

2005 et plus de 27 % en 2006 (figure 2). En 2005 l'incidence annuelle restait inférieure à 5 % pour toutes les autres communes alors qu'en 2006 deux de ces communes présentaient des taux d'incidence plus élevés (Ouangani 7,4 % et Tsingoni 5,8 %).

L'incidence du paludisme dans la commune de Bandraboua a diminué entre 2005 et 2006. Au sein de cette commune, la répartition des cas n'était pas homogène, les villages de Dzoumogné et Bouyouni regroupant la quasi-totalité des cas de la commune en 2005 comme en 2006.

Les cas importés ont été signalés en majorité sur la commune de Mamoudzou (36 % des cas importés en 2005 et 29 % en 2006), puis sur la commune de Dzaoudzi (10 % en 2005 et 12 % en 2006).

### Circonstances de survenue des accès palustres

Les circonstances de survenue étaient précisées dans la fiche de signalement pour 442 cas sur les 500 recensés en 2005 et pour 327 des 496 cas recensés en 2006. L'analyse des fiches pour lesquelles les circonstances de survenue étaient précisées montre que plus de 90 % des cas en 2005 comme en 2006 correspondaient à des primo-invasions. La fréquence des rechutes observée à partir des fiches de signalement a été de 4,3 % en 2005 et de 5,2 % en 2006. La fréquence des consultations pour contrôle, faisant suspecter des échecs thérapeutiques précoces, était de 0,2 % en 2005 et de 0,3 % en 2006 (tableau 2).

### Espèces plasmodiales

L'espèce plasmodiale la plus fréquemment rencontrée était *Plasmodium falciparum*, responsable de près de 90 % des accès palustres, suivie de l'espèce *Plasmodium vivax*, responsable de 2,6 % des accès palustres en 2005 et de 0,7 % en 2006.

**Tableau 2** Circonstances de survenue des cas de paludisme et échecs thérapeutiques précoces, Mayotte, France, 2005-2006 / **Table 2** Circumstances of occurrence of malaria cases and early therapeutic failures, Mayotte, France, 2005-2006

| Circonstances    | 2005       |            | 2006       |            |
|------------------|------------|------------|------------|------------|
|                  | N          | %          | N          | %          |
| Primo-invasion   | 415        | 93,9       | 299        | 91,4       |
| Rechute          | 19         | 4,3        | 17         | 5,2        |
| Contrôle (J3-J5) | 1          | 0,2        | 1          | 0,3        |
| Non déterminé    | 7          | 1,6        | 10         | 3,1        |
| <b>Total</b>     | <b>442</b> | <b>100</b> | <b>327</b> | <b>100</b> |

### Traitements

L'association chloroquine/sulfadoxine/pyriméthamine a été prescrite dans plus de 70 % des cas en 2005 et en 2006, proportion stable depuis 2003. La quinine était la deuxième molécule la plus prescrite, représentant 18,4 % des prescriptions en 2005 et 17,1 % en 2006.

### Cas hospitalisés et décès

En 2005 et 2006, respectivement 54 et 57 patients ont été hospitalisés pour paludisme. Les admissions en service de réanimation étaient au nombre de 3 en 2005 et de 10 en 2006. L'analyse des données hospitalières et des certificats de décès a mis en évidence l'absence de décès dû au paludisme en 2005 et un décès lié à un neuro-paludisme (présence d'un certificat concernant un enfant de 10 ans décédé) en 2006.

### Discussion

Le paludisme reste un problème de santé publique sur l'île de Mayotte bien que l'on observe une diminution globale du taux d'incidence annuelle au cours de ces dernières années (5 % sur la période 2003-2004 *versus* 3,1 % en 2005-2006). L'incidence annuelle a diminué pour les deux sexes et pour toutes les classes d'âge, diminution particulièrement marquée chez les 0-4 ans. Les hommes de 15 à 24 ans constituent toujours la population à risque en 2005-2006 comme sur la période 2003-2004 [5,6].

Bandraboua, qui reste la commune la plus touchée de l'île, avait déjà le taux d'incidence annuelle le plus élevé en 2003 et 2004 avec respectivement 31,9 % et 58,1 %. Globalement les taux d'incidence par commune de 2006 sont inférieurs à ceux des années 2004 et 2005 sauf pour les deux communes de Ouangani et Tsingoni [5,6]. La présence d'une retenue collinaire dans ce secteur de l'île, de même que dans la commune de Bandraboua, incite à l'application assidue des programmes de lutte antivectorielle sur ces zones.

