

# Augmentation récente de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et au proguanil en Afrique

Jacques Le Bras, Bruno Pradines, Rémy Durand,  
Daniel Parzy et les correspondants du  
CNR de la Chimiosensibilité du Paludisme

Hôp. Bichat Claude Bernard et Avicenne, Paris  
& IMTSSA, Marseille

<http://www.imea.fr>

# Chloroquinorésistance de *P. falciparum* en 1961



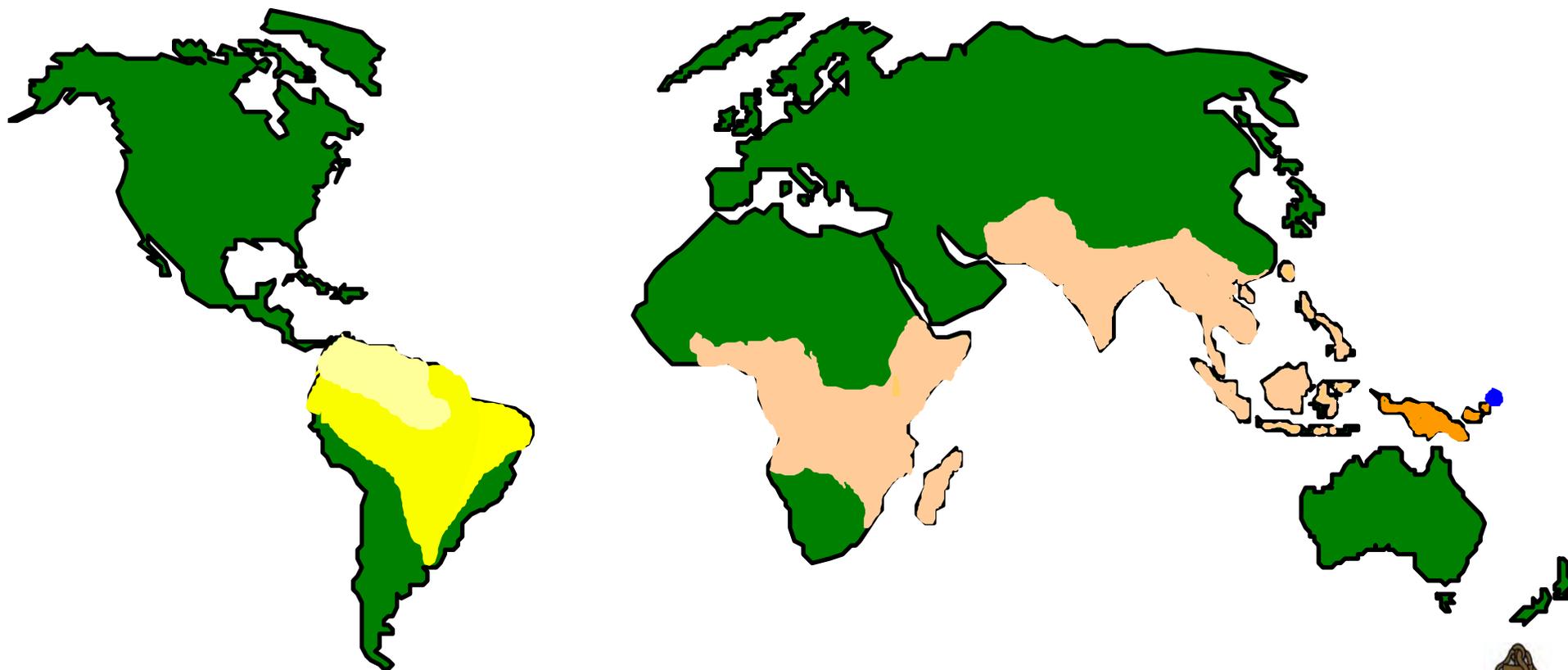
# Chloroquinorésistance de *P. falciparum* en 1967



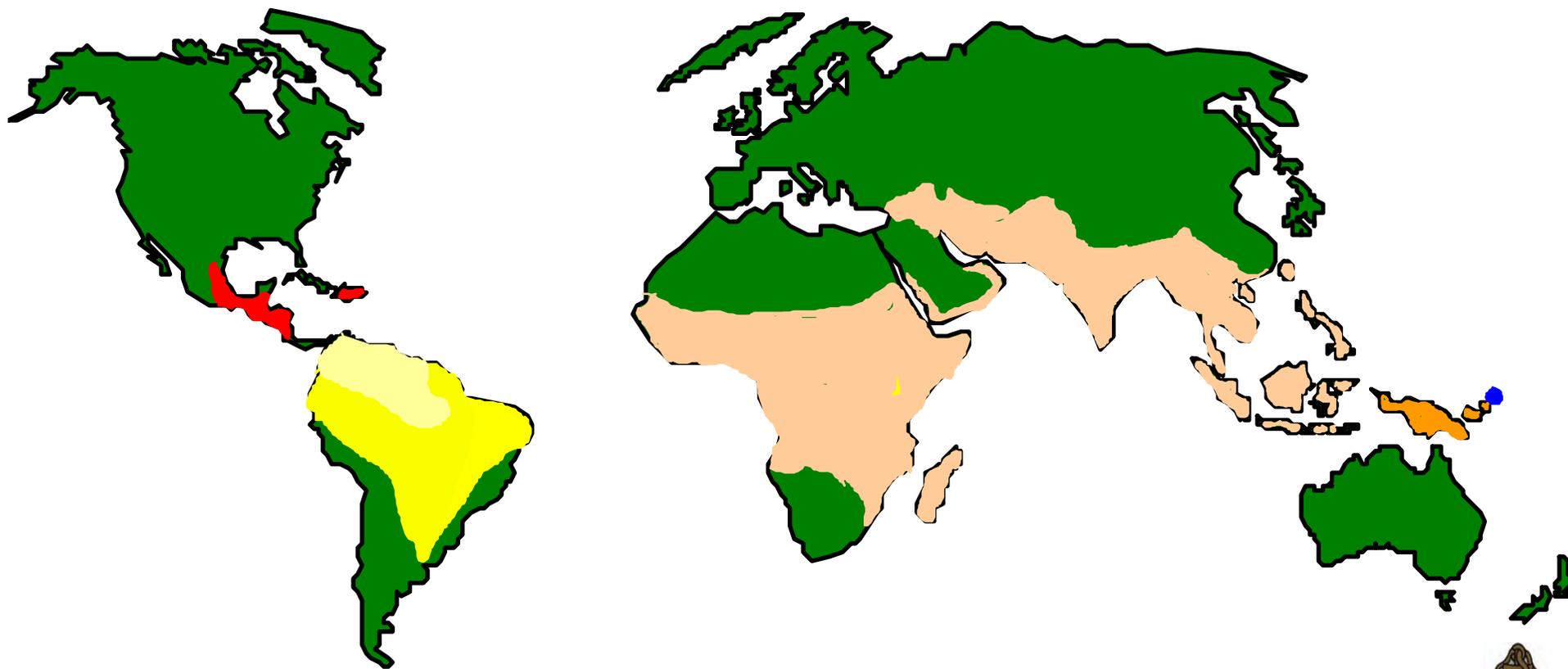
# Chloroquinorésistance de *P. falciparum* en 1977



