



SITUATION EN FRANCE

21 AOUT 1998

CHIMIOSENSIBILITÉ DU PALUDISME D'IMPORTATION À *PLASMODIUM FALCIPARUM* EN FRANCE EN 1997

JEAN-PHILIPPE DI PIAZZA, RÉMY DURAND, LYDIA VASLIN, ANNICK KEUDJIAN, CHRISTOPHE LONGUET, BRUNO PRADINES, JACQUES LE BRAS

Centre national de référence de la chimiosensibilité du Paludisme, Hôpital Bichat Claude-Bernard, Paris, et Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, Le Pharo, Marseille Armées.

INTRODUCTION

Les voyages en zones d'endémie palustre et le paludisme d'importation en France ont été en augmentation en 1996 [1]. Le rôle du Centre National de Référence de la Chimiosensibilité du Paludisme (CNRCP) et de l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées (IMTSSA) est d'assurer la surveillance de l'évolution de la chimiosensibilité du *P. falciparum*.

Les données de ces centres permettent de proposer une adaptation des recommandations chimioprophylactiques et thérapeutiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Épidémiologie

En 1997, cinq centres hospitaliers « sentinelles » ont envoyé l'intégralité de leurs isolats de *Plasmodium* afin d'obtenir un échantillon représentatif du paludisme d'importation : le CHU Cl. Bernard-X. Bichat à Paris, le CHG Delafontaine à St-Denis, l'HIA Bégin à St Mandé, le CHU Purpan de Toulouse et l'HIA Laveran de Marseille. Le CNRCP et l'IMTSSA continuent d'étudier la chimiosensibilité des isolats envoyés par d'autres hôpitaux ou par des laboratoires de ville.

Pour chaque isolat, les renseignements suivants sont colligés par le médecin prescripteur sur une fiche standardisée comprenant : âge, pays de résidence et celui d'infestation, chimioprophylaxie (CP) utilisée et son jugement par le médecin prescripteur (cette information doit être discutée avec prudence), traitement éventuel commencé avant le prélèvement ainsi que traitement du patient avec à terme son succès ou son échec.

Tests Utilisés

L'étude de la résistance des souches est systématique pour la chloroquine, le cycloguanil et l'halofantrine. Elle est pratiquée à la demande des cliniciens pour la quinine et la méfloquine.

Au laboratoire, la culture du parasite présente certaines difficultés et n'est effectuée que lorsque la parasitémie au frottis sanguin est supérieure ou égale à 0,1 % (5 000 formes asexuées / μ L de sang) et que les parasites ne sont pas altérés à la réception. L'étude de la chimiosensibilité in vitro n'est possible que pour environ 2/3 des souches adressées. S'y ajoute un taux d'échec d'un tiers du test lié à la présence de médicament ou à une altération non perçue. Une variante simplifiée du semi-microtest isotopique est utilisée en première intention depuis 1996 [2].

Pour les antifoliniques (proguanil et pyriméthamine), le test génomique est employé depuis 1996. La présence de la mutation ponctuelle S108N dans le gène de la dihydrofolate réductase est corrélée à la résistance in vitro des isolats de *P. falciparum* à la pyriméthamine et au cycloguanil, dérivé actif du proguanil. Cette technique permet l'étude des prélèvements possédant une faible parasitémie ou présentant des parasites altérés. Une réponse est possible pour 98 % des échantillons étudiés [3].

Lors de l'analyse de la résistance à un antipaludique, les souches soumises à la chimioprophylaxie correspondante ou pour lesquelles l'information était manquante ont été écartées afin de réduire le biais de sélection par la CP des isolats résistants.

En cas d'échec prophylactique, nous avons différencié l'échec clinique, rapporté par le praticien, l'échec clinique et biologique, confirmé par les tests de laboratoire, enfin l'échec clinique, biologique et pharmacologique dans le cas particulier de l'association proguanil + chloroquine pour lequel un dosage de la chloroquine (ou de la monodéséthylchloroquine) et du cycloguanil (ou du proguanil) dans le sang a été effectué. En l'absence d'infor-

mation sur l'heure de la dernière prise de CP, la présence de ces composés dans le plasma a été considérée comme suffisante pour confirmer l'échec prophylactique.