L'augmentation notable du nombre de cas observée en juillet et août 2006, comparativement aux années précédentes, ne s'est pas poursuivie au cours des mois suivants et semble n'avoir été qu'un épiphénomène. Cet épisode incite néanmoins à la vigilance et à la poursuite du renforcement du dispositif de surveillance, ainsi qu'à son association avec une intervention ciblée des services de lutte antivectorielle.

La fréquence des rechutes observée à partir des fiches de signalement est inférieure en 2005 et 2006 à celle observée en 2003 et 2004, de même que celle des contrôles. Le nombre annuel d'hospitalisations suite à un accès palustre est également en diminution sur la période 2005-2006 comparativement à la période 2003-2004 [5,6].

On n'observe pas de changement entre les périodes 2003-2004 et 2005-2006 pour ce qui concerne les molécules les plus prescrites comme traitement de première intention. L'utilisation de l'association chloroquine/sulfadoxine/pyriméthamine est la plus fréquente, suivie de la quinine, la prescription de cette dernière étant le plus souvent réalisée au centre hospitalier de Mamoudzou.

Globalement, l'analyse réalisée à partir des fiches de signalement reçues à la Dass montre que la diminution de l'incidence annuelle constatée depuis 2001 s'est poursuivie en 2005 et en 2006. Le travail de fond entrepris depuis plusieurs années commence à porter ses fruits, mais la surveillance épidémiologique et la lutte antivectorielle, qui restent la première ligne des stratégies de contrôle de la transmission du paludisme, se doivent d'être encore renforcées dans le contexte d'une nécessaire collaboration régionale avec les pays voisins que sont Madagascar et les autres îles de l'archipel des Comores.

### Remerciements

Les auteurs remercient tous les partenaires de la veille sanitaire à Mayotte, en particulier les praticiens des dispensaires, les médecins libéraux et hospitaliers, le laboratoire du centre hospitalier de Mayotte ainsi que l'ensemble des agents de la Dass de Mayotte en charge de la veille sanitaire et de la lutte antivectorielle pour leur contribution à ce travail.

### Références

- [1] Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2007. Bull Epidemiol Hebd. 2007; 24:207-16.
- [2] Blanchy S, Julvez J, Mouchet J. Stratification épidémiologique du paludisme dans l'archipel des Comores. Bull Soc Pathol Exot. 1999, 92:177-84.
- [3] Leong PT, Elissa N, Ouledi A, Ariey F, Duchemin JB, Robert V. Caractérisation moléculaire des moustiques du complexe *Anopheles gambiae* à Mayotte et à Grande Comore. Parasite. 2003; 10(3):273-6.
- [4] Roussin JM, Huart V, Lepère JF et coll. Dépistage rapide du paludisme et génotypes de chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* à Mayotte en 2001. Presse Med. 2002; 31:1312.
- [5] Quatresous I, Jeannel D, Sissoko D. Epidémiologie du paludisme à Mayotte. État des lieux 2003-2004 et propositions. Rapport de l'Institut de veille sanitaire (InVS). Saint-Maurice 2005.
- [6] Iloos S, Quatresous I, Sissoko D, Jeannel D, Achirafi A, Sanquer MA. Situation épidémiologique du paludisme à Mayotte en 2003 et 2004. Bull Epidemiol Hebd. 2006; 32:238-40.

## Que sait-on de la chimiorésistance du paludisme à Mayotte, France en 2007 ?

Isabelle Quatresous (iquatresous@hotmail.com)<sup>1</sup>, François Petinelli<sup>2</sup>, Jacques Le Bras<sup>3</sup>, Jean Louis Solet<sup>4</sup>, Jean François Lepère<sup>5</sup>, Claude Giry<sup>2</sup>, Christophe Paquet<sup>1</sup>

1 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2 / Centre hospitalier de Mamoudzou, Mayotte, France 3 / Centre national de référence du paludisme, Paris, France 4 / Cellule interrégionale d'épidémiologie, Saint-Denis, La Réunion, France 5 / Service extra hospitalier de Bandraboua, Mayotte, France

### Résumé / Abstract

Le paludisme sévit à Mayotte à l'état endémique avec un potentiel épidémique. On observe une diminution progressive de l'incidence depuis 2001. Les recommandations thérapeutiques émises par la Direction des affaires sanitaires et sociales reposent, depuis avril 2002, sur l'association en première intention de chloroquine et de sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®). Une revue des études conduites à Mayotte concernant la chimiorésistance a été réalisée, ainsi qu'une revue de la littérature. L'ensemble des informations dont on dispose aujourd'hui sur la chimioré-