# Chloroquinorésistance de *P. falciparum* en 1987



# Chloroquinorésistance de *P. falciparum* en 2001



# Tests in vivo OMS 01 : interprétation

*Echec thérapeutique précoce (ETP) :*

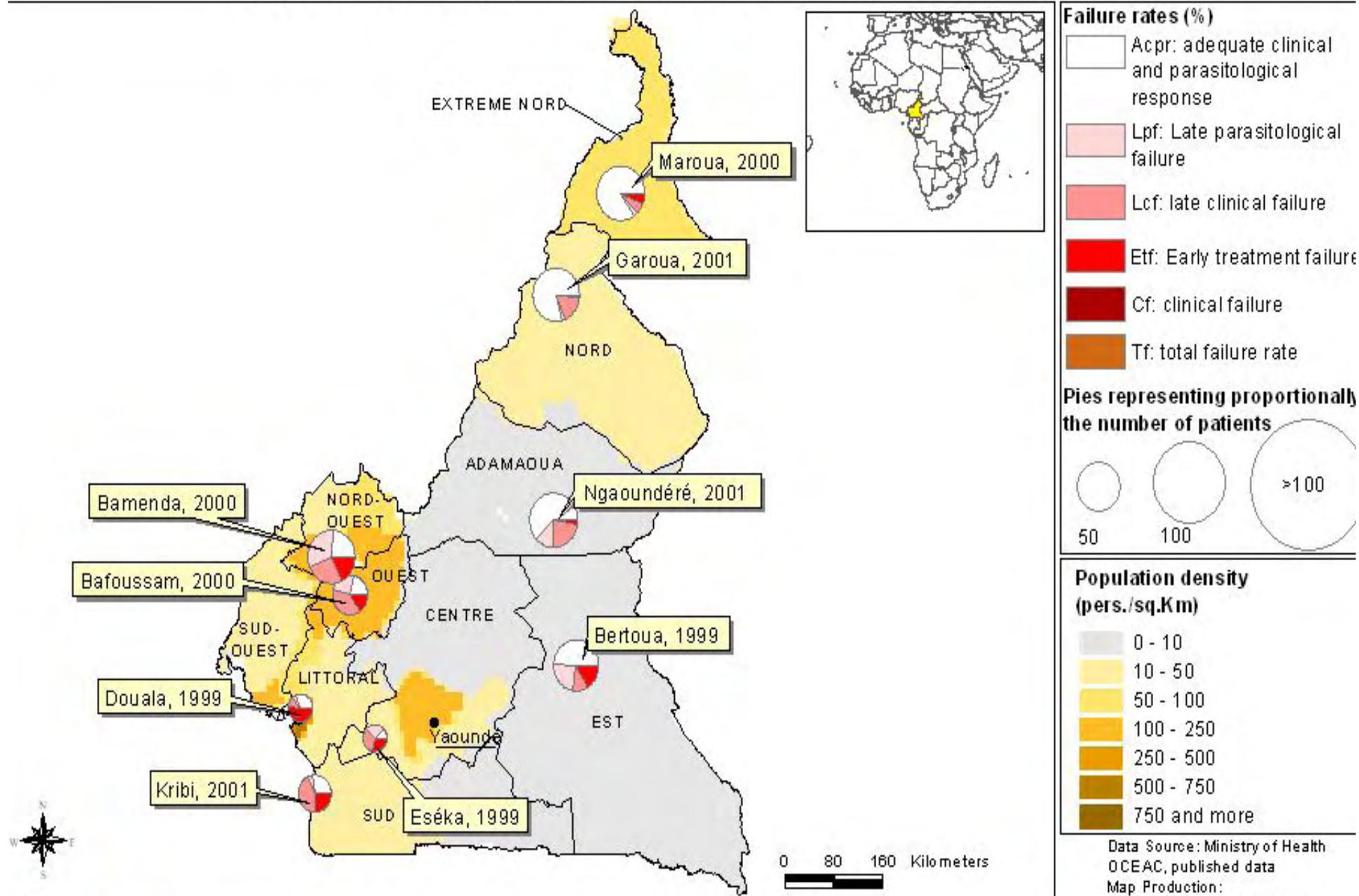
paludisme grave à J1, 2 ou 3 + parasitémie, ou  
fièvre à J2 avec une parasitémie > à J0, ou  
fièvre à J3 + parasitémie, ou  
parasitémie J3 = ou > 25% de J0.

*Echec thérapeutique tardif (ETT) :* fièvre (ou paludisme grave)  
+ parasitémie entre J4 et 28 sans ETP.

*Echec parasitologique tardif (EPT) :* parasites sans fièvre  
entre J4 et 28 sans ETP ni ETT.