RÉSULTATS

En 1997, 593 isolats provenant de 58 hôpitaux de la métropole sont parvenus au CNRCP et à l'IMTSSA. *P. falciparum* a été identifié pour 536 souches. Quatre cents isolats (67,5 % de la totalité des isolats) ont été envoyés par les centres sentinelles : *P. falciparum* a été retrouvé dans 355 cas (87,8 %), associé à une autre espèce dans 4 cas (1 *P. malariae* et 3 *P. vivax*), il s'agissait de *P. vivax* (5 %) dans 20 cas et de *P. ovale* (5,8 %) dans 23 cas, *P. malariae* seul a été retrouvé une fois, un isolat a été exclu car l'espèce n'a pas été identifiée.

Patients

L'analyse des 536 fiches concernant les *P. falciparum* indique un âge médian de 32 ans [limites : 6 mois-68 ans] avec dans 63 cas (12 %), un âge inférieur ou égal à 15 ans. Le sex-ratio est de 35 femmes pour 100 sujets. Il s'agit pour 93 % de civils. Pour 56,7 % des patients, l'origine est celle du pays dont provient l'isolat. Pour 91 % d'entre eux, la résidence principale est en France ou en Europe. Les souches proviennent en majorité de l'Afrique (92,3 %) et plus particulièrement de l'Afrique francophone (95,5 % des cas d'Afrique). La Côte d'Ivoire (104 isolats) reste le pays le plus représenté suivi par le Cameroun (71 isolats), les Comores (64 isolats) et le Bénin (53 isolats).

Chimioprophylaxie

Sur les 536 fiches, 209 mentionnent l'absence de prise chimioprophylactique. L'association proguanil-chloroquine (Savarine® ou Nivaquine® + Paludrine®) est citée par 137 patients (48,5 % des patients ayant pris une CP). Cette CP a présenté un échec clinique, biologique et pharmacologique documenté pour 40 sujets ayant pris de la Savarine®. La provenance de ces échecs est le Bénin (n = 9), la Côte d'Ivoire (n = 7), la RCA (n = 6) et le Sénégal (n = 3). Les autres échecs ont une origine géographique diffuse. Depuis l'introduction de la Savarine® en 1996, le nombre d'échec est resté stable passant de 25 échecs prophylactiques vrais pour 80 sujets à 40 échecs pour 137 sujets en 1997. La méfloquine est citée dans 15 cas avec 3 échecs cliniques provenant de Madagascar (n = 1) et du Congo (n = 2). Les autres prophylaxies utilisées seules sont la chloroquine (106 cas), le proguanil (n = 15), l'amodiaquine (n = 1), l'halofantrine (n = 1), la quinine (n = 2), la pyriméthamine (n = 3). Ces quatre derniers composés ne sont pas des prophylaxies recommandées par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF). Les associations chloroquine-méfloquine et chloroquine-quinine sont citées 1 fois.

Traitement curatif

Dans 421 cas, un traitement a été mentionné. Il s'agit en monothérapie de l'halofantrine dans 216 cas (51,3 %), de la quinine dans 147 cas (35 %), de la méfloquine dans 14 cas, de l'association sulfadoxine-pyriméthamine dans 1 cas, de la chloroquine dans 2 cas et dans 15 cas, soit de l'artémether-benflumétol soit de l'halofantrine (protocole en double insu non levé pour le moment). Les associations qui ont été utilisées en première intention sont halofantrine-quinine (n = 14), quinine-doxycycline (n = 8), sulfadoxine-pyriméthamine-quinine (n = 2), halofantrine-chloroquine (n = 1).

Pour l'halofantrine, sur les 13 échecs qui nous ont été signalés, 2 cas ont été considérés comme vrais c'est-à-dire documentés cliniquement et biologiquement par le praticien. Ils ont été traités avec succès par la quinine (n = 6), par la chloroquine (n = 1), par la méfloquine (n = 1) et par l'halofantrine (n

= 2), pour 3 cas, l'information ne nous est pas parvenue. Pour la quinine, 5 des 6 échecs ont été rapportés à des insuffisances de posologie (< 20 mg/kg/J de quinine base pendant 5 jours); la cause de l'échec est inconnue dans un cas. Dans 4 cas, un second traitement par la quinine a été un succès. Dans un cas, le traitement par la quinine a été remplacé par l'association quinine-doxycycline, l'information manque pour un cas. Un échec de la méfloquine a été mentionné, le traitement de deuxième intention par l'halofantrine a été aussi un échec mais les conditions de prise du médicament ne sont pas précisées. Un échec a été notifié lors de l'association quinine-cycline pour une souche d'origine cambodgienne. Néanmoins, la compliance du patient n'a pas été parfaite (arrêt prématuré de la quinine per os). Ce patient a été traité par la suite par l'atovaquone avec succès. L'association halofantrine-quinine a présenté un échec lié à une intolérance à l'halofantrine (vomissement) et à une mauvaise compliance du patient pour la quinine (arrêt prématuré de la quinine per os). Le traitement par 7 jours de quinine a été un succès. Deux échecs dans le cadre d'un protocole thérapeutique comparant l'artémether-flumétol à l'halofantrine (insu non levé) sont à signaler.

