

THÉRAPEUTIQUE

Evaluation in vivo de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine pour le traitement du paludisme dû à *Plasmodium falciparum* non compliqué en Centrafrique en 1997 et 1998.

I. Bergeri (1), D. Débat Zoguéréh (2), N. Madji (3), K. Barrau (4), J. Delmont (4), A. Namsenmo (3) & J. Ndoyo (3)

Avec la collaboration technique de E. Louango et P. Brazza, techniciens de laboratoire à la direction de la médecine préventive et de lutte contre les maladies, Bangui, Centrafrique

(1) Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées (IMTSSA), Le Pharo, 13998 Marseille, France. E-mail : isabelb@voila.fr.

(2) Faculté des sciences de la santé, Bangui, Centrafrique.

(3) Direction de la médecine préventive et de lutte contre les maladies, Bangui, Centrafrique.

(4) Centre de formation et de recherche en médecine et santé tropicales, Faculté de médecine Nord, Bd Pierre Dramard, 13916 Marseille cedex 20, France.

Manuscrit n°2280. "Thérapeutique". Reçu le 27 février 2001. Accepté le 19 novembre 2002

Summary: In vivo evaluation of chloroquine therapeutic efficacy in uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Central African Republic in 1997 and 1998.

The efficacy of oral chloroquine was assessed in 268 children aged from 6 to 59 months attending pediatric services in regional hospitals between September 1997 and December 1998, located in the five county towns of the sanitary regions of the Central African Republic. Chloroquine was prescribed at 25 mg per kg body weight, and administered over 3 days to patients suffering from uncomplicated malaria. Body temperature and blood smears including parasitaemia were recorded on days 0, 3, 7 and 14. The main objective of the present study was to evaluate the therapeutic efficacy of chloroquine in the treatment of uncomplicated malaria using in vivo tests according to the WHO protocol (1996). The secondary objective was to identify the predictive factors of chloroquine relapses.

Early relapses rates were under 15% except in Bangui (40%). A recurrence of parasitaemia with fever, sign of late relapse, was noted in 9% of children in Bambari, 9% in Bangassou, 8% in Bangui, 5% in Bossangoa and 4% in Berberati. The rate of successfully treated patients was between 66% and 75% except in Bangui (36%). Only the places of study and anaemia in days 0 were significant predictive factors of therapeutic relapses. Since the emergence of chloroquine resistance cases to *P. falciparum* in 1983 in Central African Republic, the phenomenon has increased. According to our results, a strong chloroquine resistance appears in the capital Bangui. Therefore, chloroquine should be replaced there for the first line treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria. In the provinces, it doesn't seem necessary to change the current chloroquine-based first line treatment.

Résumé :

Des tests in vivo de chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine ont été effectués entre septembre 1997 et décembre 1998 dans les chefs-lieux de cinq régions sanitaires du Centrafrique auprès de 268 enfants âgés de 6 à 59 mois venus consulter dans les services de pédiatrie des hôpitaux régionaux. Ils présentaient un accès palustre non compliqué dû à *P. falciparum* et ont reçu un traitement par la chloroquine à la dose de 25 mg/kg répartie sur trois jours. Un suivi clinique et parasitologique a été effectué à J0, J3, J7 et J14. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement de l'accès non compliqué dû à *P. falciparum* par des tests in vivo réalisés selon le protocole de l'OMS (1996). L'objectif secondaire était d'identifier des facteurs prédictifs d'échecs thérapeutiques à la chloroquine.

Le taux d'échec thérapeutique précoce était partout inférieur à 15%, sauf à Bangui (40%). Une réapparition de la parasitémie avec fièvre, signe d'un échec thérapeutique tardif, a été constatée chez 9% des enfants à Bambari, 9% à Bangassou, 8% à Bangui, 5% à Bossangoa et 4% à Berberati. Le taux de réponse clinique adéquate était compris entre 66% et 75%, sauf à Bangui (36%). Seuls les lieux d'étude et la présence d'une anémie à J0 se sont montrés des facteurs prédictifs des échecs thérapeutiques. Depuis la mise en évidence en 1983, en Centrafrique, de cas de résistance de *P. falciparum* à la chloroquine, le phénomène s'est amplifié. Notre étude montre une forte chloroquino-résistance dans la capitale Bangui, ce qui justifierait en ce lieu le changement du traitement de première intention du paludisme non compliqué dû à *P. falciparum*. Dans les villes de province, il ne paraît pas nécessaire de modifier pour l'instant le schéma thérapeutique préconisé.

malaria
Plasmodium falciparum
chloroquine resistance
therapeutic efficacy
WHO in vivo test
Central African Republic
Sub-Saharan Africa

paludisme
Plasmodium falciparum
chloroquine
résistance
efficacité thérapeutique
test OMS in vivo
République Centrafricaine
Afrique intertropicale

Introduction

Malgré l'ancienneté de l'apparition de souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine en Afrique subsaharienne, la chloroquine reste prescrite en première intention pour le traitement de l'accès palustre non compliqué dans la plupart des pays africains. Cela impose une surveillance régulière de son niveau d'efficacité thérapeutique par des tests *in vivo* et/ou *in vitro*. En Centrafrique, plusieurs études ont ainsi été réalisées, de 1984 à 1991, chez des écoliers asymptomatiques et des enfants fébriles des principales villes du pays (6, 7, 8). Les résultats des tests *in vivo* standards (OMS, 1973) et simplifiés (OMS, 1986), utilisés à l'époque, révélaient une faible proportion de résistances à la chloroquine avec 17,2 %, en 1989, comme valeur la plus haute et aucune suspicion de résistance de type RIII (7).

