm³, là encore en raison du traitement quininique préalable au rapatriement, donné cependant à doses trop faibles (0,800 g par jour) pour avoir entraîné une stérilisation complète. Ceci explique que les cultures n'aient pu être tentées que dans les trois cas où la parasitémie était d'environ 10 000/mm³ (n^{os} 1, 2 et 8) avec deux succès (1 et 8). Pratiquées selon la technique du semi-microtest de LE BRAS et DELORON, elles ont donné les résultats suivants, les valeurs des CI 50 étant exprimées en nmol/l (tableau II).

Pour les souches sensibles, la CI 50 de la chloroquine est inférieure à 100 nmol/l ; les deux souches testées sont donc moyennement résistantes, du niveau habituel à celui de l'Est africain, qui est inférieur à celui de la péninsule indochinoise.

Ces observations sont détaillées dans la thèse de E. REY (7).

(2) Hôpital Claude-Bernard, 10, avenue de la Porte-d'Aubervilliers, 75019 Paris.

TABLEAU II
Chimio-sensibilité *in vitro* en nmol/l.

	Chloroquine	Amodiaquine	Quinine	Méfloquine	Halofantrine
N° 1	425	14	250	3,6	0,3
N° 8	311	nd	nd	nd	nd

DISCUSSION

Si le paludisme à *P. falciparum* est prouvé pour chaque patient, le caractère de chloroquino-résistance repose sur l'interrogatoire (régularité de la prophylaxie), conforté par le groupement temporo-spatial de ces huit cas en trois mois ; il est prouvé deux fois par les tests *in vitro*. A ces observations, on peut ajouter trois cas observés et traités sur place par la quinine (Dr RAOUX, mission de mai 1984) et trois autres rapatriés soit sur Bordeaux, soit en Belgique. Plus du tiers de l'effectif des géologues a ainsi été infecté en trois mois par des souches chloroquino-résistantes, dont la circulation a donc été relativement importante à l'intérieur de ce groupe.

Aucun cas de paludisme n'avait été observé de janvier à mars (saison sèche) et le premier est apparu en avril après le début des pluies : il est donc difficile de dire s'il s'est produit ou non un phénomène de sélection pendant le premier trimestre, ou si la reprise de la transmission est seule en cause. L'adjonction à la prophylaxie par la chloroquine de pyriméthamine, puis de quinine (0,20 g par jour) réalisée à partir du mois de mai et l'arrivée de la saison sèche ont coïncidé avec la cessation des accès. La mission a pris fin en septembre 1984.

Le traitement, méfloquine seule ou précédée de quinine (n° 1) a toujours été rapidement efficace, la guérison étant obtenue avant J5 et se maintenant à J30. Dans le cas du patient traité par l'amodiaquine (n° 3) la fièvre devait réapparaître six jours après la fin du traitement, avec présence de trophozoïtes de *P. falciparum* sur le frottis et la méfloquine entraînait encore la cure radicale.

La chloroquino-résistance peut être considérée comme étant de niveau RII (accès sous prophylaxie, ce qui est en accord avec les données des deux tests *in vitro*). Le cas n° 3 était aussi résistant à l'amodiaquine (type RI précoce) et les cas n° 4 et 7 l'étaient aussi, simultanément, à la pyriméthamine (bi-résistance).

Selon les renseignements obtenus auprès des médecins de l'Hôpital de Mocimboa (6), aucun cas suspect de résistance n'a été observé parmi la population, certainement plus ou moins immune.

On retrouve là la différence de comportement vis-à-vis des hématozoaires chimio-résistants entre les individus neufs et les individus partiellement immuns, lorsque les uns et les autres reçoivent les mêmes doses d'un anti-paludique. En effet, c'est chez les premiers qu'ont presque toujours été dépistés les cas initiaux de résistance à la chloroquine (1).

Ainsi, un groupe suffisamment nombreux d'individus non-immuns séjour-

nant en zone de transmission du paludisme, peut être le révélateur, et parfois même l'amplificateur, de la circulation d'individus résistants parmi le stock régional de *P. falciparum*, ceci surtout si la chimio-prophylaxie est irrégulière ou insuffisante. Il doit donc être une des cibles privilégiées de la surveillance.

Cette notion d'épidémiologie de groupe est sans doute la leçon à tirer des faits rapportés.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHARMOT (G.), COULAUD (J.-P.) & LE BRAS (J.). — La chloroquino-résistance de *P. falciparum* en Afrique : situation actuelle et propositions de méthode de surveillance. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1983, **76**, 129-136.
2. LE BRAS (J.) & DELORON (P.). — *In vitro* study of a drug sensitivity of *P. falciparum*: evaluation of a new semi-microtest. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1983, **32**, 447-451.
3. O. M. S. — *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1984, **31**, 237-240.
4. ONORI (E.). — The problem of *Plasmodium falciparum* drug resistance in Africa south of the Sahara. *Bull. O. M. S.*, 1984, **62** (suppl.), 55-62.
5. PILLAY (N.) & BHOOLA (R. L.). — Probable chloroquino-résistant *P. falciparum* from Mozambique. A case report. *S. Afr. Med. J.*, 1975, **49**, 1443-1444.
6. RAOUX (M.). — Communication personnelle.
7. REY (E.). — Paludisme à *Plasmodium falciparum* chimio-résistant. Thèse, Paris, Université René-Descartes, 1984.

ADDENDUM

Depuis la rédaction de cet article, nous avons observé (mai 1985), un patient résidant à Mocimboa, qui sous prophylaxie hebdomadaire par 0,600 g de chlorhydrate d'amodiaquine (450 mg de base) a présenté un accès palustre sévère, lentement contrôlé par la quinine (1,5 g/jour) et rechutant après l'arrêt de celle-ci. Le semi-microtest a donné les valeurs suivantes (en nmol/l) pour les CI₅₀ : chloroquine = 900 ; amodiaquine (métabolite) = 260 ; quinine = 1 100. Le test *in vitro* objective donc une résistance à la chloroquine, l'amodiaquine et la quinine. La méfloquine a rapidement entraîné la guérison, maintenue à J30. L'apparition de résistance à la quinine est particulièrement inquiétante.