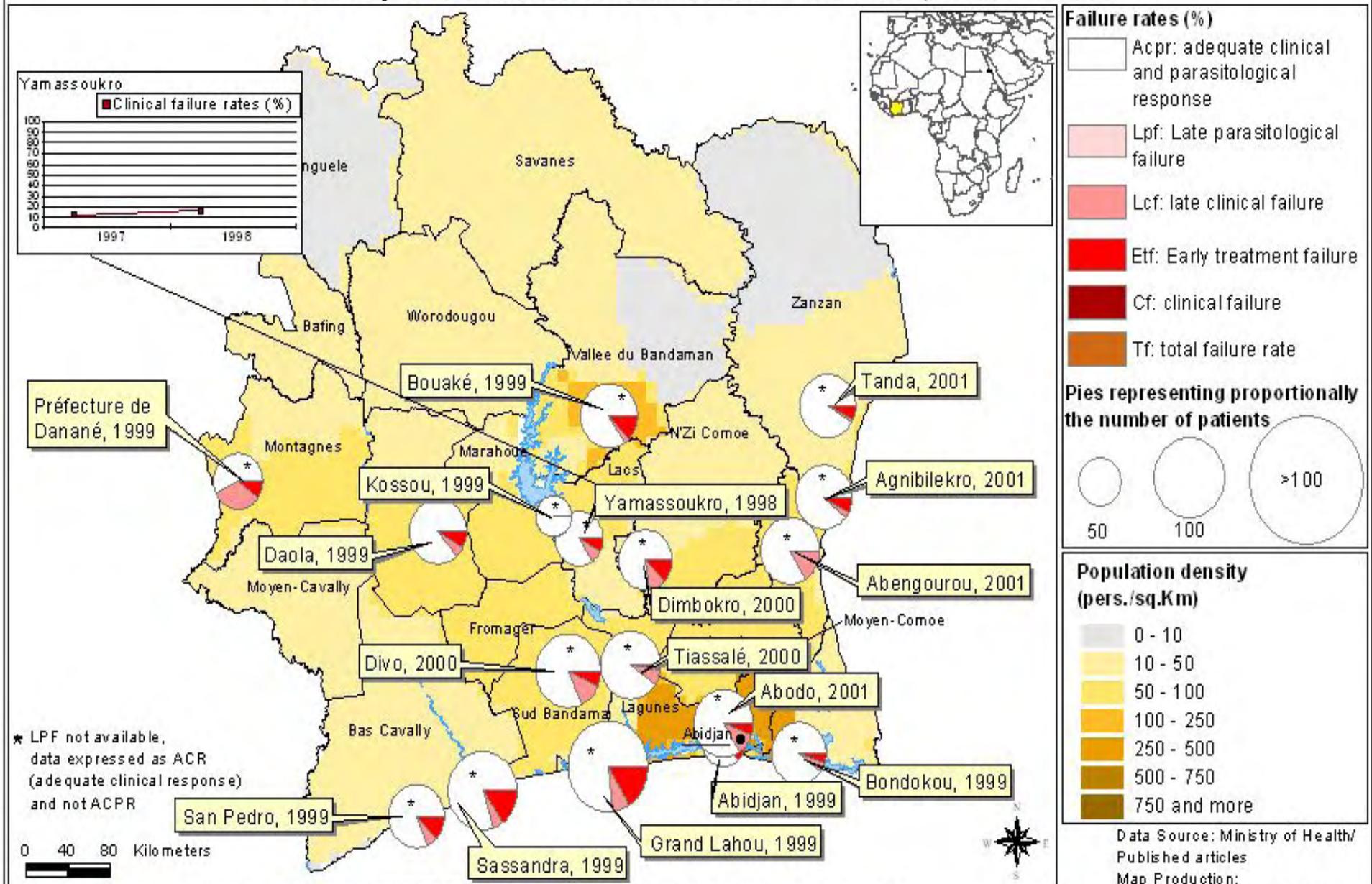
*Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA).*

# Chloroquine Failure Rates in Cameroon, 1999 - 2001



The presentation of material on the maps contained herein does not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or areas or of its authorities, or concerning the delineation of its frontiers or boundaries.