Dans le cadre de la surveillance de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans la lutte contre le paludisme en Centrafrique, nous avons réalisé, entre septembre 1997 et décembre 1998, dans les chefs-lieux des régions sanitaires du pays, le suivi clinique et parasitologique pendant 14 jours de plusieurs cohortes d'enfants centrafricains traités par cet antipaludique. L'objectif principal de notre étude était d'étudier l'efficacité de la chloroquine dans ce pays, en 1997 et 1998, dans le traitement de l'accès palustre dû à *P. falciparum* non compliqué chez des enfants âgés de 6 à 59 mois. L'objectif secondaire était d'identifier des facteurs prédictifs d'échec thérapeutique à la chloroquine.

Population et méthodes

Contexte de l'étude

Le paludisme est présent de façon endémique sur tout le territoire centrafricain avec une transmission maximale pendant et en fin de saison des pluies, période où toutes les données de l'étude ont été recueillies. Les enquêtes ont été réalisées en 1997 et 1998, sous supervision médicale, dans chacun des chefs-lieux des cinq régions sanitaires (RS) du Centrafrique (Fig 1):

- Bangui (RS n° 1), capitale urbaine à habitat très dispersé, située en lisière de forêt.

- Berbérati (RS n° 2), ville semi-rurale située à 350 km à l'ouest de Bangui, en zone forestière.
- Bossangoa (RS n° 3), ville semi-rurale située à 300 km au nord de Bangui, en zone de savane arborée, parsemée de galeries forestières le long des cours d'eau.
- Bambari (RS n° 4), ville semi-rurale située à 380 km au nord-est de Bangui, dans une zone de savane arbustive et de forêts-galeries.
- Bangassou (RS n° 5), ville semi-rurale située à 450 km à l'est de Bangui, en zone forestière.

La population du Centrafrique était de 3 100 000 habitants, dont 46 % vivaient en ville. La majeure partie était répartie dans le centre et l'ouest du pays. La pluviométrie annuelle dans tous les chefs-lieux se situait entre 1400 et 1500 mm d'eau selon la latitude des villes. Les précipitations pluvieuses débutaient en mars-avril pour se terminer en octobre-novembre. Deux régimes climatiques principaux ont été rencontrés :

- la partie sud du pays (Bangui, Berbérati et Bangassou) bénéficie d'un climat guinéen forestier ou équatorial, favorable au développement d'un paludisme endémique à transmission permanente ;
- la partie centrale (Bossangoa et Bambari) est soumise à un climat de type soudano-guinéen favorable au développement d'un paludisme endémique avec transmission permanente à recrudescence saisonnière.

En Centrafrique, la chloroquine par voie orale est très souvent prescrite de façon systématique à tout patient présentant une suspicion d'accès palustre non compliqué sans en avoir fait au préalable la preuve parasitaire, tandis que le paludisme grave est traité par la quinine. L'association sulfadoxine-pyriméthamine est peu utilisée. Les habitudes pour le traitement systématique des fièvres en Afrique Centrale en 1990 étaient d'utiliser en première intention la chloroquine (85 %), puis l'amodiaquine (10 %), la quinine (3 %), la sulfadoxine-pyriméthamine (0,2 %) et d'autres antipaludiques (1,8 %) (17). Le cas de Bangui était signalé comme particulier, puisque les amino-4-quinoléines n'étaient utilisées que dans 78,5 % des fièvres et la quinine occupait une seconde place renforcée (17,2%).

Population étudiée

L'inclusion et la prise en charge des enfants ont été réalisées selon la méthode d'évaluation *in vivo* de la chimiosensibilité de *P. falciparum* avec suivi de 14 jours (OMS, 1996) (19). Pour tous les enfants âgés de 6 à 59 mois, conduits pour consulter dans le service de pédiatrie de l'hôpital régional de chaque région sanitaire, avec une fièvre ou une notion de fièvre dans les 24 heures précédant cette consultation, il a été pratiqué un examen parasitologique par des étalements sanguins. Seuls ont été inclus les enfants avec une température axillaire égale ou supérieure à 37,5° et la présence monospécifique de *P. falciparum* à une densité parasitaire entre 2000 et 100 000 parasites par µl de sang. Les autres critères d'inclusion étaient : absence de signes cliniques de gravité ou de complication du paludisme, de signes généraux de danger (vomissements, etc.), de signes de malnutrition sévère, d'anémie sévère (hématocrite < 15 %) et absence de maladie donnant lieu à un état fébrile associée au paludisme. Un consentement éclairé des parents ou des accompagnants a été obtenu, les informant des

Figure 1.

Localisation des chefs-lieux des cinq régions sanitaires du Centrafrique et dates des enquêtes d'évaluation de la chimiosensibilité *in vivo* de *P. falciparum* à chloroquine.

Localization of the five sanitary regions' county towns in Central African Republic and dates of surveys regarding the chemosensitivity *in vivo* of *P. falciparum* to chloroquine.



objectifs de l'étude et de l'obligation du suivi de l'enfant par le personnel médical pendant les 14 jours suivant l'inclusion.

