

BURKINA FASO

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU



Année Universitaire 1998-1999

Thèse n°7

**ANALYSE DE L'EVOLUTION DE LA
CHIMIORESISTANCE DU PALUDISME AU
BURKINA-FASO DE 1992-1998.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 28 Mai 1999
pour l'obtention du DOCTORAT en PHARMACIE
(Diplôme d'Etat)

Par

DJIRE Abdoul Azize

Né le 17 Juillet 1970 à Tougan (Burkina Faso)

JURY

Président: Professeur Ag. Ludovic KAM
Membres: Professeur T.R GUIGUEMDE
Docteur Abdoulaye TRAORE
Docteur Rigobert THOMBIANO

Directeur de Thèse
Professeur T.R GUIGUEMDE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA F.S.S.

ENSEIGNANTS PERMANENTS

Professeurs titulaires

Rambré Moumouni OUIHINGA	Anatomie organogénèse et chirurgie
Hilaire TIENDREBEOGO	Sémiologie et Pathologies médicales
Tinga Robert GUIGUEMDE	Parasitologie
Bobilwindé Robert SOUDRE	Anatomie-Pathologique
Amadou SANOU	Chirurgie Générale et Digestive
Innocent Pierre GUISSOU	Pharmacologie & Toxicologie
Bibiane KONE	Gynécologie - Obstétrique
Alphonse SAWADOGO	Pédiatrie

Professeurs associés

Ahmed BOU-SALAH	Neuro-chirurgie
Blaise KOUDOGBO	Toxicologie

Maîtres de Conférences

Julien YILBOUDO	Orthopédie -Traumatologie
Kongoré Raphaël OUEDRAOGO	Chirurgie -Traumatologie
François René TALL	Pédiatrie
Jean KABORE	Neurologie
Joseph Y. DRABO	Médecine Interne/Endocrinologie
Blaise SONDO	Santé Publique
Jean LANKOANDE	Gynécologie-Obstétrique
Issa SANOU	Pédiatrie
Ludovic KAM	Pédiatrie

Adama LENGANI

Néphrologie

Omar TRAORE N°1

Chirurgie

Kampadilemba OUOBA

Oto Rhino Laryngologie

Piga Daniel ILBOUDO

Gastro-entérologie

Albert WANDAOGO

Chirurgie Générale

Maîtres-Assistants associés

Rachid BOUAKAZ

Maladies infectieuses

Assistants associés

Caroline BRIQUET

Chimie -Analytique, Pharmacologie
et Toxicologie

Valérie MURAILLE

Galénique et Chimie-Analytique

Maîtres-Assistants

Lady Kadidiatou TRAORE

Parasitologie

Mamadou SAWADOGO

Biochimie

Si Simon TRAORE

Chirurgie

Adama TRAORE

Dermatologie Vénérologie

Abdoulaye TRAORE

Santé Publique

Daman SANO

Chirurgie Générale

Arouna OUEDRAOGO

Psychiatrie

Joachim SANOU

Anesthésie-Réanimation

Patrice ZABSONRE

Cardiologie

Jean Gabriel OUANGO

Psychiatrie

Georges KI-ZERBO

Maladies Infectieuses

Théophile TAPSOBA

Biophysique

Rabiou CISSE

Radiologie

Blami DAO

Gynécologie Obstétrique

Alain BOUGOUMA

Gastro-Entérologie

Boubacar TOURE

Gynéco-Obstétrique

Michel AKOTIONGA

Gynécologie-Obstétrique

Rasmata OUEDRAOGO/TRAORE

Bactério-Virologie

Assistants Chefs de cliniques

Boubacar NACRO
 Vincent OUEDRAOGO
 TRAORE / BELEM Antoinette
 DA S. Christophe
 KARFO Kapouné
 NIANKARA Ali
 OUEDRAOGO Nazinigouba
 SANON Aurélien Jean
 LOUGUE / SORGHO Claudine
 YE / OUATTARA Diarra
 ZANGO Bernabé
 NIKIEMA Jean Baptiste
 THIEBA Blandine
 SERME Abdel Karim
 BAMBARA Moussa
 KABRE Abel
 BARRO Fatou
 LOMPO Olga
 SAWADOGO Appolinaire
 OUEDRAOGO Martial
 KERE Moussa
 OUEDRAOGO Laurent
 NACOUлма Innoucent