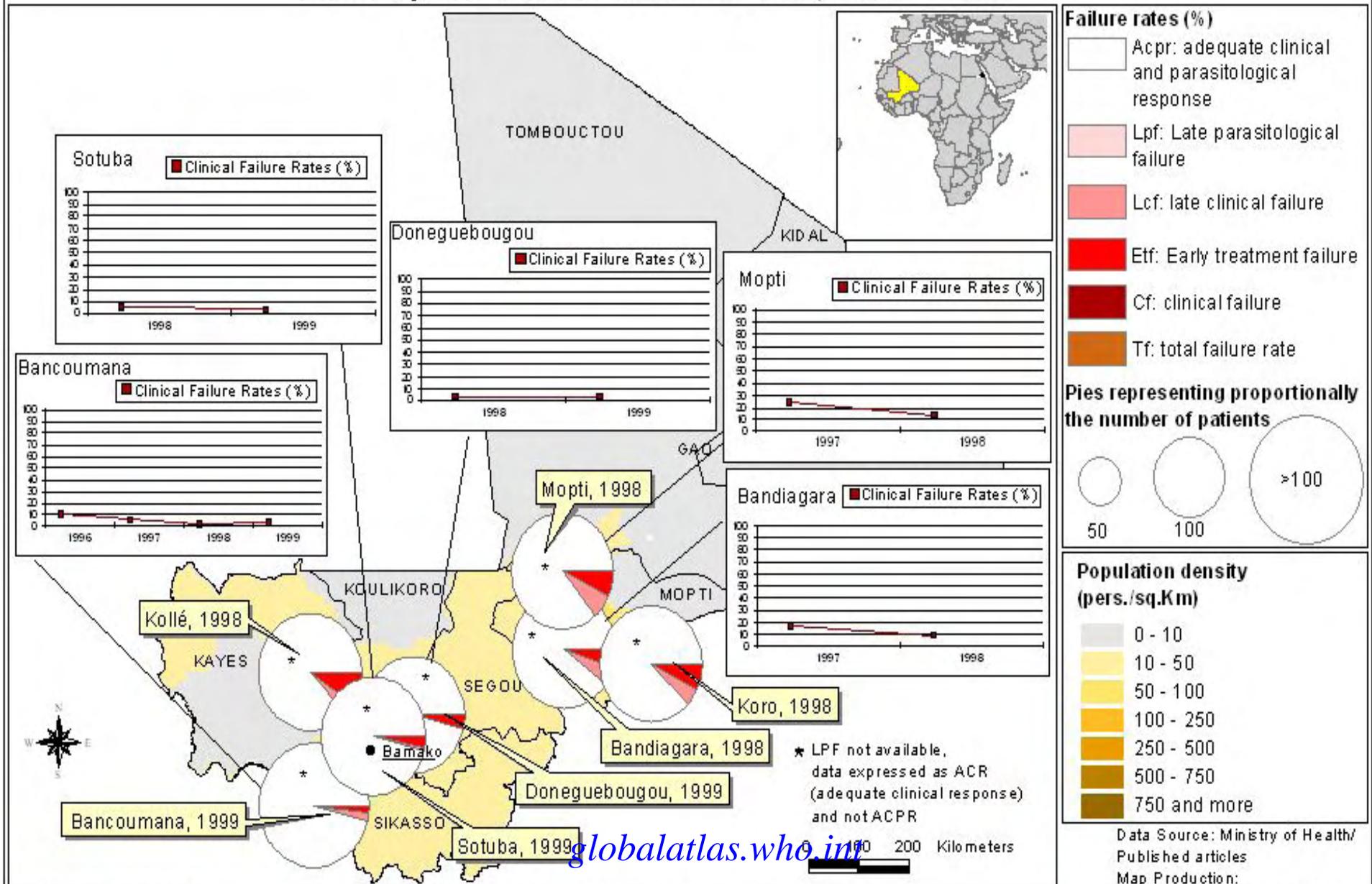
# Chloroquine Failure Rates in Côte d'Ivoire, 1997 - 2001



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: Ministry of Health/  
Published articles  
Map Production:  
Public Health Mapping & GIS  
Communicable Diseases (CDS)  
World Health Organization  
© WHO June 2004. All rights reserved.

# Chloroquine Failure Rates in Mali, 1996 - 1999



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: Ministry of Health/  
Published articles  
Map Production:  
Public Health Mapping & GIS  
Communicable Diseases (CDS)  
World Health Organization  
© WHO July 2004. All rights reserved.

[globalatlas.who.int](http://globalatlas.who.int)

# Patients/isolats

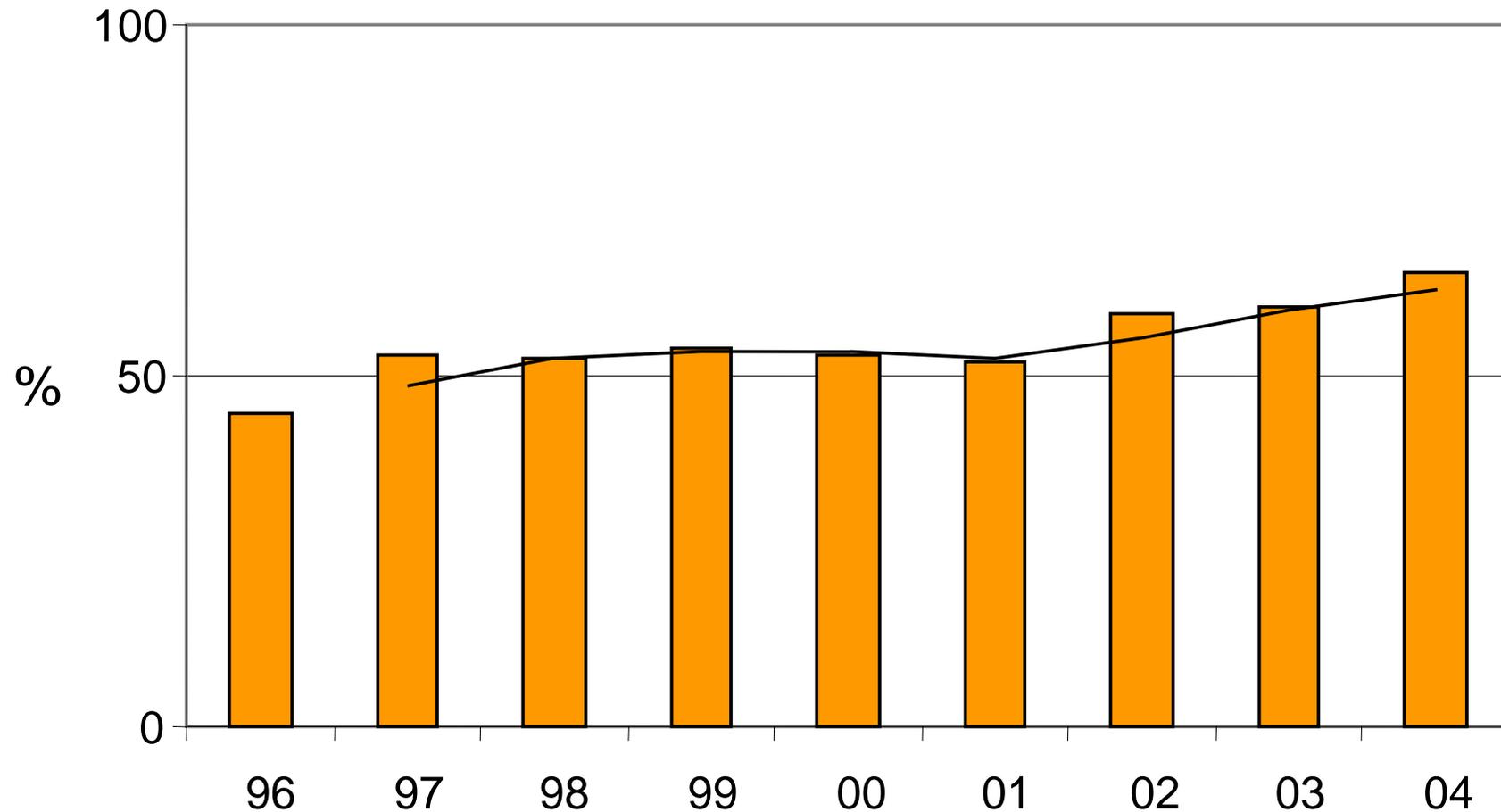
- 4,645 *P. falciparum* patients/isolats en 1996-2004 au retour de 16 pays d'Afrique (94% de cas de Pf) :
  - 3 090 sans prise antérieure d'antipaludique, les patients correspondants sont :
    - résidents français (87%),
    - d'origine africaine (72%),
    - adultes (84%)