Définition des variables et modalités des mesures

Les modalités d'application du test d'efficacité thérapeutique étaient celles préconisées par l'OMS (1, 19). À l'inclusion, un examen clinique complet était réalisé ainsi qu'un interrogatoire avec l'aide des parents, un examen sanguin à la recherche de la parasitémie (frottis mince et goutte épaisse), un calcul de la densité parasitaire (goutte épaisse) et un examen hématologique (hématocrite). Les enfants inclus ont reçu un traitement standardisé à base de chloroquine répartie sur 3 jours, les doses administrées étant fonction du poids (J0: 10 mg/kg; J1: 10 mg/kg; J2: 5mg/kg). Ils ont été revus à J1, J2, J3, J7 et J14. À chaque visite de suivi, un examen clinique complet et un calcul de la densité parasitaire sanguine ont été réalisés. À J14, la mesure de l'hématocrite (Ht) a été répétée. Le contrôle de la qualité des examens microscopiques a été fait par relecture des gouttes épaisses en insu.

La réponse au traitement était classifiée en trois catégories selon les critères OMS (19):

- en échec thérapeutique précoce (ETP):
 - apparition de signes de paludisme grave à J1, J2 ou J3 et présence d'une parasitémie,
 - température 37,5 °C à J2 avec une parasitémie supérieure à celle de J0,
 - température égale ou supérieure à 37,5 °C à J3 en présence d'une parasitémie,
 - parasitémie à J3 égale ou supérieure aux 25 % de la parasitémie à J0;
- en échec thérapeutique tardif (ETT):
 - apparition de signes de paludisme grave et présence d'une parasitémie entre J4 et J14 en l'absence de critères d'ETP,
 - température 37,5 °C et présence d'une parasitémie entre J4 et J14 en l'absence de critères d'ETP,
- en réponse clinique adéquate (RCA):
 - parasitémie négative, avec ou sans fièvre, à J14, en l'absence des critères d'ETP ou d'ETT,
 - température <37,5°C avec ou sans parasitémie, en l'absence des critères d'ETP ou d'ETT.

Les patients présentant un échec thérapeutique précoce ou tardif sans signe de gravité étaient traités par pyriméthamine-sulfadoxine. En cas d'apparition secondaire de signes de gravité, les patients recevaient un traitement intraveineux par quinine. Pour des raisons éthiques, les patients avec parasitémie persistante à J14 étaient pris en charge de la même manière.

Analyse statistique

La saisie des données a été faite sur logiciel Epi-Info®. L'analyse statistique des résultats a été faite sur le logiciel SPSS®. Le seuil de signification des tests a été fixé à 0,05. Les intervalles de confiance sont calculés à 95 % (IC). Les densités parasitaires sont présentées sous forme de moyenne géométrique. Les comparaisons pour les variables quantitatives utilisent le test T de Student ou l'analyse de variance et, pour les variables en pourcentage, le test de ² ou le test exact de Fischer. La recherche des facteurs prédictifs des échecs thérapeutiques s'est faite par le modèle multivarié de régression logistique. L'*odds ratio* a été utilisé pour les mesures d'association.

Résultats

Population étudiée

Au total, dans les chefs-lieux des cinq régions sanitaires, 268 enfants ont été inclus. Le nombre d'enfants inclus dans chaque site était du même ordre de grandeur. La moyenne d'âge des enfants était de 25 mois (IC: 18-32). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les sites pour l'âge moyen (p > 0,05). Aucune différence significative n'était constatée entre les sex-ratios. Dix-huit enfants ont été perdus de vue, soit 6,8 %. Les perdus de vue étaient définis par une non présence définitive aux visites de suivi, mais nous n'avons pas pu analyser les raisons de celle-ci, faute de pouvoir les interroger. Ils ont été perdus de vue essentiellement entre J1 et J3 (6 à J1, 5 à J2, 5 à J3). Les exclus étaient 17, soit 6,3 % des enfants inclus. Six correspondaient à une aggravation d'un état clinique, 5 à l'identification d'autres maladies fébriles. Les autres causes d'exclusion étaient: un traitement antipaludique administré par une tierce personne (3 enfants), un déplacement hors du rayon d'action des équipes médicales (2 enfants), un retrait du consentement des parents (1 enfant). Les exclusions ont eu lieu surtout à J1 (7 enfants). Pour J2, J3, J7, J14, on a observé respectivement 4, 3, 2 et 1 exclus.

Évaluation de l'efficacité du traitement

Réponses cliniques (tableau I) et hématologiques (tableau II) À J0, la température moyenne des enfants de l'ensemble des sites d'étude était de 37,8 °C (IC: 37,1-38,5). À partir de J3, les enfants revus étaient en moyenne apyrétiques dans chacun

Tableau I.

Évolution des températures axillaires moyennes de J0 à J14 selon le site d'étude (Évaluation de la chimiosensibilité in vivo de *P. falciparum* à la chloroquine en Centrafrique, 1997-1998).