### What do we know about malaria resistance in Mayotte, France in 2007 ?

Malaria transmission in Mayotte remains endemic, with a real risk for the occurrence of limited outbreaks, although a decrease in incidence has been observed since 2001. Therapeutic recommendations issued by health authorities since 2002 rely on the association of chloroquine and sulfadoxine pyrimethamine (Fansidar®) as first line treatment. A review of the studies

sistance à Mayotte montrent que, si la prise en charge actuelle des patients reste efficace, il est nécessaire de mener une réflexion urgente quant à l'émergence potentielle et maintenant attendue de la résistance au traitement de première ligne. L'OMS recommande depuis plusieurs années aux pays qui ont documenté une chimiorésistance avérée d'adopter une stratégie durable fondée sur des combinaisons à base de dérivés d'artémether. La levée récente en 2007 d'une partie des contraintes réglementaires constituant un obstacle à l'utilisation du Riamet® (combinaison artémether/luméfantine) sur le territoire français devrait permettre de mettre en place des stratégies thérapeutiques solides et durables concernant les traitements de première ligne des accès palustres simples à Mayotte.

*performed in Mayotte on malaria resistance was conducted, together with a literature review. Although the currently available information on malaria resistance is in favour of the effectiveness of the malaria regimen in Mayotte, there is a need for considering the potential and expected emergence of resistance to the first line treatment. For several years, WHO has recommended to countries where malaria resistance is documented to adopt sustainable control strategies based on combinations derived from artemisinin. Recently in 2007, the regulatory constraints which hindered the use of Riamet® (artemether/lumefantrine combination) on the French territory were lifted. This might lead to the implementation of strong and durable therapeutic strategies concerning first line treatments for malaria in Mayotte.*

## Mots clés / Key words

Paludisme, chimiorésistance, études in vivo, études in vitro, Mayotte / Malaria, chemoresistance, in vivo studies, in vitro studies, Mayotte

## Introduction

Le paludisme sévit à Mayotte à l'état endémique avec un potentiel épidémique. La transmission y est permanente, avec un renforcement pendant la saison des pluies, soit habituellement de novembre à avril.

Les recommandations thérapeutiques émises par la Direction des affaires sanitaires et sociales (Dass) reposent, depuis avril 2002, sur l'association en première intention de chloroquine et de sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®) (SP). Le traitement de deuxième ligne comporte la prescription d'halofantrine ou de méfloquine et, en cas de contre-indication à l'une de ces deux molécules, quinine. La quinine injectable ou l'artémether (Paluter®) ne sont utilisés que chez les malades graves hospitalisés ou en cas d'intolérance digestive aux antipaludiques par voie orale.

Le suivi de la situation épidémiologique du paludisme à Mayotte met en évidence une diminution progressive de l'incidence annuelle, avec 1 841 cas signalés en 2001 et 496 pour l'année 2006 [1,2]. L'évaluation réalisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en 2004 [1] soulignait, entre autres, la nécessité d'adapter des stratégies de contrôle ciblées, notamment en cas de foyers micro-épidémiques, et d'améliorer le suivi des résistances, tout en engageant une réflexion quant à la mise à disposition de nouvelles thérapeutiques dans la perspective de l'émergence de souches résistantes aux antipaludiques utilisés.

Cet article fait la synthèse des connaissances concernant la chimiorésistance du paludisme à Mayotte, avec une perspective régionale. Il a pour objectif de contribuer à la discussion sur la nécessité éventuelle de réévaluer les stratégies thérapeutiques.

## Méthodes

La surveillance épidémiologique repose depuis 2001 sur le signalement des cas de paludisme répondant à une définition clinique et présentant un test rapide (Optimal®) positif. Depuis l'introduction du test rapide Optimal® en 2001, les diagnostics devraient faire l'objet, dans la mesure du possible, d'une confirmation a posteriori par un frottis/goutte épaisse (FGE) qui est lu au laboratoire du centre hospitalier de Mamoudzou (CHM), sans que le système de surveillance actuel puisse identifier ces cas confirmés par FGE.

Le système de surveillance du paludisme à Mayotte permet de décrire, à partir des fiches de signalement, les circonstances de survenue des accès palustres et en particulier la fréquence des rechutes<sup>1</sup>, ainsi que celle des consultations pour « contrôle<sup>2</sup> ». Cette dernière a été utilisée comme indicateur indirect des échecs thérapeutiques précoces.