Pédiatrie
 Médecine du Travail
 Pédiatrie
 Chirurgie
 Psychiatrie
 Cardiologie
 Réanimation
 Chirurgie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chirurgie
 Pharmacognosie
 Gynécologie-Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Neuro-Chirurgie
 Dermatologie
 Anatomie Pathologique

 Pneumo-Phtisiologie
 Santé Publique
 Santé Publique
 Orthopédie-Traumatologie

Assistants Biologistes des Hôpitaux

Lassina SANGARE
 Idrissa SANOU
 Harouna SANON

Bactério-Virologie
 Bactério-Virologie
 Hématologie/Immunologie

ENSEIGNANTS NON PERMANENTS

Faculté des Sciences et Techniques (FAST)

Professeurs Titulaires

Alfred S. TRAORE

Immunologie

Akry COULIBALY

Mathématiques

Sita GUINKO

Botanique-Biologie Végétale

Guy V. OUEDRAOGO

Chimie Minérale

Laya SAWADOGO

Physiologie-Biologie Cellulaire

Laou Bernard KAM (in memorian)

Chimie

Maîtres de Conférences

Boukary LEGMA

Chimie-Physique Générale

François ZOUGMORE

Physique

Tanguet OUATTARA	Chirurgie
Sophar HIEN	Chirurgie - Urologie
Timothée KAMBOU	Chirurgie
Philippe ZOURE	Gynécologie-Obstétrique
T.Christian SANOU (in memoriam)	Oto Rhino Laryngologie
Madi KABRE	Oto Rhino Laryngologie
Doro SERME (in memoriam)	Cardiologie
Hamadé OUEDRAOGO	Anesthésie-Réanimation physiologie
Alexis ROUAMBA	Anesthésie-Réanimation physiologie
M. Théophile COMPAORE	Chirurgie
Y. Abel BAMOUNI	Radiologie
DAO / Maïmouna OUATTARA	ORL
Alain ZOUBGA	Pneumologie
André K. SAMANDOULOGOU	Cardiologie
KYELEM / Nicole Marie ZABRE	Maladies Infectieuses
Rigobert THIOMBIANO	Maladies Infectieuses
Raphaël DAKOURE	Anatomie-Chirurgie

Assistants

Robert O. ZOUNGRANA	Physiologie
Seydou KONE	Neurologie
Bobliwendé SAKANDE	Anatomie-Pathologique
Raphaël SANOU (in memoriam)	Pneumo-phtisiologie
Oumar TRAORE N°2 (in memoriam)	Radiologie
Pingwendé BONKOUNGOU	Pédiatrie
Arsène M. D. DABOUE	Ophtalmologie
Nonfounikoun Dieudonné MEDA	Ophtalmologie
Athanase MILLOGO	Neurologie

Patoin Albert	OUEDRAOGO	Zoologie
Adama	SABA	Chimie Organique
Philippe	SANKARA	Cryptogamie

Maîtres-Assistants

W. GUENDA	Zoologie
Léonide TRAORE	Biologie Cellulaire
Marcel BONKIAN	Mathématiques et Statistiques
Longin SOME	Mathématiques et Statistiques
Aboubakary SEYNOU	Statistiques
Makido B. OUEDRAOGO	Génétique
Jean KOULIDIATY	Physique

Assistants

Apolinaire BAYALA (in memoriam)	Physiologie
Jeanne MILLOGO	T.P. Biologie-Cellulaire
Raymond BELEMTOUGOURI	T.P. Biologie Cellulaire
Gustave KABRE	Biologie
Drissa SANOU	Biologie Cellulaire

Institut du Développement Rural (IDR)

Maîtres de Conférences

Didier ZONGO	Génétique
Georges Annicet OUEDRAOGO	Biochimie

Faculté des Sciences Economiques et de Gestion (FASEG)

Maître-Assistant

Tibo Hervé KABORE	Economie-Gestion
-------------------	------------------

Assistants

Mamadou BOLY	Gestion
--------------	---------

Dr TRAORE / COULIBALY Maminata Biochimie
Dr Seydou SOURABIE Pharmacognosie

ENSEIGNANTS MISSIONNAIRES

A.U.P.E.L.F.