# Méthodes

- Espèce et densité parasitaire confirmés (FGE, PCR).
- Test efficacité thérapeutique OMS 2001 (contrôles j3, j7, j28).
- Phénotypage résistance chloroquine\* si parasitémie > 0,4%.
- Génotypage résistance cycloguanil et chloroquine.
- Dosage CLHP des antipaludiques.
- Analyse statistique par distribution de Fischer-Snedecor (I C<sub>95</sub>), Chi<sub>2</sub> et Wilcoxon.

\* et 10 autres antipaludiques testés périodiquement, test in vitro isotopique

# DHFR-resistance de 2 877 isolats de *Pf* au retour de 16 pays d'Afrique



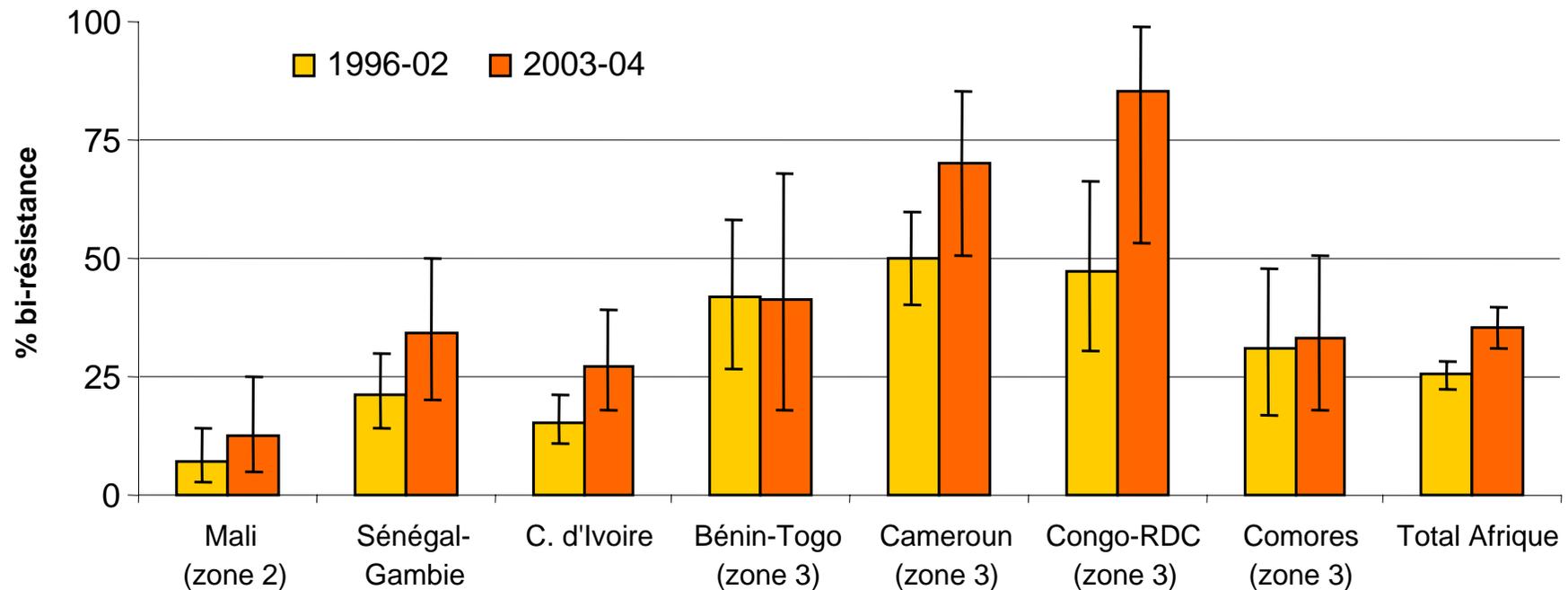
→ augmentation de la résistance DHFR en 96-04

*Cnr cp*

# Variations de fréquence des résistances de *P. falciparum*

- Entre 1985 et 1989, augmentation de la chloroq-R plus rapide en Afrique Centrale qu'en Afrique de l'Ouest : → méfloquine en prévention / pays du groupe 3.
- Entre 1990 et 1995, stabilisation en Afrique de l'Ouest de la chloroq-R entre 35 et 55% et faible R au proguanil : → chloroq + proguanil en prévention / pays du groupe 2.
- Entre 1996 et 2002, forte R au proguanil en gr 3 mais pas d'évolution décelable de la résistance à l'association chloroq + proguanil en gr2, sauf Bénin et Togo → passage en gr 3.