Evolution of the average axillary temperatures from D0 to D14 according to the place of survey (evaluation of chemosensitivity in vivo of *P. falciparum* to chloroquine in Central African Republic, 1997-1998).

sites	J 0			J 3			J 7			J 14		
	N	T° 37,5	T°moy +/-ET	N	T° 37,5	T°moy +/-ET	N	T° 37,5	T°moy +/-ET	N	T° 37,5	T°moy +/-ET
Bangui	50	49	38,4 +/-0,7	32	6	37,1 +/-0,5	32	8	37,3 +/-0,6	28	5	37,0 +/-0,6
Berberati	50	44	37,9 +/-0,4	40	9	37,2 +/-0,6	34	7	37,2 +/-0,5	39	4	37,1 +/-0,7
Bossangoa	56	35	37,7 +/-0,8	43	4	37,2 +/-0,5	46	4	37,2 +/-0,6	45	8	37,3 +/-0,9
Bambari	55	39	37,8 +/-0,6	47	8	37,1 +/-0,6	48	9	37,0 +/-0,5	49	3	37,0 +/-0,5
Bangassou	57	26	37,5 +/-1,0	49	2	36,8 +/-0,5	45	4	36,9 +/-0,5	42	4	37,0 +/-0,4
total	268	193	37,8 +/-0,7 p <0,001	211	29	37,1 +/-0,6 p <0,01	205	32	37,1 +/-0,6 p <0,05	203	24	37,1 +/-0,7 NS

N = effectifs; T° = température exprimée en degré Celsius; T°moy = température moyenne; +/- ET = écart type.

Tableau II.

Évolution des taux moyens d'hématocrite entre J0 et J14 pour les enfants considérés anémiques à J0 (Évaluation de la chimiosensibilité in vivo de *P. falciparum* à la chloroquine en Centrafrique, 1997-1998).

Evolution of medium rates of haematocrit between D0 and D14 on children considered as anemic at D0 (evaluation of chemosensitivity in vivo of *P. falciparum* to chloroquine in Central African Republic, 1997-1998).

sites	J 0				J 14			
	effectif	initial	anémie	Ht	+/-ET	N	anémie	Ht
Bangui	49	7	22,3	+/-3,7	6	2	20,0	+/-2,8
Berberati	50	14	22,7	+/-2,1	11	3	21,7	+/-1,2
Bossangoa	56	16	19,4	+/-4,5	13	5	21,0	+/-2,6
Bambari	51	25	20,3	+/-3,2	23	6	22,7	+/-1,0
Bangassou	56	4	20,9	+/-3,6	1	1	24,0	+/-0,0
total	262	66	22,3	+/-3,0	54	17	21,8	+/-2,0

N =effectifs d'enfants qui étaient anémiques à J0;

anémie =nombre d'enfants avec taux d'hématocrite <25 %;

Ht =taux d'hématocrite moyen exprimé en pourcentage; +/- ET =écart-type.

des sites. Les taux moyens d'hématocrite à J0 variaient selon les sites de 25 % à 31 %. À J0, 25 % des enfants (66/262) étaient considérés comme anémiques dans le cadre de cette étude (Ht < 25 %). Parmi les 66 enfants anémiques à J0, seuls 54 ont eu une nouvelle mesure d'hématocrite à J14: 31,5 % (17/54) d'entre eux restaient encore anémiques. À J0, la proportion des enfants anémiques différait significativement d'un chef-lieu à l'autre; cette différence avait disparu à J14. Le taux moyen d'hématocrite des enfants anémiques à J0 tous sites confondus avait globalement diminué à J14 et la décroissance observée était de - 0,5 % (IC: - 4,5; 5,5).

Réponses parasitaires

À J0, selon les chefs-lieux de l'étude, la densité parasitaire géométrique moyenne (DPGM) des enfants était comprise entre 7300 et 14440 parasites par µl de sang. Dans le suivi et pour l'ensemble des sites, la plupart des enfants ont eu une goutte épaisse négative: 188/209 (90%) à J3, 186/207 (90%) à J7 et 179/207 (86 %) à J14. Parmi les enfants qui ont eu plusieurs gouttes épaisses, la DPGM avait diminué à J3 et J7: elle était de 780 à J3 avec un cas de parasitémie maximale à 26500, de 911 à J7 avec une valeur maximale à 22500. À J14, la DPGM était de nouveau élevée: 1800 avec un cas de parasitémie maximale à 49900. À J14, 14 % des enfants (28/207) avaient une parasitémie supérieure à 2000.

Réponses thérapeutiques (tableau III)

Les proportions cumulées d'ETP et d'ETT étaient plus élevées à Bangui (respectivement 40 % et 8 %), puis à Bossango (14 % et 5 %), à Bambari (9 % et 9 %), à Bangassou (9 % et 9%), et enfin à Berbérati (12 % et 4 %). Les RCA étaient voisines dans quatre régions sanitaires (74 % à Bambari, 70 % à Bossango, 68 % à Berbérati, 67 % à Bangassou). À Bangui par contre, les RCA représentaient seulement 36 % des réponses thérapeutiques.

Tableau III.