Pr. Lamine DIAKHATE Hématologie (Dakar)
Pr. Abibou SAMB Bactério-Virologie (Dakar)
Pr. José Marie AFOUTOU Histologie-Embryologie (Dakar)
Pr. Makhtar WADE Bibliographie (Dakar)
Pr. M. K. A. EDEE Biophysique (Lomé)
Pr. Ag. Mbayang NDIAYE-NIANG Physiologie (Dakar)
Pr. Ag. R. DARBOUX Histologie-Embryologie (Bénin)
Pr. Ag. E. BASSENE Pharmacognosie (Dakar)
Pr. M. BADIANE Chimie Thérapeutique (Dakar)
Pr. B. FAYE Pharmacologie (Dakar)

O.M.S.

Dr Jean-Jacques BERJON Histologie-Embryologie (Creteil)
Dr Frédéric GALLEY Anatomie Pathologique (Lille)
Dr Moussa TRAORE Neurologie (Bamako)
Pr. Auguste KADIO Pathologies infectieuses et parasitaires (Abidjan)
Pr. Jean Marie KANGA Dermatologie (Abidjan)
Pr. Arthur N'GOLET Anatomie Pathologique (Brazzaville)

Mission Française de Coopération

Pr. Etienne FROGE Médecine Légale
Pr. AYRAUD Histologie-Embryologie
Pr. Henri MOURAY Biochimie (Tours)
Pr. Denis WOUESSI DJEWE Pharmacie Galénique (Grenoble / France)

Pr. M. BOIRON

Physiologie

Mission de l'Université Libre de Bruxelles
(ULB)

Pr. Marc VAN DAMME

Chimie Analytique-Biophysique

Pr. Viviane MOES

Galénique

DEDICACES

A TOUT LE PEUPLE DU BURKINA

Pour l'immense sacrifice consenti à ma formation.

A MON PERE

Malgré les difficultés, vous avez toujours accompli votre devoir d'éducateur dans l'honneur et la dignité. Les nobles principes que vous avez toujours enseignés à vos enfants guideront leur existence. Votre courage et votre sacrifice ont permis la réalisation de ce travail. Acceptez-le en signe de notre reconnaissance et de notre sincère amour filial.

A MA MERE (*in memorium*)

Maman, tu nous a quitté trop tôt, oui trop tôt. Mais je sais que de là où tu es, tu guides toujours nos pas.

Maman, repose en paix.

A TENIN SANOU ET AMINATA SIERE

Vous avez toujours été pour moi des mamans.

Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A MES GRANDS PARENTS

Merci pour vos multiples bénédictions.

A MES FRERES ET SOEURS

Rien ne peut se faire sans l'ambiance fraternelle dans laquelle nous vivons. Ce travail est le vôtre, il nous invite à rester toujours solidaire.

A MON GRAND FRERE BEN

Je dirais plutôt mon ami Ben. Par tes encouragements et la confiance que tu me fais, tu m'as toujours poussé à aller de l'avant.

Que l'amour et l'entente qui nous unissent à jamais se perpétuent.

A DA ROSE AXELLE CLEMENCE

Trouve ici l'expression de ma profonde affection.

Puissions nous toujours rester tournés vers le bonheur.

A AGATH BAH

Merci pour tes encouragements.

Que dieu bénisse ton foyer.

A MES COUSINS ET COUSINES

Ce travail est le vôtre.

A MES ONCLES ET TANTES

Merci pour votre soutien constant.

AUX FAMILLES BORO ET ZERBO

Vous avez toujours été des nôtres dans les douloureux moments comme dans les moments de joie.

Reconnaissance.

A LA FAMILLE TRAORE

Parce que l'amitié a un sens.

A EMILE NIESSOUGOU

Merci pour ton indéfectible soutien.