L'analyse de la base de données des FGE réalisés au laboratoire du CHM de 2003 à 2006 a été réalisée. Il s'agit de FGE réalisés, pour une partie d'entre eux, dans le cadre de la confirmation des tests Optimal® positifs, sans que tous les cas identifiés par le système de surveillance fassent l'objet d'une confirmation systématique. De plus, cette base comporte également des FGE demandés dans le cadre d'un suivi thérapeutique, notamment pour les cas hospitalisés. Une extraction des FGE effectués entre J7 et cinq semaines après un premier résultat positif a été faite pour cette même période. La proportion de FGE positifs entre J7 et cinq semaines a été utilisée comme indicateur indirect du nombre d'échecs thérapeutiques tardifs, sans pour autant pouvoir parmi eux différencier les échecs thérapeutiques vrais des cas de recontamination ou de simple portage résiduel de gamétocytes.

Une revue des études conduites à Mayotte concernant la chimiorésistance a été réalisée, ainsi qu'une revue de la littérature.

## Résultats

### Données de surveillance

Le système de surveillance a permis d'identifier 792 cas en 2003, 743 en 2004, 500 en 2005 et 496 en 2006. Parmi ces cas identifiés et parmi ceux pour lesquels la circonstance de survenue de l'accès est précisée dans les fiches de signalement, la proportion des consultations pour « contrôle<sup>2</sup> » suite à un accès palustre, considéré comme un indicateur indirect des échecs thérapeutiques précoces, était de 0,2 % en 2005 et de 0,3 % en 2006, soit 1 cas par an pour chacune de ces années (tableau 1).

### Données de frottis/goutte épaisse réalisés au laboratoire du CHM

Le tableau 2 montre le nombre de cas confirmés par le laboratoire du CHM entre le 1<sup>er</sup> janvier 2003 et le 31 août 2006. Parmi l'ensemble des frottis/goutte épaisse (FGE) positifs réalisés au laboratoire et après élimination des doublons, l'étude des FGE positifs survenant entre J7 et cinq semaines après un premier contrôle positif montre les résultats suivants (tableau 2) : La proportion de FGE positifs entre J7 et 5 semaines est inférieure à 2 % pour les années 2003 à 2005 et à 2,2 % pour les données exploitables jusqu'au 31 août 2006.

<sup>1</sup> Une rechute est définie par le système de surveillance comme un accès palustre survenant entre une et cinq semaines après un premier accès et pour lequel il est impossible de distinguer la rechute d'un accès récent d'une nouvelle contamination.

<sup>2</sup> Un « contrôle » est défini comme la persistance de signes cliniques entre J3 et J5 associé à un test Optimal® ou FGE positif.

**Tableau 1** Nombre de cas signalés et circonstances de survenue des cas de paludisme, Mayotte, France, 1<sup>er</sup> janvier 2003-31 décembre 2006  
*Table 1* Number of reported cases of malaria and circumstances of occurrence, Mayotte, France, 1 January 2003-31 December 2006

|   | 2003     |          | 2004     |          | 2005     |          | 2006     |          |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Nombre total de cas signalés  | 792      |          | 743      |          | 500      |          | 496      |          |
| Total des fiches renseignées pour la variable « circonstances de survenue » | 579      |          | 666      |          | 442      |          | 327      |          |
| <b>Circonstances</b>  | <b>N</b> | <b>%</b> | <b>N</b> | <b>%</b> | <b>N</b> | <b>%</b> | <b>N</b> | <b>%</b> |
| Rechute   | 59       | 10,2     | 39       | 5,9      | 19       | 4,3      | 17       | 5,2      |
| Contrôle  | 5        | 0,9      | 14       | 2,1      | 1        | 0,2      | 1        | 0,3      |

**Tableau 2** Frottis/goutte épaisse positifs au laboratoire du Centre hospitalier de Mamoudzou, Mayotte, France, 1<sup>er</sup> janvier 2003-31 août 2006  
*Table 2* Positive thick-blood smear in Mamoudzou laboratory hospital, Mayotte, France, 1 January 2003-31 August 2006

|                                 | 2003       | 2004       | 2005      | 2006<br>(janvier-août) |
|---------------------------------|------------|------------|-----------|------------------------|
| Lames positives (sans doublons) | 666        | 714        | 539       | 354                    |
| FGE + J7 - J35                  | 10 (1,5 %) | 13 (1,8 %) | 8 (1,5 %) | 8 (2,2 %)              |