Distribution des réponses thérapeutiques selon les sites d'étude (Évaluation de la chimiosensibilité in vivo de *P. falciparum* à la chloroquine en Centrafrique, 1997-1998).
Distribution of therapeutic treatment according to places of survey (Evaluation of chemosensitivity in vivo of *P. falciparum* to chloroquine in Central African Republic, 1997-1998).

sites	effectifs à J0	catégories			non classés	
		RCA	ETP	ETT	PDV	EXC
Bangui	50	18 (36%)	20 (40%)	4 (8%)	3 (6%)	5 (10%)
Berberati	50	34 (68%)	6 (12%)	2 (4%)	6 (12%)	2 (4%)
Bossango	56	39 (70%)	8 (14%)	3 (5%)	2 (4%)	4 (7%)
Bambari	55	41 (75%)	5 (9%)	5 (9%)	1 (2%)	3 (6%)
Bangassou	57	38 (67%)	5 (9%)	5 (9%)	6 (10%)	3 (5%)
total	268	170 (63%)	44 (16%)	19 (7%)	18 (7%)	17 (6%)

RCA =réponse clinique adéquate en nombre d'enfants (et en pourcentage);
ETP =échec thérapeutique précoce; ETT =échec thérapeutique tardif;
PDV =perdu de vue; EXC =exclu.

Facteurs prédictifs des échecs thérapeutiques (ETP + ETT) (tableau IV)

Les facteurs prédictifs étudiés étaient le lieu d'étude, le groupe d'âge, la densité parasitaire à J0, la présence d'une anémie à J0 et la prise antérieure d'antipaludiques. Seuls le lieu d'étude et la présence d'une anémie à J0 étaient significativement liés aux échecs thérapeutiques ($p = 0,001$ et $p = 0,036$ respectivement) après ajustement sur les autres facteurs prédictifs. L'interaction entre ces deux variables était non significative. En prenant comme lieu de référence Bangui (ville où la proportion d'échecs thérapeutiques était la plus forte), les *odds-ratios* dans les autres villes étaient tous inférieurs à 1 : 0,08 (IC: 0,08-0,53) à Bambari, 0,19 (IC: 0,07-0,49) à Berbérati, 0,24 (IC: 0,10-0,58) à Bossango et 0,26 (IC: 0,11-0,62) à Bangassou. La probabilité

Tableau IV.

Détermination des facteurs prédictifs des échecs thérapeutiques (ETP +ETT) à la chloroquine (Évaluation de la chimiosensibilité in vivo de *P. falciparum* à la chloroquine en Centrafrique, 1997-1998).

Determination of predictive factors of the therapeutic failures (early therapeutic failure + late therapeutic failure) to chloroquine (Evaluation of chemosensitivity in vivo of *P. falciparum* to chloroquine in Central African Republic, 1997-1998).

site		effectifs	ET		p
			effectifs	taux en %	
site	Bangui	50	24	48	0,01
	Berberati	50	8	16	
	Bossango	56	11	20	
	Bambari	55	10	18	
	Bangassou	57	10	18	
groupe d'âge	< 10 mois	59	14	24	NS
	10 à 19 mois	63	18	29	
	20-29 mois	59	10	17	
	30-39 mois	37	9	24	
	40-49 mois	27	6	22	
	> 50 mois	23	6	26	
DPGM J0	< 10000	145	32	22	NS
	10000	123	31	27	
anémie J0	présence	66	20	30	0,036
	absence	196	42	21	
prise antérieure d'antipaludiques	présence	54	22	41	NS (0,91)
	absence	45	11	24	

ET =échecs thérapeutiques précoces et échecs thérapeutiques tardifs,
DPGM J0 =densité parasitaire géométrique moyenne au jour 0,
p =seuil statistique de signification.

de ne pas être en échec thérapeutique à Bambari était 12,5 fois celle notée à Bangui. Les enfants avaient environ deux fois plus de risques d'être en échec thérapeutique lorsqu'ils étaient anémiques à J0 (OR = 2,14; IC: 1,05-4,35) après ajustement sur les autres facteurs prédictifs.

Discussion

Comme dans les autres pays de l'Afrique subsaharienne, le paludisme en Centrafrique continue d'être un important problème de santé publique (17). Le climat chaud et humide de ce pays est à l'origine d'une transmission permanente du paludisme. La prise en charge des cas est un des éléments fondamentaux de la lutte antipaludique et la chloroquinorésistance en est un des obstacles.

L'étude a été réalisée aux consultations externes des services de pédiatrie des hôpitaux régionaux. L'accès aux soins dans ces cinq centres hospitaliers est similaire, ce qui nous a permis d'établir des comparaisons entre les régions sanitaires. Les résultats pourraient être différents de ceux d'une étude qui aurait été réalisée dans des dispensaires. En effet, les hôpitaux sont amenés à recevoir les cas de paludisme les plus graves suite à des échecs thérapeutiques ou à une évolution prolongée de la symptomatologie. Cependant, en Centrafrique comme dans bien d'autres pays de l'Afrique sub-saharienne, l'accès à des consultations hospitalières est fréquent comme premier recours pour des patients fébriles. Néanmoins, les résultats de l'étude ne peuvent être extrapolés à la population de la totalité des enfants vivants dans les chefs-lieux étudiés et au-delà dans les zones rurales avoisinantes (25) où la résistance à la chloroquine est probablement moindre.

Les tests urinaires pour détecter des traces d'antipaludiques n'ont pas été réalisés dans notre étude préalablement à l'inclusion des enfants, comme le recommandait l'OMS (19). Si la chloroquine avait été utilisée sans succès chez quelques-uns des enfants de l'étude avant leur inclusion, son échec par réemploi ne serait alors pas surprenant. Un interrogatoire a été conduit pour connaître la prise d'antipaludiques par automédication ou prescription dans les antécédents immédiats, mais les réponses données étaient sujettes à caution.