# Résistance à la chloroquine plus DHFR-R de *Pf* importé en France

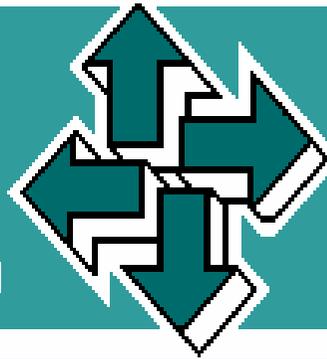


# bulletin épidémiologique hebdomadaire

République Française

Ministère de la santé, de la famille  
et des personnes handicapées

Institut de veille sanitaire



# BEH

Modification des recommandations de prévention du paludisme suite à l'augmentation récente de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et au proguanil en Afrique : passage de sept pays, Sénégal, Gambie, Guinée-Bissau, Guinée, Sierra Leone, Liberia et Côte d'Ivoire en zone 3

<http://invs.sante.fr/beh/>

# Chimiorésistance de *P. falciparum* chez le voyageur en 2004

- La chloroquino-résistance augmente à nouveau en Afrique
- La première cause du paludisme d'importation est l'inobservance de mesures préventives validées et le plus souvent connues des voyageurs
- Les traitements de référence, en France, restent des monothérapies
- Les échecs thérapeutiques sont en majorité liés à des malabsorptions ou des non observances

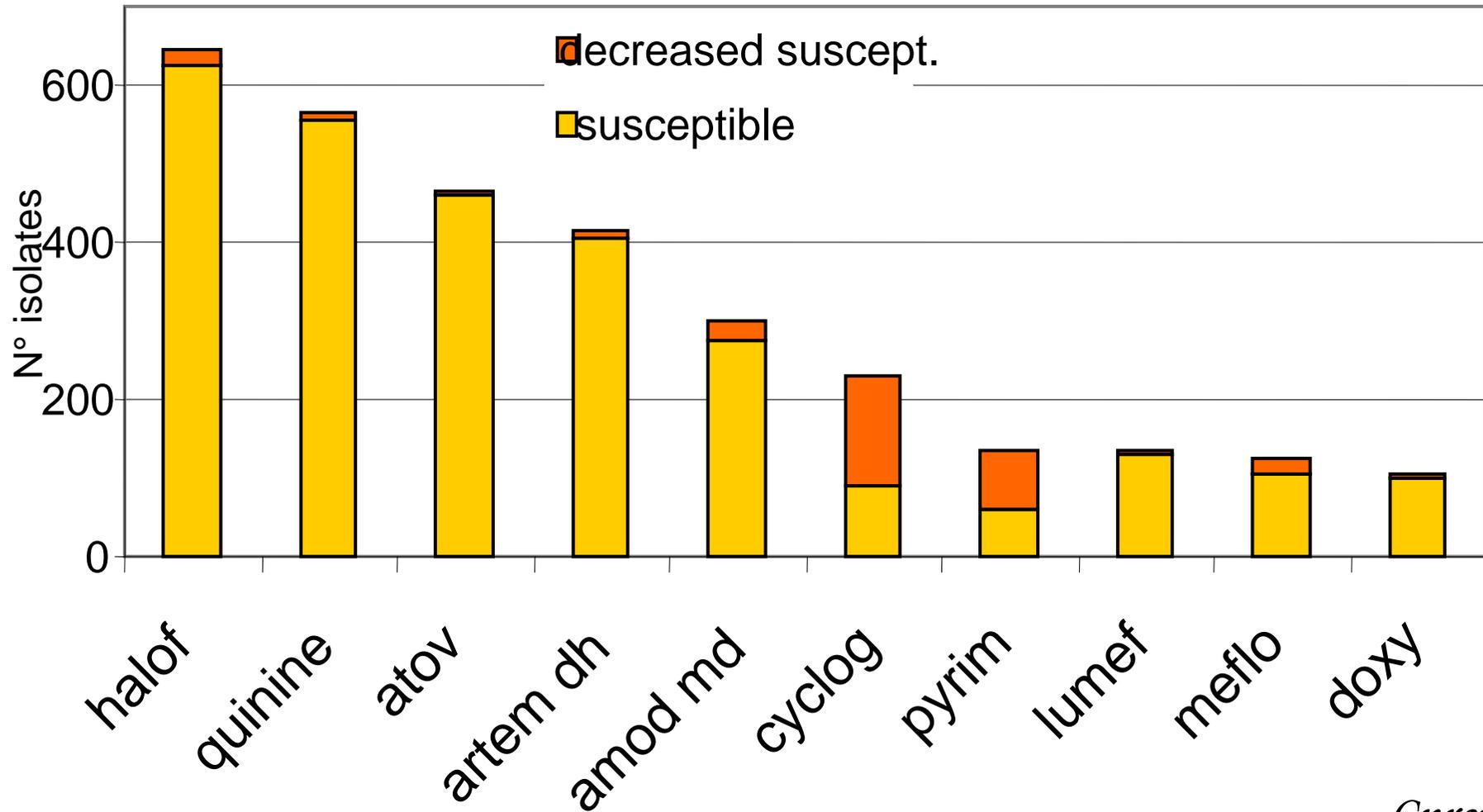
# Pour une meilleure prévention du paludisme à *P. falciparum* chez le voyageur