## Études menées à Mayotte sur la chimiorésistance du paludisme

### Études *in vivo*

Différentes études coordonnées par l'Institut Pasteur de Madagascar ont été conduites en 2002. En particulier, une étude a été menée rétrospectivement sur dossiers afin d'identifier les réponses cliniques adaptées et les échecs thérapeutiques précoces chez 82 patients traités par chloroquine + SP, sans pouvoir distinguer cependant les échecs thérapeutiques précoces des portages résiduels de gamétocytes [3]. Parmi ceux-ci, 22 patients suivis uniquement jusque J3 ont été écartés d'emblée. Parmi les 60 dossiers retenus, on note 4 échecs thérapeutiques précoces (8 %), 4 échecs thérapeutiques tardifs (8 %), 41 réponses cliniques adaptées (84 %) et 11 perdus de vue. Ensuite, un essai prospectif a été mené chez 52 patients recevant du Coartem® (association artéméthér + luméfántrine), selon le protocole OMS avec un suivi interrompu au 21<sup>ème</sup> jour. L'ensemble des patients a eu une réponse clinique adaptée.

En 2002, une autre étude a été menée sur les 581 cas de paludisme diagnostiqués au dispensaire de Bandraboua [4]. Parmi les 413 accès de primo-invasion à *Plasmodium falciparum* confirmés par frottis sanguin, 82 concernaient des patients traités par chloroquine seule en début d'année 2002 (avant le changement de protocole par la Dass). Parmi ceux-ci, 40 % ont été revus dans les 7 jours au dispensaire pour échec thérapeutique précoce. Parmi les 337 patients traités en première intention par chloroquine + SP, 6 (1,8 %) ont été revus pour échec thérapeutique précoce. En 2005, au dispensaire de Bandraboua, 42 patients avec un diagnostic positif d'accès palustre simple à *P. falciparum*, traités en première intention par l'association chloroquine + SP, ont été suivis jusqu'à J28. Parmi ces patients, un seul (2 %) a présenté un échec thérapeutique tardif (données JF Lepère non publiées).

### Études *in vitro*

En 2001, J Le Bras et son équipe [5] ont mené une étude génotypique sur 32 prélèvements et ont montré que 81 % de ceux-ci présentaient une mutation K76T du gène *pfcr*, marqueur prédictif de la résistance à la chloroquine, 2 (6 %) avaient un phénotype sauvage, les autres n'étant pas déterminés. De plus, cette étude a mis en évidence pour le gène *pfdhfr* (mutations 108, 51, 59), marqueur de la résistance aux antifoliques, 17 profils sauvages, 2 mutations uniques (sensibles au proguanil et à SP), et 13 triple mutants (résistants au proguanil et à la pyriméthamine), mais sans mutation sur le gène *pfdhps* et donc gardant une sensibilité à la SP. P Druilhe et coll ont montré dans un autre travail portant sur 132 isolats auxquels a été appliqué le DELI-test que 88 % des souches étaient résistantes à la chloroquine, 17 % à la quinine avec des CI 50 élevées (>500 nM), 9 % résistantes à la méfloquine et 99 % résistantes à la pyriméthamine (CI 50 > 2000 nM), alors que l'association SP n'était pas encore utilisée à Mayotte en première intention au moment de la réalisation de cette étude. L'hypothèse évoquée par les auteurs est la pression exercée par l'utilisation courante d'anti-infectieux à Mayotte à base d'antifolates, comme le cotrimoxazole [6].

En 2002, au cours de l'essai thérapeutique Coartem® mené par l'Institut Pasteur de Madagascar, parmi les 50 isolats exploitables, seuls 4 (8 %) isolats possédaient un profil sauvage pour le gène *pfcr*, alors que 44 (88 %) possédaient la mutation impliquée dans la résistance à la chloroquine [3].

Entre mars et septembre 2005, un travail sur 88 patients a mis en évidence une fréquence très élevée (92 %) de la mutation K76T du gène *pfcr*, impliquée dans la résistance à la chloroquine et une fréquence de près de 35 % de la triple mutation du gène *dhfr* impliquée dans la résistance à la pyriméthamine. Par contre il n'a pas été mis en évidence de génotype associé à une résistance pour la sulfadoxine. Ce travail a été poursuivi en 2006, avec une étude sur 105 isolats prélevés entre mai et août 2006, montrant une augmentation de la fréquence des triple mutants *dhfr* (74 %) dont un mutant *dhps* (F Petinelli, données non publiées).

