



Chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en Guyane (1994-2006)

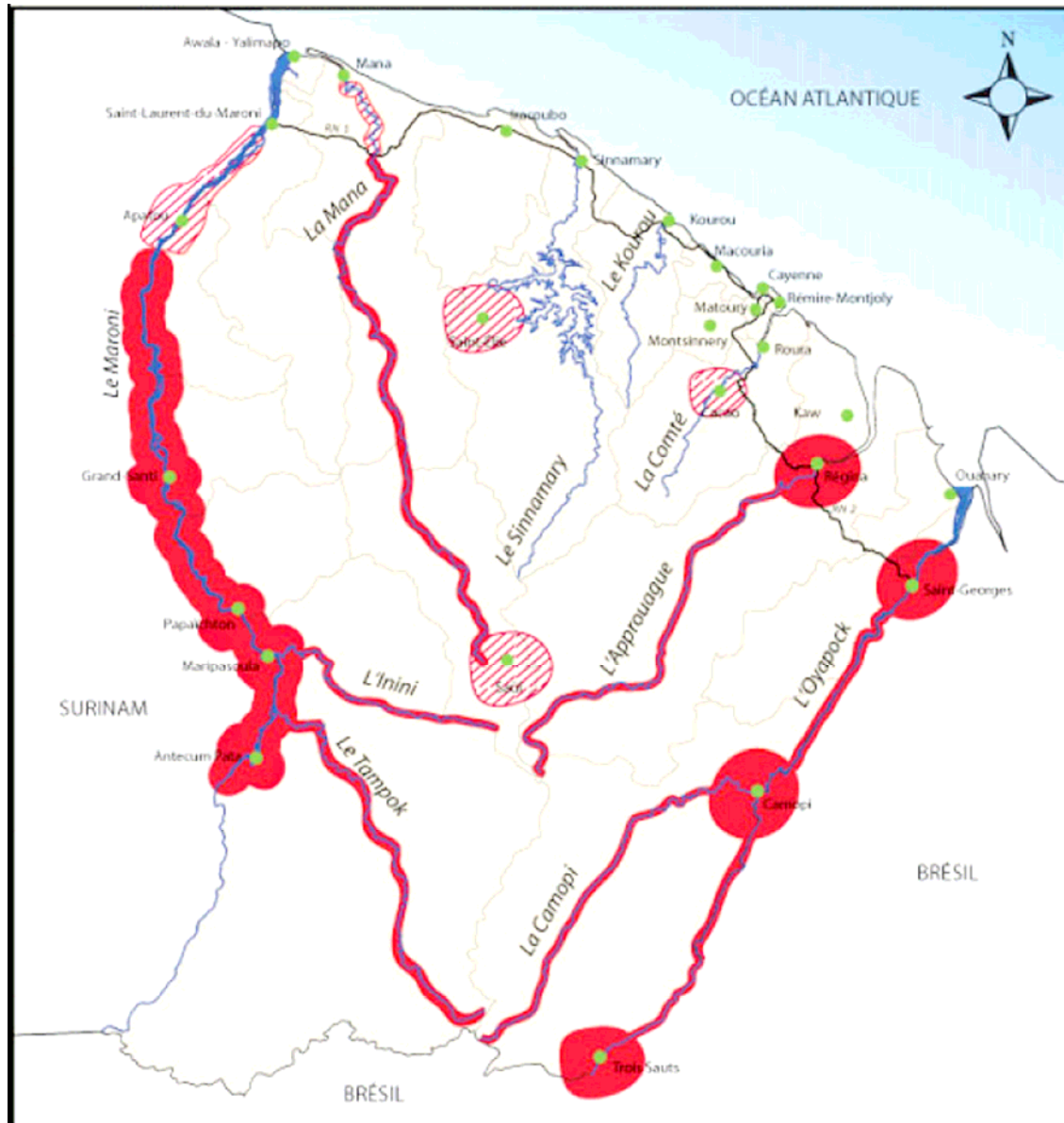
Eric Legrand, Béatrice Volney, Philippe
Esterre, Jean-Baptiste Meynard et
Odile Mercereau-Puijalon