→ Nécessité d'une surveillance de la chimiorésistance

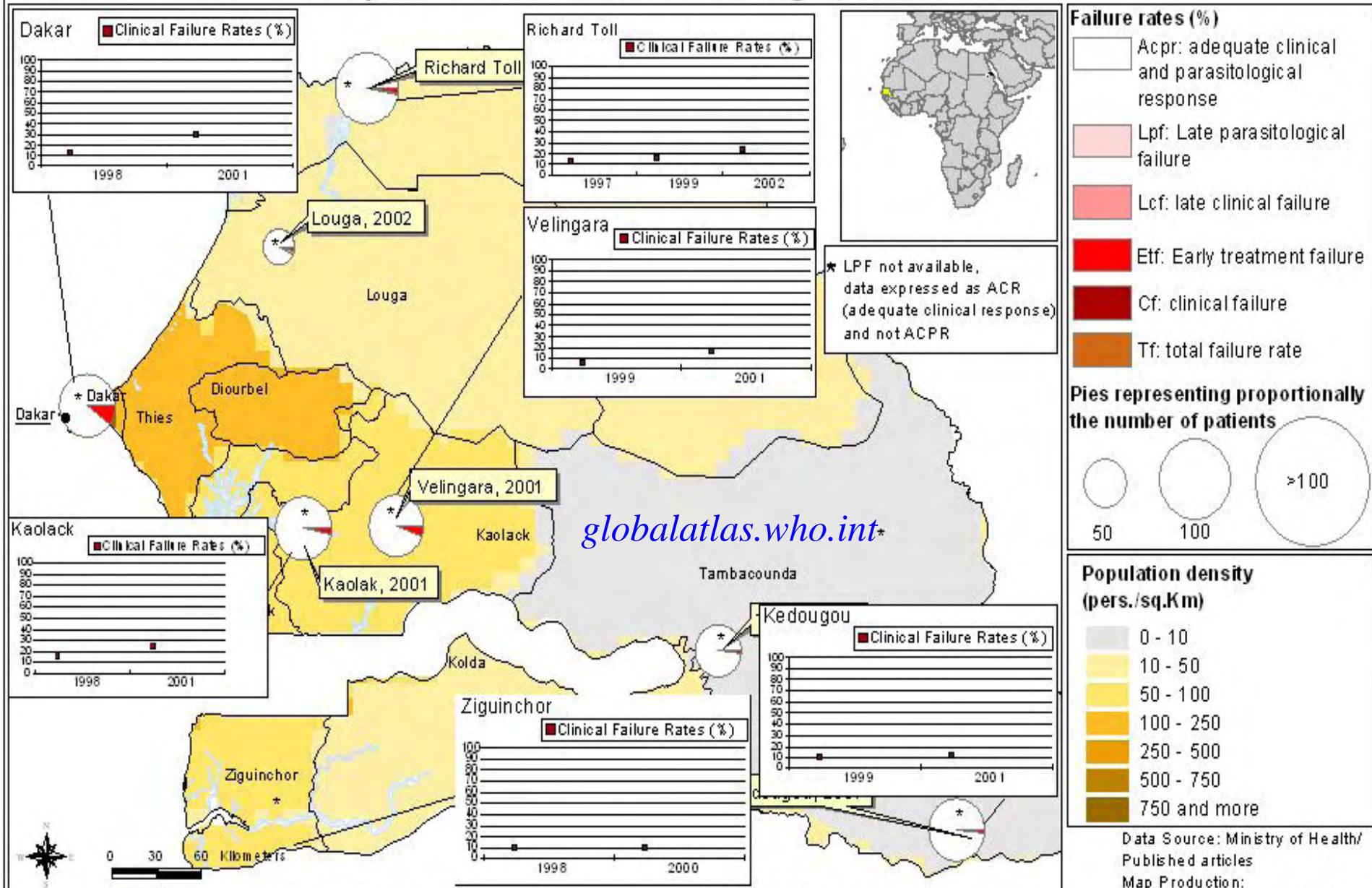
→ Nécessité d'une information plus large sur le risque et la prévention, tout particulièrement chez le voyageur africain

→ Prise en charge médicale rapide de toute fièvre pendant le séjour en zone tropicale et pendant les mois qui suivent le retour

# in vitro drug-susceptibility of african *Pf* isolates imported in France, 1996-04



# Chloroquine Failure Rates in Senegal, 1996 - 2002



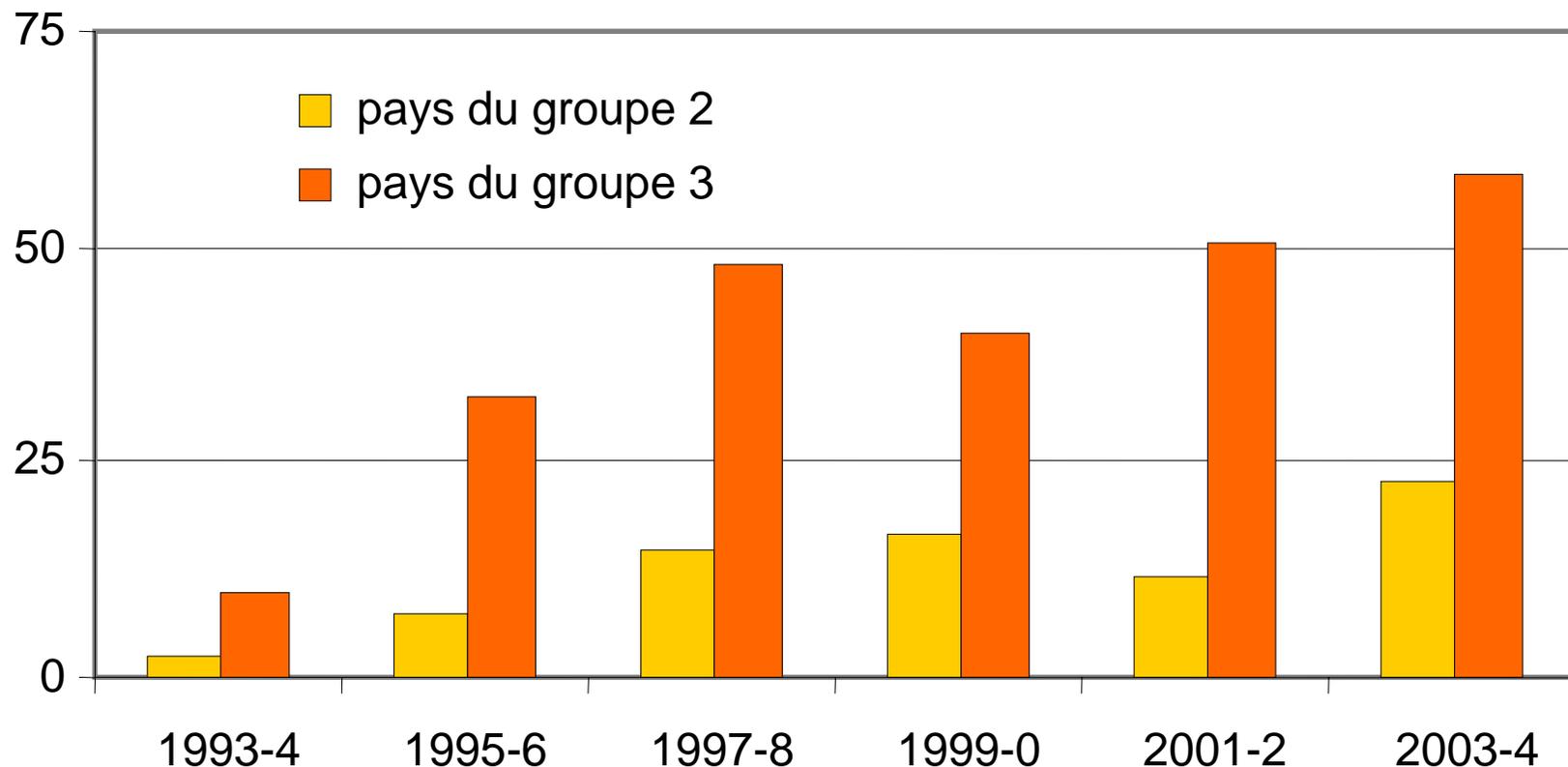
[globalatlas.who.int](http://globalatlas.who.int)