Une étude prospective de surveillance génotypique des résistances aux antifolates et antifoliques a été menée en collaboration avec le laboratoire du Centre national de référence du paludisme à l'Hôpital Bichat Claude Bernard (Paris) avec des résultats similaires (données non publiées). Après extraction de l'ADN génomique total, PCR et séquençage, les mutations sur le gène *dhfr* et *dhps* sont étudiées. Les résultats sur 149 isolats séquencés mettent en évidence 26 % de souches avec absence de mutation et 62 % de triple mutants sur le gène *dhfr*, signant ainsi une résistance aux antifoliques. Un seul échantillon présentait une mutation unique sur le *dhps*, cet échantillon étant également triple mutant sur le *dhfr*.

## Chimiorésistance du paludisme dans l'environnement régional de Mayotte

### Comores

Le paludisme aux Comores constitue une endémie stable dont les caractéristiques épidémiologiques sont très hétérogènes, modulées par l'altitude, les différents régimes pluviométriques, la présence d'eau de surface et l'écologie relativement homogène. Ainsi, alors que la transmission du paludisme est stable et homogène à Mohéli et sur Grande Comore, il existe trois faciès éco-épidémiologiques différents à Anjouan, dus à la diversité des gîtes anophéliens.

Depuis 2004, les recommandations officielles reposent sur l'association artéméthér-luméfántrine comme traitement de première ligne pour l'accès simple, la quinine comme traitement de deuxième intention et l'association SP comme traitement présomptif intermittent chez les femmes enceintes. Dès la mise en place de ces nouvelles recommandations, une étude a été menée chez 164 enfants de 6 à 60 mois afin d'étudier l'efficacité et la tolérance de la combinaison artéméthér-luméfántrine, selon un protocole OMS de 28 jours [7]. Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté. Neuf échecs sont survenus à J28 et ont ensuite été classés comme réinfection sur les résultats de la PCR. Le taux de succès thérapeutique (réponse clinique et parasitologique) était de 99,4 %.

### Madagascar

La diversité climatique est grande à Madagascar où se côtoient différents écosystèmes. Les conditions de transmission du paludisme sont ainsi très

hétérogènes, allant de l'absence complète de transmission sur les Hautes Terres Centrales aux zones d'endémie stable sur les côtes. Le profil de chimiorésistance est relativement stable ces dernières années à Madagascar, avec une chloroquinorésistance de niveau RI/RII.

La chloroquine est depuis plus de 50 ans l'antipaludique de première ligne pour traiter les accès palustres simples à Madagascar, la quinine étant également très utilisée. Les données de littérature, notamment la surveillance réalisée en 2001-2002 [8], ont montré que 94,3 % des isolats de *P. falciparum* à Madagascar étaient de phénotype chloroquinorésistants, les phénotypes chloroquinorésistants étant surtout identifiés à l'est et au centre de l'île.

## Discussion

L'incidence annuelle du paludisme diminue progressivement à Mayotte depuis 2001. Cette tendance est sans doute à mettre en relation avec la pression exercée par la lutte antivectorielle systématique.

Alors que la résistance de *P. falciparum* a été documentée pour la première fois dans la région est-africaine en 1978, le premier cas autochtone de chloroquinorésistance a été observé à Mayotte en 1986.

En 2005 et 2006, la proportion de patients revus entre J3 et J5 et chez qui un échec thérapeutique précoce pouvait être évoqué était très faible. L'analyse des FGE réalisés au laboratoire, bien que loin d'être exhaustifs de tous les cas pour lesquels un test Optimal® est retrouvé positif, montre une proportion de FGE positifs entre J7 et cinq semaines estimée aux alentours de 2 %. Elle surestime probablement la fréquence des échecs thérapeutiques tardifs, puisqu'elle inclut aussi les recontaminations et le portage résiduel de gamétocytes, dans la mesure où, pour des raisons d'ordre opérationnel, les résultats rendus de FGE ne précisent pas s'il y a présence ou non de gamétocytes.

Toutes les études de résistance *in vivo* et *in vitro* présentées dans ce document convergent vers la notion maintenant avérée d'une chloroquinorésistance très élevée à Mayotte. Cependant, aucune étude *in vivo*, méthodologiquement correcte et dont les résultats auraient été publiés, n'a été menée pour évaluer le protocole thérapeutique en cours à Mayotte.

Les résultats des études de biologie moléculaire, publiées ou non, sont également en faveur d'une augmentation des souches présentant des mutations sur le gène *pfdhfr*, avec notamment une augmentation des triples mutants. Une mutation unique sur *dhps* n'a été identifiée que sur un seul isolat de Mayotte. Ces résultats sont à rapprocher des travaux publiés sur l'association existant entre les mutations du gène *dhfr* et l'augmentation des échecs thérapeutiques à l'association SP [9], alors que d'autres études contradictoires sont en faveur d'une efficacité satisfaisante de l'association SP en l'absence de mutation sur le gène *dhps* [10].