Paludisme en Guyane

- Environ 3 000 cas par an, 10 cas graves dont 5 décès.
- 3 espèces :
 - *P. falciparum*
 - *P. vivax*
 - *P. malariae*
- Vecteur *Anopheles darlingi*

Le paludisme en Guyane





Historique des traitements

Conférence de Consensus (année)	Forme clinique	Thérapie		Prophylaxie
		Première ligne	Seconde ligne	
1990	Simple	chloroquine	halofantrine ou méfloquine	chloroquine+proguanil méfloquine
	Grave	quinine		
1995	Simple	quinine+doxycycline	halofantrine ou méfloquine	méfloquine ou doxycycline
	Grave	quinine+doxycycline		
2002	Simple	artémether+luméfantrine	atovaquone+proguanil	atovaquone+proguanil ou doxycycline
	Grave	quinine+doxycycline		

Test *In vitro*

➤ microtest isotopique (Desjardin et al.):

➤ hypoxanthine ^3H .

➤ Souches de référence 3D7, 7G8, W2, HB3 et FCB1

➤ Molécules testées

Seuil de résistance

• Chloroquine	80-100 nmol/L
• Quinine	300-500 nmol/L
• Méfloquine	15-30 nmol/L
• Halofantrine	4-8 nmol/L
• Doxycycline	9,6 $\mu\text{mol/L}$
• Artémether	8-12 nmol/L (depuis 2000)
• Atovaquone	5-7 nmol/L (depuis 2000)
• Luméfantrine	100-150 nmol/L (depuis 2005)