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: Ministry of Health/  
Published articles  
Map Production:  
Public Health Mapping & GIS  
Communicable Diseases (CDS)  
World Health Organization  
© WHO June 2004. All rights reserved.

# Chloroquine plus DHFR-resistance of *Pf* isolates according to zones



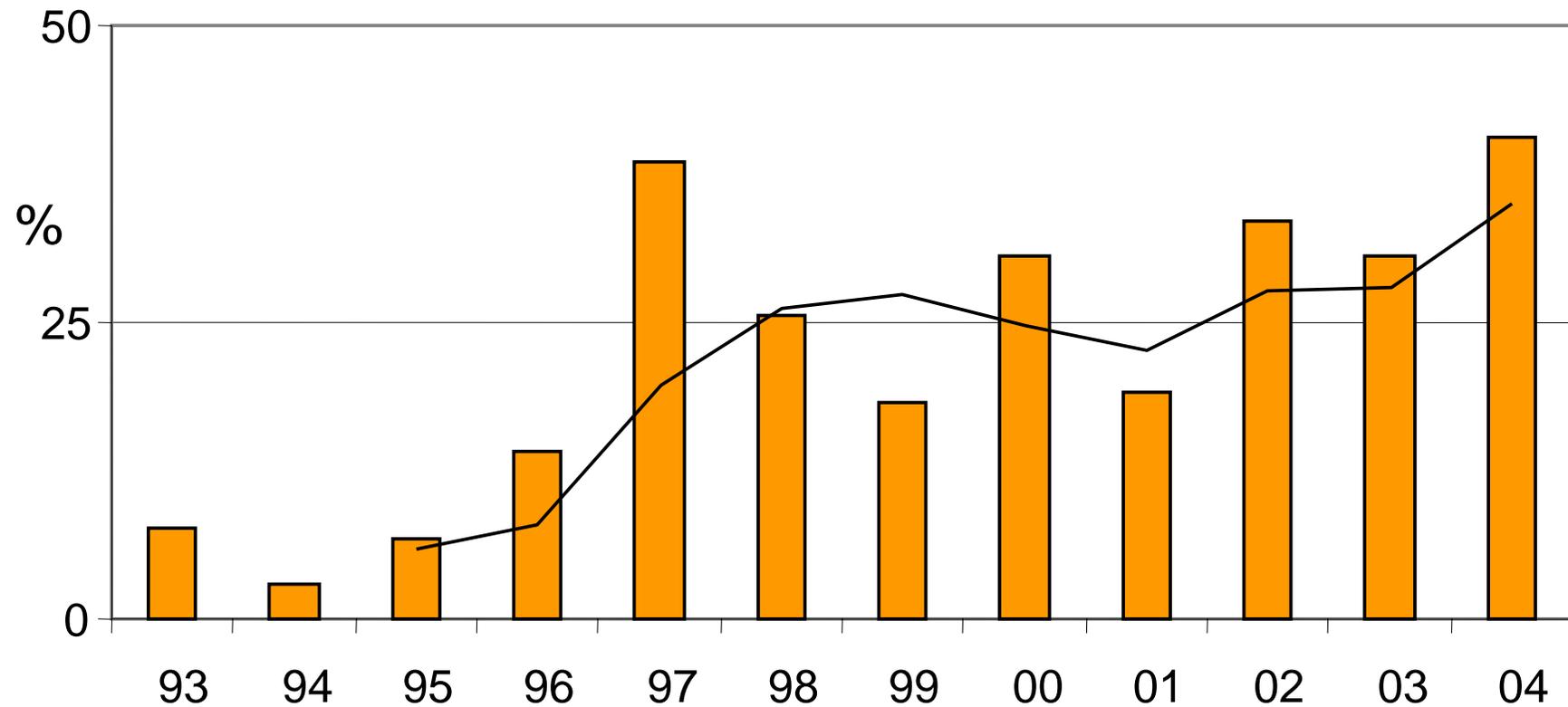
\*from patients without previous chloroquine or antifol intake

*Cnrpc*

# *P. falciparum* phenotypes and genotypes and prediction of drug failure

- Phenotypes cut-offs for R
  - chloroquine:  $IC_{50} > 100$  nM (PPV = 99.7%, NPV=ns),
  - cycloguanil:  $IC_{50} > 50$  nM (PPV = 83%, NPV = 73%),
  - others: not defined.
- Genotypes associated with R
  - cycloguanil: DHFR S108N (PPV = 90%, NPV = 87%, K coef= 0.72)
  - chloroquine: CRT K76T (PPV = 73%, NPV = 97%, K coef= 0.62)

# Chloroquine plus DHFR-resistance of 768 *Pf* isolates from 16 african countries



→ augmentation de CQ + Cyc R en 96-04 (Chi<sub>2</sub> tendance : p=0.003)

# Chloroquino-résistance des isolats de *Pf*