L'évolution de la chimiorésistance dans la région, et très particulièrement dans l'Union des Comores, montre non seulement une chloroquinorésistance connue, mais aussi une résistance *in vitro* à la pyriméthamine. Dès 2004, l'Union des Comores a choisi d'introduire un dérivé de l'artéméthér en traitement de première ligne, avec une bonne efficacité démontrée par des résultats *in vivo* récemment publiés [7].

## Conclusion

L'ensemble des informations dont on dispose aujourd'hui sur la chimiorésistance à Mayotte montrent que, si la prise en charge actuelle des patients reste efficace, il est nécessaire de mener une réflexion urgente quant à l'émergence potentielle et maintenant attendue de la résistance au traitement de première ligne. La sulfadoxine-pyriméthamine, connue pour être génératrice à court terme de résistance, est utilisée depuis maintenant plus de cinq ans en traitement de première ligne à Mayotte.

La réflexion quant à l'épidémiologie mais aussi quant à l'évolution des chimiorésistances et aux stratégies thérapeutiques doit absolument prendre en considération les données régionales, en particulier celles de l'Union des Comores, étant donnée l'intensité des échanges entre la population de Mayotte et celle des autres îles de l'archipel.

L'OMS recommande depuis plusieurs années aux pays qui ont documenté une chimiorésistance avérée d'adopter une stratégie durable fondée sur des combinaisons à base de dérivés d'artéméthér [11]. La levée récente en 2007 d'une partie des contraintes réglementaires constituant un obstacle à l'utilisation du Riamet® (artéméthér + luméfántrine)

sur le territoire français devrait permettre de mettre en place des stratégies thérapeutiques solides et durables concernant les traitements de première ligne des accès palustres simples à la fois à Mayotte mais aussi en Guyane, département français d'Amérique où le paludisme est également endémique. De plus, l'utilisation de dérivés de l'artéméthér à Mayotte, de par son effet sur la diminution du portage sanguin de gamétocytes, peut, couplée à la poursuite d'une lutte antivectorielle soutenue et systématique, accélérer la diminution de la transmission du paludisme, comme cela est observé depuis 2001.

## Références

- [1] Quatresous I, Jeannel D, Sissoko D. Epidémiologie du paludisme à Mayotte. État des lieux 2003-2004 et propositions. Rapport de l'Institut de veille sanitaire (InVS). Saint-Maurice 2005.
- [2] Solet JL, Balleydier E, Quatresous I, Sanquer MA and coll. Situation épidémiologique du paludisme à Mayotte en 2005 et 2006. Bull Epidémiol Heb 2007; 48-49:407-9.
- [3] Tall A, Raharimalala LA, Rabarijaona LP, Arieu F, Randrianarivojosia M. Etude de l'efficacité des associations artemether+ lumefantrine et chloroquine + sulfadoxine-pyriméthamine sur l'accès palustre non compliqué à Mayotte (<http://www.pasteur.mg/sppalub.html>).
- [4] Lepère JF, Macarry A. Le diagnostic et le traitement des accès palustres dans un dispensaire rural à Mayotte (Archipel des Comores) en 2002. Cahiers Santé. 2004; 14(1):5-10.

[5] Roussin JM, Huart V, Lepère JF, Le Bras MJ, Roussin C, Le Bras J. Dépistage rapide du paludisme et génotypes de chimiorésistance de *P. falciparum* à Mayotte en 2001. Presse Med. 2002; 31:1312.

[6] Petinelli F, Petinelli ME, Eldin de Pécoulas P, Millet J, Michel D, Brasseur P, Druilhe P. High prevalence of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in the French territory of Mayotte. Am J Trop Med Hyg. 2004; 70(6):635-7.

[7] Silai R, Moussa M, Abdalli Mari M, Astafieva-Djaza M, Hafidhou M, Oumadi A et al. Surveillance de la chimiosensibilité du paludisme dû à *Plasmodium falciparum* et changement de politique dans l'Union des Comores. Bull Soc Pathol Exot. 2007; 100(1):6-9.

[8] Randrianarivojosia M, Sahondra-Harisoa JL, Raharimalala LA, Raveloson A, Mauclère P, Arieu F. Evaluation in vitro de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine dans la région de l'Océan Indien dans le cadre du réseau d'étude de la résistance (RER). Cahiers Santé. 2003; 13(2):95-100.