Analyse de la chimiosensibilité in vitro

Pour la chloroquine, toutes régions confondues en 1997, 38 souches de *P. falciparum* sont résistantes sur 76 souches étudiées. En fonction des zones de chimiorésistance définies par le CSHPF [4], la différence des taux de chloroquinorésistance reste non significative, notamment à cause d'un effectif trop faible, entre la zone 2 [41,5% (N = 36)] et la zone 3 [57,5% (N = 40)] (Tableau 1). En agrégeant les données des cinq dernières années, la proportion de résistance du groupe 2 [37,6% (IC95% = 31,2%-44%)] est significativement moindre (p < 0.01) que celle du groupe 3 [53,5% (IC95% = 45,5%-61,5%)].

Tableau 1 - Évolution en fonction des groupes de chloroquinorésistance définis par le CSHPF de l'intervalle de confiance à 95% du taux de la résistance à la chloroquine et au cycloguanil des isolats de *P. falciparum* importés en France entre 1993 et 1997 pour les souches non soumises à prophylaxie correspondante (n résistantes/ N testées) adressées au CNRCP et à l'IMTSSA.

	1993	1994	1995	1996	1997
Chloroquinorésistance					
Groupe-2	31%-63% (19/41)	24%-53% (17/45)	18%-44% (16/54)	23%-51% (18/50)	25%-58% (15/36)
Groupe-3	40%-72% (23/41)	24%-71% (9/19)	29%-65% (15/32)	35%-76% (14/25)	42%-73% (23/40)
Cycloguanil-résistance					
Groupe-2			10%-34% (10/50)	27%-45% (39/109)	33%-49% (65/158)
Groupe-3			27%-67% (12/26)	49%-78% (31/48)	62,5%-80% (75/105)

La proportion de résistance au cycloguanil (N = 263) est de 53,2% (IC95% = 47,1%-59,4%) en 1997. En fonction des zones (Tableau 1), le taux de résistance au cycloguanil est plus élevé (p < 0.001) pour les pays de zone 3 que pour les pays de zone 2. L'analyse de cette résistance ne montre pas d'évolution par rapport à l'année dernière. Cette différence devient significative si on compare 1997 à 1995 (p < 0.001) (Tableau 1).

Tableau 2 : Evolution en fonction des groupes de chloroquinorésistance définis par le CSHPF de l'intervalle de confiance à 95%* du taux de birésistance à la chloroquine et au proguanil des isolats de *P. falciparum* importés en France entre 1995 et 1997 pour les souches non soumises à l'association chloroquine-proguanil en chimioprophylaxie (n résistantes/N testées) adressées au CNRCP et à l'IMTSSA.

	1995	1996	1997	Total
Groupe-2	3%-35% (3/22)	6,5%-31,5% (7/43)	3%-36,5% (3/21)	8%-25% (13/86)
Groupe-3	9,5%-65% (4/12)	12,5%-56% (6/19)	35%-87% (9/14)	27,5%-58% (19/45)

* test de Fisher-Snédecors

Trente cinq souches ont pu être analysées à la fois pour la chloroquine et pour le cycloguanil. Sur ces 35 souches, 12 sont résistantes aux deux molécules (Tableau 2). En zone 3, il existe une tendance à l'augmentation de la birésistance entre 1995 et 1997. Si on agrège les données de 1995 à 1997

(Tableau 2), la proportion de birésistance observée est significativement moindre en zone 2 qu'en zone 3 (p < 0.01).

L'halofantrine a été testée 189 fois. 4 souches sont apparues résistantes dont une qui présentait une résistance chimioprophylactique à la méfloquine (origine : Congo).

DISCUSSION

Les données d'échecs chimioprophylactiques documentés à la Savarine® dont nous disposons ne représentent pas à proportion d'échec de l'association proguanil-chloroquine car, comme pour toute CP, nous ne connaissons pas le nombre de sujets pour lequel la CP a prévenu la maladie.