Dans deux chefs-lieux (Béberati et Bangassou), le taux des enfants perdus de vue dépasse de peu les 10 %, ce qui rend les résultats des tests d'efficacité thérapeutique moins valables que dans les autres villes dans la mesure où sont ignorées les raisons de leur non-présentation aux dates de suivi. Toutes ces incertitudes ne paraissent pas devoir remettre en question la validité des taux d'échecs thérapeutiques constatés sur chacun des sites étudiés, en particulier les taux élevés d'ETP. De plus, il est à signaler qu'à J14, 14 % des enfants présentaient une parasitémie encore supérieure à 2000 parasites par μ l de sang alors que la fièvre avait disparu, ce qui ne permettait pas de les classer comme échecs thérapeutiques tardifs selon les critères de l'OMS.

L'OMS conditionne le changement d'un antipaludique dans le traitement de première intention lorsque le seuil de taux d'échecs thérapeutiques est égal ou supérieur à 30 % (18). Ce seuil est dépassé uniquement dans notre étude à Bangui, mais très largement (48 %). Ce taux confirme dans cette ville la fréquence élevée de la chloroquinorésistance de *P. falciparum* et le manque souvent observé d'efficacité de la chloroquine comme traitement de première intention. Il pourrait résulter d'un premier usage inefficace de cet antipaludique dans la période précédant immédiatement la réalisation des tests thérapeutiques. Par contre, dans les chefs-lieux des autres régions sanitaires, la chloroquine peut rester l'antipaludique recommandé en première intention car, dans notre étude, elle est efficace environ trois fois sur quatre. D'autre part, elle est peu coûteuse, ce qui n'est pas le cas de la plupart des autres antipaludiques. On est donc en présence d'une hétérogénéité de la fréquence du paludisme résistant à la chloroquine entre la capitale et les principales villes du pays. Les thérapeutiques de remplacement proposées peuvent être (2) :

- l'amodiaquine, autre amino-4-quinoléine, comme cela a été étudié au Gabon (12), d'autant plus qu'elle est de faible coût ;
- la sulfadoxine-pyriméthamine, de coût modéré, mais d'efficacité rapidement décroissante en Afrique de l'Est après seulement quelques années d'emploi ;
- des associations médicamenteuses plutôt que la quinine, réservée en priorité au traitement du paludisme grave.

La grande majorité des pays africains continuent d'utiliser la chloroquine malgré la diminution de son efficacité, compte tenu de son faible coût (13, 15, 23), de la facilité de son emploi, de sa disponibilité, de son efficacité clinique fréquente (9), due en particulier au niveau élevé de l'immunité antipalustre dans les populations.

Les proportions de résistance obtenues dans notre étude sont supérieures, surtout à Bangui, aux proportions constatées dans les études antérieures qui ont été menées dans les mêmes sites de 1984 à 1991 (6, 7, 8). Il faut être prudent dans la comparaison des données (1). En effet, à cette époque, les tests *in vivo* OMS S/RI/RII/RIII réalisés sur sept jours reposaient sur des populations différentes : des enfants porteurs de parasitémie asymptomatiques et souvent de moyennes d'âge plus élevées, donc plus prémunis. D'autre part, les critères de jugement des anciens tests étaient uniquement parasitologiques. Il n'avait été observé, en 1985 et 1988, après traitement standard par 25 mg/kg de chloroquine en trois jours dans deux groupes d'enfants porteurs d'une parasitémie asymptomatique supérieure à 1000 parasites/mm³ de sang, l'un composé de 43 enfants (moyenne d'âge : 4 ans), l'autre de 33 enfants (moyenne d'âge : 3 ans), respectivement qu'un seul cas (2 %) et deux cas (6 %) de résistance RII sans reprise fébrile (7). Il semble donc y avoir une augmentation préoccupante de la résistance entre les périodes 1985-1988 et 1997-1998 en Centrafrique.

Dans les autres pays d'Afrique centrale (3, 5, 15), un même accroissement des taux de résistance a été observé entre 1984 et 1996, avant de se stabiliser dans les années suivantes (4). Les proportions d'échecs thérapeutiques avec la dose de 25 mg/kg de chloroquine, rapportés entre 1993 et 1997, étaient de 19 à 29 % en Afrique centrale (3, 4, 5, 15). À Bangui, les facteurs qui pourraient être incriminés dans la forte chloroquinorésistance sont la pression médicamenteuse et les mouvements de population. En effet, l'automédication est le mode le plus courant de recours thérapeutique. Elle est le plus souvent pratiquée à doses insuffisantes et précocement interrompue (24). On note aussi la vente par des marchands ambulants de chloroquine d'efficacité et de qualité douteuses. WEAVER *et al.* (25) soulignent également les différences entre villes et campagnes des moyens consacrés au traitement du paludisme en Centrafrique. D'autre part, Bangui est le point de convergence de tous les axes de circulation du pays et un fort accroissement de la population s'est produit ces dernières années en raison d'un exode rural important, avec une forte proportion de migrants. On peut noter l'arrivée massive de réfugiés qui pourraient avoir été porteurs de souches plasmodiales résistantes à la chloroquine, en provenance du Rwanda en 1994 et de la République Démocratique du Congo en 1996, pays soumis à des conflits armés et où les niveaux de résistance (RI + RII + RIII) de *P. falciparum* à la dose de 25 mg/kg de chloroquine étaient compris déjà, selon les régions de ces pays, entre 26 % et 56 %, en 1985, et entre 31,5 % et 65,6 %, en 1985-1987 (10, 20). Un phénomène similaire a été signalé, en 1994, dans une région du Zimbabwe où le niveau de résistance à la chloroquine est passé de 35 % à 83 %, de 1984 à 1993, après l'arrivée de groupes armés en provenance du Mozambique (16), pays de l'Afrique australe à haut niveau de résistance.