[9] Mockenhaupt FP, Teun Bousema J, Eggelte TA, Schreiber J, Ehrhardt S, Wassilew N et al. *Plasmodium falciparum dhfr* but not *dhps* mutations associated with sulphadoxine-pyriméthamine treatment failure and gametocyte carriage in northern Ghana. Trop Med Int Health. 2005; 10(9):901-8.

[10] Nsimba B, Jafari-Guemouri S, Malonga DA, Mouata AM, Kiori J, Louya F et al. Epidemiology of drug-resistant malaria in Republic of Congo using molecular evidence for monitoring antimalarial drug resistance combined with assessment of antimalarial-drug use. Trop Med Int Health. 2005; 10:1030-7.

[11] Guidelines for the treatment of malaria. WHO/HTM/MAL/2006. (<http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf>).

# Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque à Mayotte, France, de 2001 à 2006

Marie-Anne Sanquer (marie-anne.sanquer@sante.gouv.fr)

Direction des affaires sanitaires et sociales, Mayotte, France

## Résumé / Abstract

**Introduction** – Les infections invasives à méningocoque font l'objet d'une surveillance par la Direction des affaires sanitaires et sociales de Mayotte.

**Méthode** – La présente analyse s'appuie sur les données archivées à la Dass pendant la période 2001-2006 : fiches de déclaration, confirmations biologiques et fiches d'interventions. La population de référence est celle du recensement de 2002.

**Résultats** – Le nombre de cas pour la période s'élève à 62. L'incidence annuelle était de 5,0/10<sup>5</sup> en 2001 ; 3,1/10<sup>5</sup> en 2002 ; 13,1/10<sup>5</sup> en 2003 ; 5,0/10<sup>5</sup> en 2004 ; 8,7/10<sup>5</sup> en 2005 ; 3,8/10<sup>5</sup> en 2006, beaucoup plus élevée que celle rencontrée en France, dans les départements français d'Amérique (DFA) ou à l'île de La Réunion. Le taux d'incidence avant l'âge de 1 an est de 57/10<sup>5</sup>. L'évolution a été favorable dans 93 % des 57 dossiers documentés et la létalité était de 7 %.

La majorité des cas est issue de deux communes ( $p < 0,0001$ ) et de quartiers à forte population migrante.

Les souches sérogroupées ( $n=57$ ) étaient pour 70 % du séro groupe B, 26 % du séro groupe W135. Les phénotypes B:4:P1-4 ; B:NT:P1-4 et W:2a:P1-2,5 ont représenté respectivement 43 %, 22,2 % et 20 % des souches phénotypées. L'incidence de la souche W:2a:P1-2,5 s'est réduite depuis 2003.

**Discussion** – La densité de population et la pyramide des âges sont des facteurs favorisant. Les souches circulant à Mayotte semblent d'une virulence modérée et de nature différente de celles circulant aux Comores.

## Epidemiological activity of invasive meningococcal infections in Mayotte Island, France, from 2001 to 2006

**Background** – In Mayotte, the epidemiological surveillance of invasive meningococcal infections is performed by the local health authorities (Dass).

**Method** – The present analysis is based on data stored by the local health department over the period 2001-2006: notification reporting data, laboratory confirmation data by the National Reference Centre for Meningococci (CNRM), and response data. The reference population is from the 2002 census.

**Results** – During this period, 62 cases were reported. The annual incidence rate was 5,0/10<sup>5</sup> in 2001; 3,1/10<sup>5</sup> in 2002; 13,1/10<sup>5</sup> in 2003; 5,0/10<sup>5</sup> in 2004; 8,7/10<sup>5</sup> in 2005; 3,8/10<sup>5</sup> in 2006, much higher than in France, in the French overseas departments or in the Réunion. The incidence rate under one year of age [0-1] was 57/10<sup>5</sup>. Out of 57 documented cases, the issue was favourable in 93% cases, and the case-fatality was 7%.

Most cases were from two municipalities ( $p$  value < 0,0001), mainly from suburbs with a high proportion of migrants.

Within the 57 Nm known serogroups, serogroups NmB and NmW135 represented respectively 70% and 26% of them. The main strains identified were B:4:P1-4 (43%); B:NT:P1-4 (22,2%), and W:2a:P1-2,5 (20%). The incidence of the strain W:2a:P1-2,5 has declined since 2003.

**Discussion** – The high population density and the age grouping distribution are favourable factors. Strains circulating in Mayotte have a moderate virulence; and are different than those circulating in the neighbouring Comoros islands.

## Mots clés / Key words

Mayotte, situation épidémiologique, infection invasive à méningocoque / Mayotte, epidemiology, invasive meningococcal infection