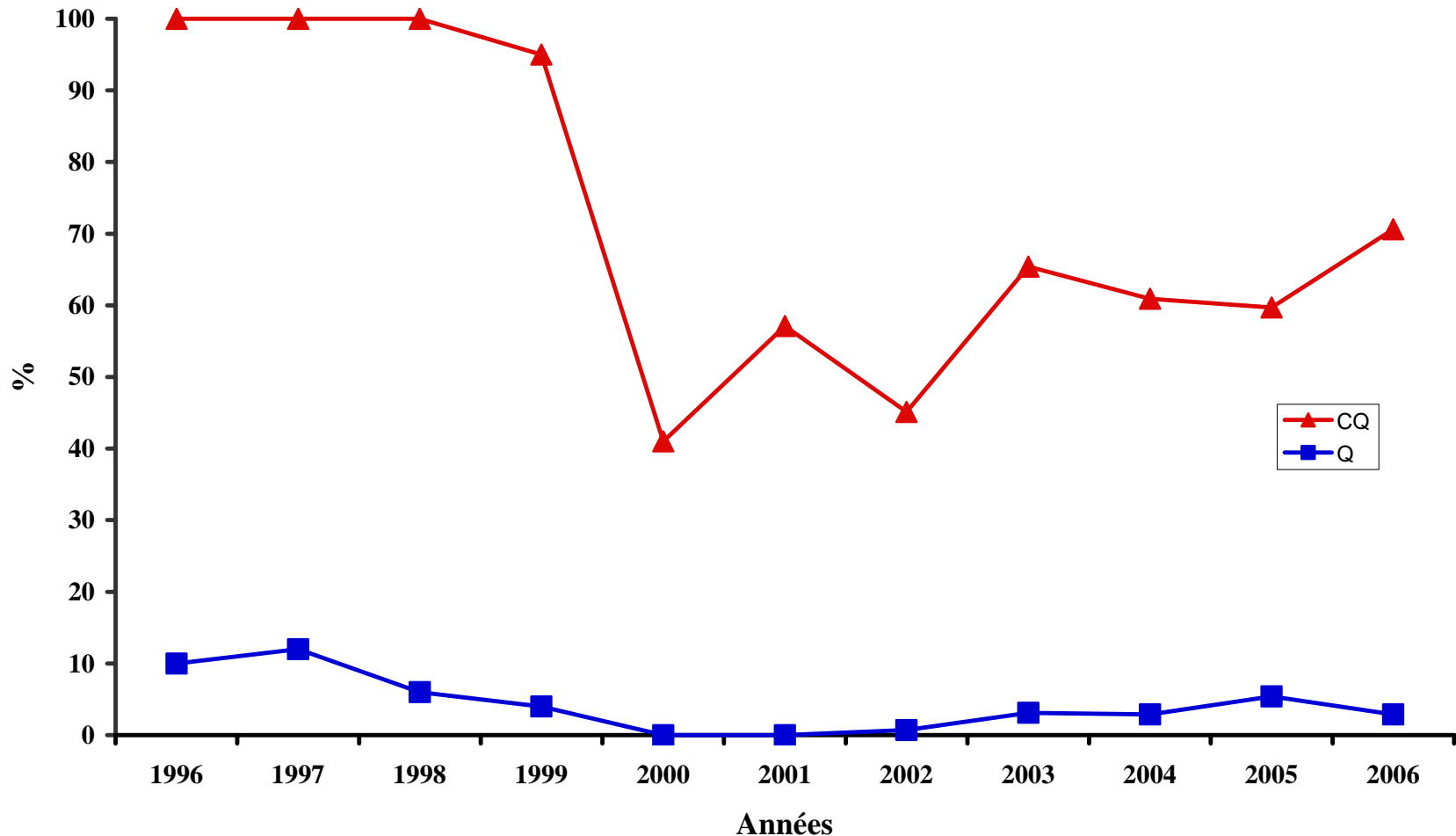


CI₅₀ en 2006

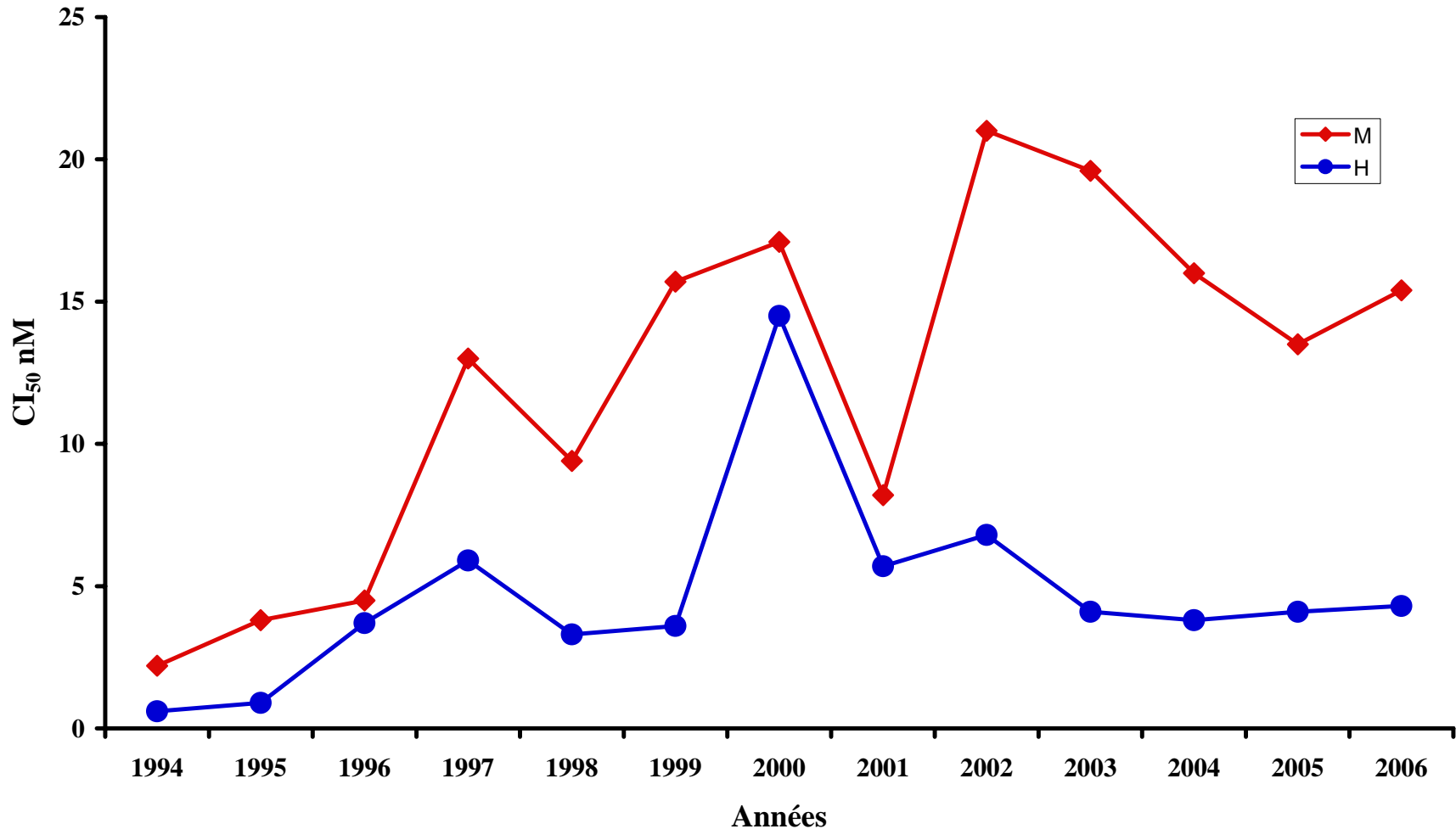
Antipaludiques	Nbs	S (%)	I (%)	R (%)	CI ₅₀ moyenne	Interprétation
Chloroquine	68	27,9	1,5	70,6	166,5 nM	R
	51	27,5	1,9	70,6	158,7 nM	R
	17	29,4	0	70,6	189,8 nM	R
Quinine	68	91,2	5,9	2,9	142,2 nM	S
	51	90,2	7,8	2	140,3 nM	S
	17	94,1	0	5,9	147,8 nM	S
Méfloquine	67	65,7	19,4	14,9	15,4 nM	I
	51	66,7	19,6	13,7	15,5 nM	I
	16	62,5	18,7	18,8	15,1 nM	I
Halofantrine	67	61,2	22,4	16,4	4,3 nM	I
	51	56,9	25,5	17,6	4,5 nM	I
	16	75	12,5	12,5	3,9 nM	S
Artémether	61	96,7	3,3	0	1,5 nM	S
	47	95,7	4,3	0	1,6 nM	S
	14	100	0	0	1,2 nM	S
Doxycycline	63	61,9	0	38,1	10,4 µM	R
	48	70,8	0	19,2	9,2 µM	S
	15	33,3	0	66,7	14 µM	R
Atovaquone	62	98,4	1,6	0	1 nM	S
	48	100	0	0	0,9 nM	S
	14	92,9	7,1	0	1,3 nM	S
Luméfantrine	58	55,9	15,3	28,8	169,6 nM	R
	45	60	13,3	26,7	157,1 nM	R
	14	42,9	21,4	35,7	209,1 nM	R