Les proportions d'échec à la chloroquine constatées en Centrafrique en 1997-98, soit 48% à Bangui et proches de 20 % dans les autres chefs-lieux, étaient supérieures à celles rapportées en Afrique occidentale francophone, qui ne dépassait pas 20 % (11, 21). Par contre, les niveaux de résistance à la chloroquine dans ces régions étaient inférieurs à ceux observés pendant la même période en Afrique de l'Est, où les taux se situaient de 43 à 88 % (13, 22).

L'anémie a été identifiée comme facteur majeur de mortalité à Bangui (14). Selon l'OMS (18), elle ne peut être considérée pour le traitement antipalustre comme un indicateur prédictif de résistance. Il est difficile en effet de situer la place des anémies dues au seul fait du paludisme en Centrafrique, où les causes d'anémie sont multiples et souvent associées. Selon l'OMS, la réponse hématologique n'est analysable statistiquement que si 30 % au minimum des enfants ont une anémie (Ht < 25 %) à J0. La proportion des enfants anémiques à J0 dans l'ensemble des sites étudiés était proche de ce minimum (25 %). L'inefficacité thérapeutique constatée chez les enfants qui étaient anémiques à J0 est probablement la conséquence d'un traitement antérieur inefficace par la chloroquine, et de la survenue consécutive d'une anémie, conséquence d'une hémolyse palustre prolongée. La prise antérieure d'antipaludiques ne s'est cependant pas montrée significativement liée ($p = 0,91$) aux échecs thérapeutiques en ajustant sur les autres facteurs prédictifs. Mais le nombre de valeurs manquantes pour cette variable était de 170/268, soit 63 %, et la puissance prédictive du modèle pronostique en a donc été très diminuée.

Les densités parasitaires géométriques moyennes dans notre étude à J0 variaient selon les chefs-lieux entre 7300 et 14440 parasites par μ l de sang. Cependant, les échecs thérapeutiques ne se sont pas montrés significativement liés à une densité parasitaire élevée (DPGM > 10000). Quant à l'âge,

il n'influçait pas la réponse thérapeutique, car il est probable que les niveaux d'immunité palustre étaient peu différents dans les différents groupes d'âge constitués chez des enfants âgés de 6 à 59 mois, en raison de l'acquisition précoce d'un niveau élevé de semi-immunité antipalustre.

Conclusion

Depuis la mise en évidence en 1983, en Centrafrique, de cas de résistance de *P. falciparum* à la chloroquine, on a observé une amplification du phénomène. Les résultats de notre étude démontrent une forte chloroquinorésistance de *P. falciparum* dans la capitale centrafricaine, Bangui, et justifieraient en ce lieu le remplacement de la chloroquine comme traitement de première intention du paludisme non compliqué dû à *P. falciparum*. Par contre, dans les villes de province, il ne paraît pas nécessaire de modifier pour l'instant le schéma thérapeutique préconisé par le plan national de lutte contre le paludisme. Nous préconisons donc une hétérogénéité du traitement du paludisme en Centrafrique. D'autre part, dans les régions sanitaires où les proportions actuelles d'échecs se situent en dessous du seuil critique, la surveillance de la résistance à la chloroquine doit être maintenue, afin de détecter à temps les régions où une thérapeutique de remplacement pourrait être envisagée.

Remerciements

Aux enfants des cinq régions sanitaires de Centrafrique et à leurs parents pour leur coopération ; à l'Organisation mondiale de la santé pour son appui matériel et financier ; aux médecins du complexe pédiatrique de Bangui, aux médecins-chefs des hôpitaux régionaux de Bambari et de Bossangoa et des régions sanitaires numéros 3 et 5, ainsi qu'à leurs équipes pour leur précieux concours et leur participation active.