Les échecs thérapeutiques documentés sont rares. La notion d'échec R1, R2 et R3 a été remplacée par une classification en deux types : l'échec thérapeutique précoce (ETP) et l'échec thérapeutique tardif (ETT). L'ETP nécessite un changement de traitement ou une adaptation de posologie. Il est à remarquer que si l'observation clinique est à la base du changement de traitement, la parasitémie doit toujours l'étayer. Les critères de l'ETP sont : i) l'apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave au J1, 2 ou 3 avec présence d'une parasitémie ; ii) la présence d'une fièvre au J2 avec une parasitémie supérieure à celle du J0 ; iii) une fièvre au J3 avec une parasitémie ; iv) une parasitémie au J3 égale ou supérieure à 25% de celle du J0 [5].

La représentation des pays, reflet des habitudes de voyage des personnes résidant en France, dans une même zone varie fortement (la Côte d'Ivoire (N = 104) vs le Liberia (N = 2) en groupe 2, le Cameroun (N = 71) vs l'Angola (N = 2) en groupe 3). Il est donc souhaitable de réaliser une surveillance de la chimiosensibilité par pays et non par groupe. La prescription de plus en plus fréquente de l'association chloroquine-proguanil, pourrait faire de la birésistance à cette association la base d'une nouvelle classification par pays. Le développement de nouvelles techniques de surveillance de la chimiosensibilité comme le test génomique récemment utilisé pour le proguanil pourrait permettre cette classification prenant en compte la disparité des pays et la birésistance.

CONCLUSION

Les données du CNRCP et de l'IMTSSA indiquent en 1997 une stabilité de la chloroquinorésistance du paludisme d'importation dans les zones d'où proviennent en plus grand nombre les isolats reçus. Pour le proguanil, l'augmentation de la chimiorésistance est significative entre 1995 et 1997. La birésistance (chloroquine et proguanil) a tendance à augmenter dans la zone 3 en Afrique où la pyriméthamine seule ou associée à la sulfadoxine (Fansidar®) est de plus en plus utilisée (données des grossistes). Pour les recommandations du CSHPF, considérant une fréquence de 50% de birésistance à la chloroquine et au cycloguanil, il apparaît que le Bénin doit être classé en groupe 3 et que le classement des autres pays devra être revu au cours des années à venir. Pour cela, il est souhaitable que les souches non soumises à chimioprophylaxie et provenant de pays où la chimiorésistance est mal connue soient analysées.

BIBLIOGRAPHIE

- Legros, F. Gay, M. Belkaid, M. Danis. Paludisme en France métropolitaine en 1996. Bull. Centre National de Référence pour les Maladies d'Importation, 15-21 rue de l'école de médecine, 75270 Paris Cedex 06, 1997, 13, 1-53
- C. Longuet, R. Durand, O. Ramilarisoa, R. Thor, J.C. Doury, J. Le Bras. Chimiosensibilité du paludisme d'importation à *P. falciparum* en France en 1996. Bull. Epidémiol. Hebdom, 1997, 52
- R. Durand, O. Ramilarisoa, Y. Sécardin, P. E. de Pécoules, L.K. Basco, J. Le Bras. 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, 460-61.
- Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France. Recommandations sanitaires pour les voyageurs. Bull. Epidémiol. Hebdom, 1997, 26.
- 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, 1996, 1077, 12-13.

SITUATION EN FRANCE

LA LISTÉRIOSE HUMAINE EN FRANCE EN 1997 Données du Centre National de Référence des *Listeria*

CH. JACQUET, C. SAINT-CLOMENT, F. BROUILLE, B. CATIMEL, J. ROCOURT
Centre National de Référence des *Listeria*

Centre Collaborateur de l'OMS pour la listériose d'origine alimentaire, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15

I - INTRODUCTION

Le Centre National de Référence (CNR) des *Listeria* participe à la surveillance épidémiologique de la listériose humaine en France en évaluant l'incidence annuelle de cette infection et l'évolution de la répartition des différentes formes cliniques, en détectant toute augmentation anormale du nombre de cas et en prenant part à l'étude de la transmission alimentaire. Lors de l'augmentation du nombre de cas dus à des souches présentant les mêmes caractéristiques phénotypiques ou non, le CNR alerte immédiatement la Direction Générale de la Santé (DGS), le Réseau National de Santé Publique (RNSP), la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI) et la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGC-CRF) ; si une augmentation du nombre de cas due à une souche unique, est confirmée, un dispositif d'enquête épidémiologique associant ces différents intervenants est mis en place afin d'identifier le véhicule alimentaire à l'ori-

gine.