Total
Maroni
Oyapock

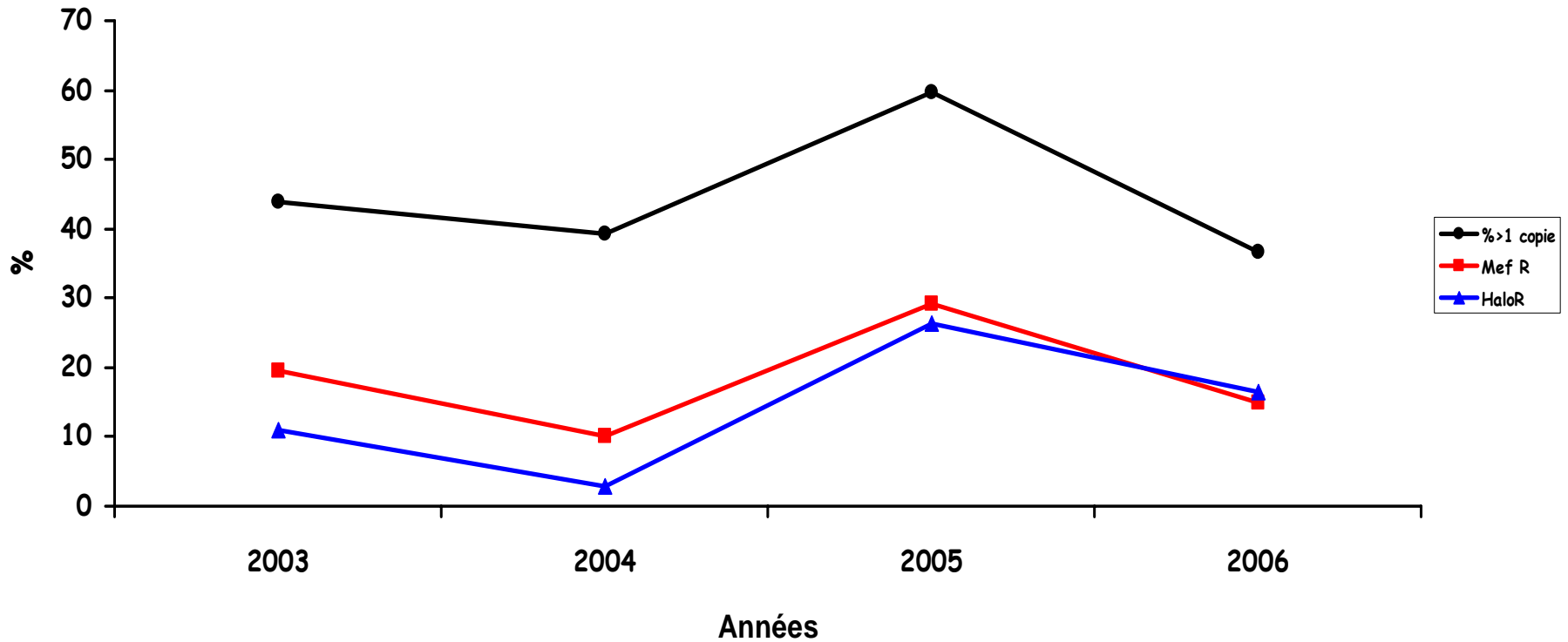
Prévalence des souches R de *Pf* pour la chloroquine et la quinine