Références bibliographiques

1. BASCO LK, SAME-EKEBO A & RINGWALD P - Le nouveau test de chimiosensibilité *in vivo* pour le paludisme : test de l'efficacité thérapeutique. *Bull Liais Doc OCEAC*, 1999, **32**, 14-20.
2. BAUDON D - La prise de décision dans les politiques d'utilisation des antipaludiques en réponse à une modification de l'efficacité de la chloroquine. Réflexions appliquées à l'Afrique. *Méd Trop*, 1995, **55**, 37S-40S.
3. CARME B, NDOUNGA M, KISSILA AM, SAMBA G & BAYA TSIKA N - Niveau de chloroquinorésistance inchangée (*Plasmodium falciparum*) de 1986 à 1996 chez les enfants semi-immuns à Brazzaville (Congo). *Bull Soc Pathol Exot*, 1998, **91**, 164-166.
4. CHAMBON R, LEMARDELEY P, BOUDIN C, RINGWALD P & CHANDENIER J - Surveillance de la sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* aux antimalariques: Résultats des premiers tests du réseau Paludisme OCEAC. *Méd Trop*, 1997, **57**, 357-360.
5. CHANDENIER J, NDOUNGA M, CARME B, GAY F, MBITSI A *et al.* - Chimiosensibilité *in vivo* et *in vitro* de *Plasmodium falciparum* à Brazzaville (Congo). *Cahiers Santé*, 1995, **5**, 25-29.
6. DEBAT ZOGUEREH D, DELMONT J, TESTA J & N'GAMA G - Etude de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* aux amino-4-quinoléines chez des enfants centrafricains. *Méd Afr Noire*, 1988, **35**, 101-104.
7. DELMONT J, TESTA J, COURTOIS P, CAPDEVIELLE H, LE TIEN C & ROUNGOU JB - Persistence of low levels of *Plasmodium falciparum* resistance to chloroquine in the autochthonous population of the Central African Republic. *J Hyg Epid Microb Immun*, 1992, **36**, 362-367.
8. DELMONT J, TESTA J, MONGES P, LIMBASSA J, GEORGES AJ & FAUGERE B - Etat de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en République Centrafricaine. Résultats d'enquêtes menées de 1984 à 1986. *Bull Soc Pathol Exot*, 1987, **80**, 434-442.
9. FALADE CO, SALAKO LA, SOWUNMI A, ODUOLA AMJ & LARCIER P - Comparative efficacy of halofantrine, chloroquine, sulfadoxine-pyrimethamine for treatment of acute uncomplicated *falciparum* malaria in Nigerian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1997, **91**, 58-62.
10. GARCIA-VIDAL J, NGIRABEGA JD, SOLDEVILA M, NAVARRO R & BADA JL - Evolution of resistance of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs in Rwanda, 1985-1987. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1989, **83**, 490.
11. GAYE O, SOUMARE M, SAMBOU B, FAYE O, DIENG Y *et al.* - Hétérogénéité du paludisme chloroquinorésistant au Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot*, 1999, **92**, 149-152.
12. GUIYEDI V, KOKO J, BOUYOU AKOTET M, MABIKA MANFOUMBI M, MATSIEGUI PB & TRAORE B - Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'amodiaquine versus chloroquine dans le traitement de l'accès palustre simple chez l'enfant au Gabon. *Bull Soc Pathol Exot*, 2001, **94**, 253-257.
13. KEBEDE F, TAFFA N & TEDLA T - An *in-vivo* study of *falciparum* malaria sensitivity to chloroquine in unstable malaria endemic area of central Ethiopia. *Ethiop Med J*, 1999, **37**, 97-108.
14. LANCKRIET C, BUREAU JJ, CAPDEVIELLE H, GODY JC, OLIVIER T & SIOPATHIS RM - Morbidité et mortalité dans le service de pédiatrie de Bangui (Centrafrique) au cours de l'année 1990. *Ann Pédiat*, 1992, **39**, 125-130.
15. LOUIS FJ, RINGWALD P & CHAMBON R - Surveillance épidémiologique de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine au Cameroun : nécessité d'une adaptation des politiques de santé publique. *Méd Trop*, 1995, **55**, 77S-79S.
16. MHARAHURWA S & MUGOCHI T - Chloroquine-resistant *falciparum* malaria in an area of rising endemicity in Zimbabwe (1984-1993). *J Trop Med Hyg*, 1994, **97**, 39-45.
17. ORGANISATION DE COORDINATION POUR LA LUTTE CONTRE LES ENDEMIES EN AFRIQUE CENTRALE - Chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique Centrale. *Bull Liais Doc OCEAC*, n° spécial janvier 1990, 64 pages.
18. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ - Stratégies d'utilisation des antipaludiques. *WHO/MAL*, 1994, **1070**, 71 pages.
19. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ - Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée. *WHO/MAL*, 1996, **1077**, 33 pages.
20. PALUKU KM, BREMAN JG, MOORE M, NGIMBI NP, SEXTON JD *et al.* - Response of children with *Plasmodium falciparum* to chloroquine and development of a national malaria treatment policy in Zaire. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1988, **82**, 353-357.
21. PAROLA P, ALI I, DJERMAKOYE F, CRASSARD N, BENDAVID C *et al.* - Chloroquinorésistance de *Plasmodium falciparum* à la clinique Gamkalley et à la PMI des Forces armées nigériennes (Niamey, Niger). *Bull Soc Pathol Exot*, 1999, **92**, 317-319.
22. PREMJI Z, MAKWAYA C, & MINJAS JN - Current clinical efficacy of chloroquine for the treatment of *Plasmodium falciparum* infections in urban Dar Es Salam, United Republic of Tanzania. *Bull Org Mond Santé*, 1999, **77**, 740-744.
23. RINGWALD P & BASCO LK - Comparison of *in vivo* and *in vitro* tests of resistance in patients treated with chloroquine in Yaounde, Cameroon. *Bull Org Mond Santé*, 1999, **77**, 34-43.
24. ROWE AK, HAMEL MJ, FLANDERS WD, NDOYO J & DEMING MS - Predictors of correct treatment of children with fever seen in outpatient health facilities in the Central African Republic. *Am J Epidemiol*, 2000, **151**, 1029-1035.
25. WEAVER M, NDAMOBISSI R, KORNFIELD R, BLEWANE C, SATHE A & CHAPKO M - Willingness to pay for child survival: results of a national survey in Central African Republic. *Soc Sci Med*, 1996, **43**, 985-998.