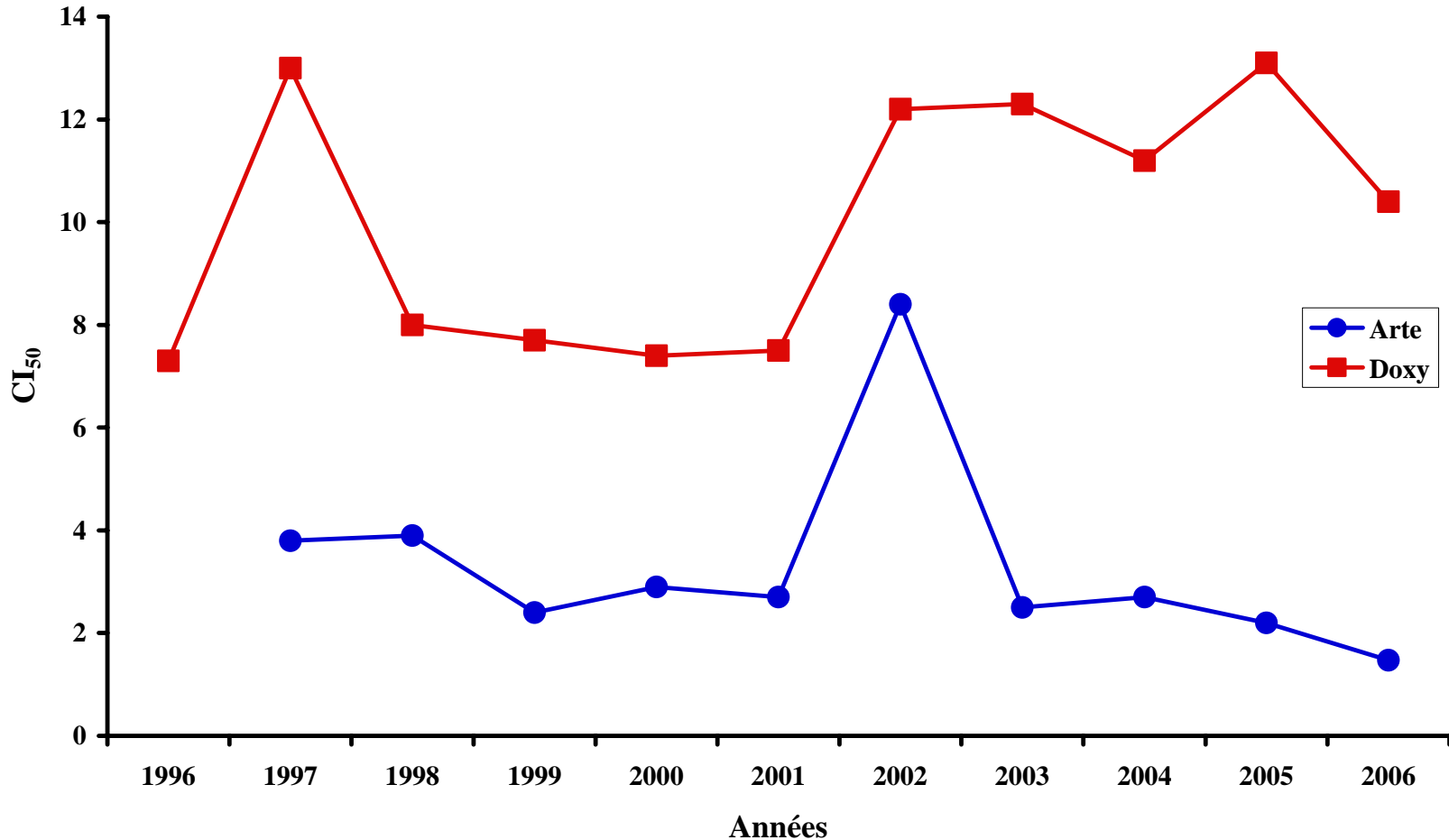
Évolution des CI_{50} pour la méfloquine et l'halofantrine



Gène *pfmdr1* et résistance

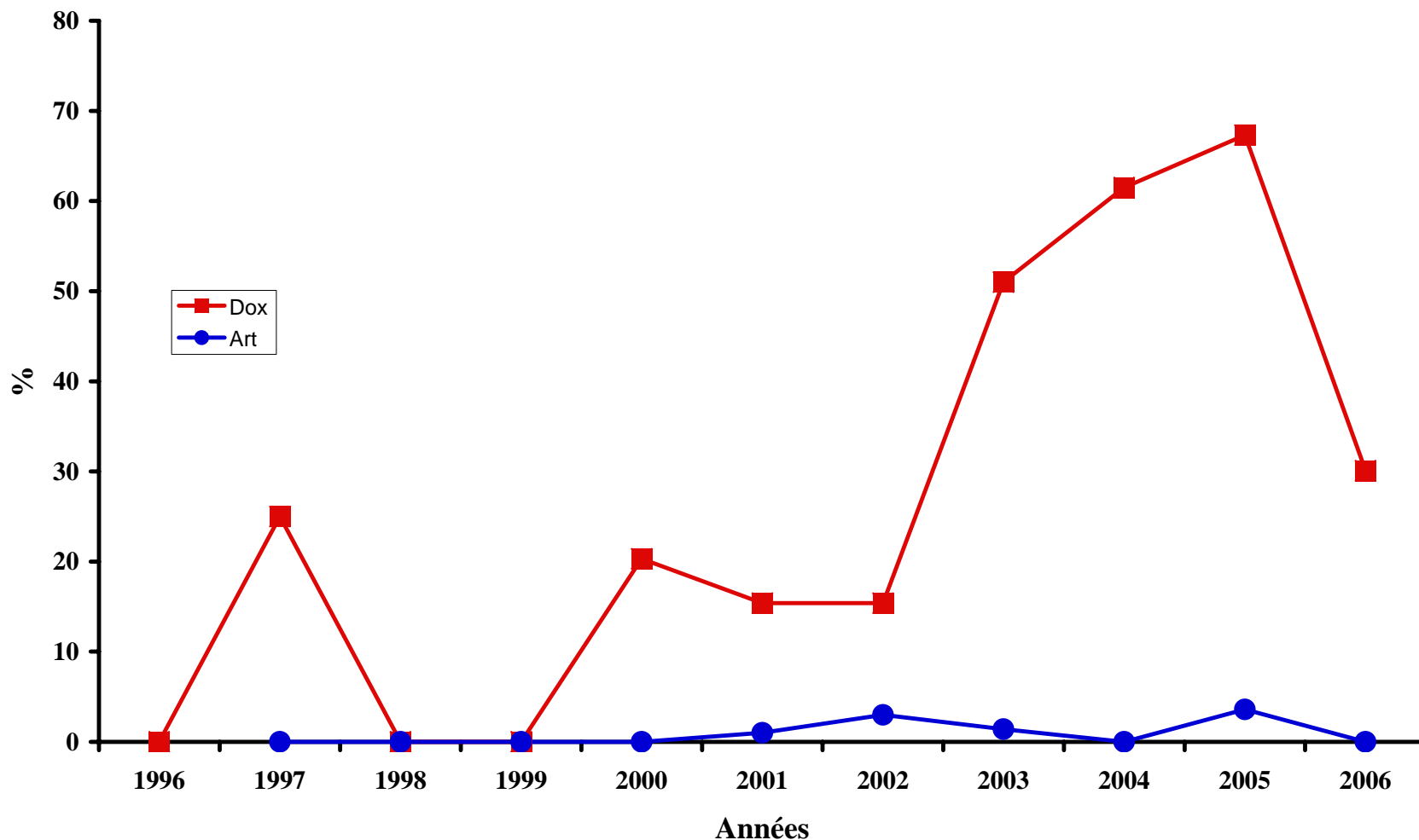


Évolution des CI_{50} pour la doxycycline et l'artémether





Prévalence des souches R de *Pf* pour la doxycycline et l'artémether

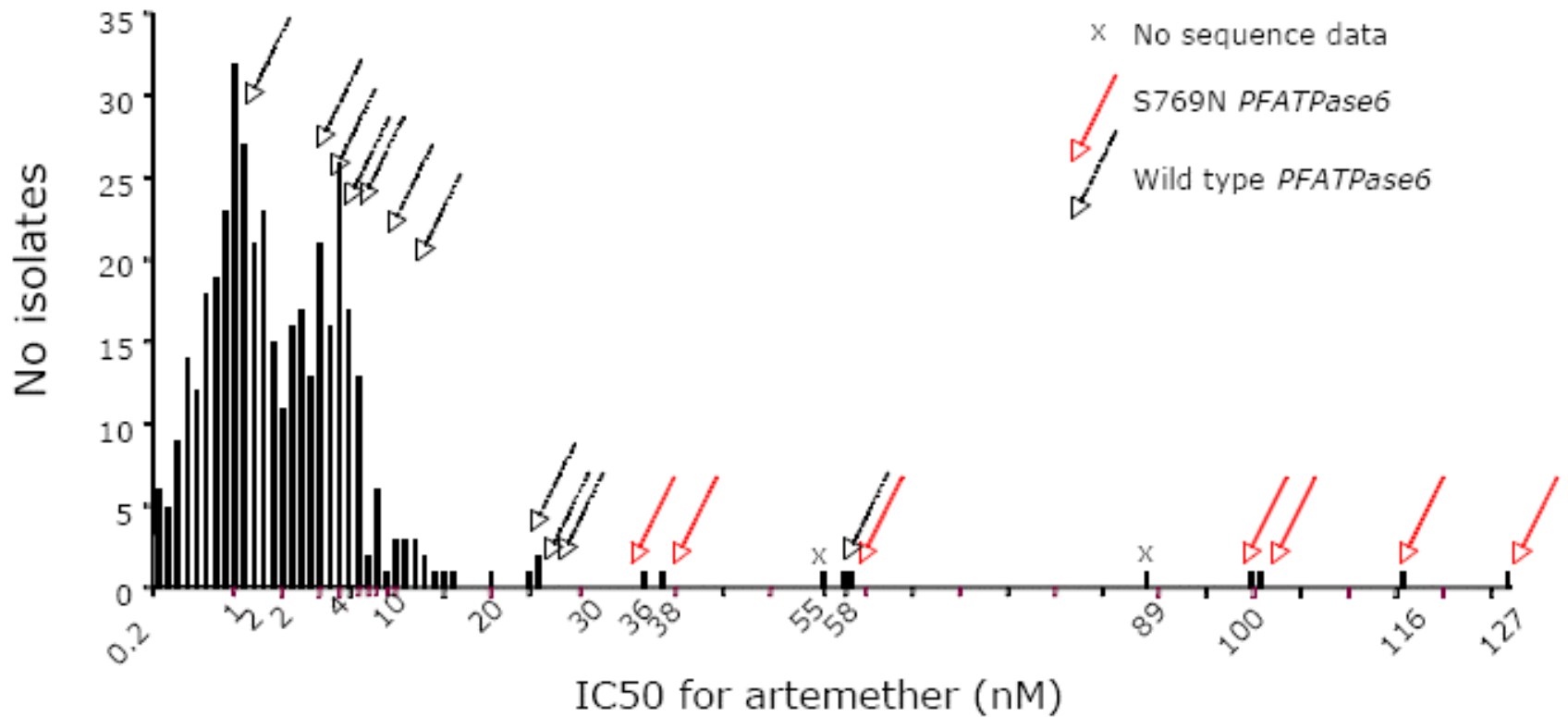




Résistance à l'artémether (2002)

- 6 souches $CI_{50} > 30$ nM
- *Pf_{atp6}*:
 - 6 mutations codantes G421E, S548R, T549I, Q574P, A630S et S769N
 - 5 mutations silencieuses Y441Y, D443, N465N, S548S et T570T
 - S769N pour 5/6 souches résistantes à l'artémether

Distribution de CI_{50} et mutations 769N (n=413 de 2002-2005)





Financements

- Institut de veille sanitaire
- Prix Louis D de l'académie des sciences
- Commission Européenne (contrat QLK2-CT20021-1503-ResMalChip).



Autres Projets

- Standardisation des méthodes de chimiorésistance (FSP (F. Ariey) puis projet ORA (E. Legrand))
- ANR EREMIBA: Génétique des pop de *Pf*, *Pv* et du vecteur (J.M. Fotsing, IRD)
- VIVEProGuyane: Etude de la résistance de *Pv* (T. Fusai, IMTSSA-PHARO)

Merci