A MES AMIS: Ali, Balla, Habib, Hadeffi, Ibrahim, Mamadou, Nao, Papi, Sangaré, Sorgho.

Plus que jamais c'est le moment de nous unir d'avantage.

A NOTRE AMI ZONGO (*in memorium*)

Tu nous as certes quitté très tôt mais tu resteras toujours un des nôtres.

Puisse Dieu t'accorder sa paix éternelle.

A MES AMIS DE LA FACULTE: Charlemagne, Dao, Domingo, Fidèle, Germain, Modeste, Oumar.

A TOUS MES PROMOTIONNAIRES DE LA FACULTE

Pour les années que nous avons passées ensemble.

A MES AMIS PROMOTIONNAIRES DU SECONDAIRE: Dem, San, Seydou.

A ERNEST BENAÛ

Merci pour ton soutien et tes encouragements.

REMERCIEMENTS

AU Dr LAMIZANA ET AU Dr SIRIMA DU CNLP
pour votre appui bibliographique et vos multiples conseils.

AU PERSONNEL DU LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE DU CENTRE MURAZ en particulier au Dr Coulibaly, au Dr Tinto, au Major Bakary, à Mme Traoré et à Diabaté.
pour votre constante disponibilité.

AU PERSONNEL DU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE DU CHN/YO
pour vos encouragements.

AU PERSONNEL DU SERVICE DE BIOLOGIE DU CHN/YO en particulier à Diabaté et à Tamboura.

AU Dr THIOMBIANO DE LA PHARMACIE GOULMOU
pour votre appui bibliographique et vos encouragements.

AU Dr KABORE MARIE LOUISE
Pour votre gentillesse et votre générosité.

A MES CAMARADES EN ANNEE DE THESE AU CENTRE MURAZ
Aristide, Desiré, Idrissa, Pascal, Willy, Yago.
Pour votre esprit de solidarité.

A NOS MAITRES ET JUGES

A notre maître et président de jury
Monsieur le professeur Ludovic KAM

En acceptant de présider notre jury, vous nous faites un grand un honneur. Nous nous réjouissons de pouvoir bénéficier de votre expérience. Puisse notre travail être à la hauteur de votre attente.

Veillez accepter l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respect distingué.

A notre maître et directeur de thèse
Monsieur le professeur Robert Tinga GUIGUEMDE

C'est un immense honneur que vous nous avez accordé en acceptant d'assurer la direction de ce travail. Malgré vos multiples occupations, vous avez toujours su répondre à nos sollicitations. Que vous ayez accepté de le couvrir de votre autorité, nous le devons plus à votre bienveillance qu'à notre mérite.

Veillez bien au-delà de nos insuffisances et de nos lacunes, considérer ce modeste travail comme un hommage, faible à notre avis, à votre science et à vos qualités humaines. Soyez assurés de notre profonde gratitude.

A notre maître et juge
Le Docteur Abdoulaye TRAORE

Nous avons admiré tout au long de notre formation votre dévouement pédagogique.

En acceptant de juger ce modeste travail, vous nous faites un honneur.

Merci pour l'enseignement dont vous nous avez fait bénéficié en santé publique.

A notre maître et juge
Le docteur Rigobert THIOMBIANO

Vous nous faites l'honneur en acceptant de siéger dans le jury de notre thèse.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos enseignements. Qu'il nous soit permis de vous remercier pour votre sympathie et votre disponibilité.

« La Faculté des Sciences et de la Santé a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation »

Evolution of drug resistant malaria in Burkina Faso from 1992 to 1998

summary

To understand the evolution of drug resistance forms of malaria in Burkina Faso, we analyzed the results of a serie of passive and active surveys conducted in Burkina Faso from 1992 to 1998.

The proportion of in vivo chloroquine resistance was variable according to differents localities, excepted Ouagadougou, where we observed evolution increased from 1992 (8.5%) to 1994 (20%) and Fada with a peak of 54.9% in 1997.

Clinically, we observed a good response, because therapeutic failure rates <30%.

In vitro response showed that the level of resistance to chloroquine remained stable from 1992 to 1994 and decreased between 1995 at 1997. The rates were situated between 22.4% and 24.3%.

With other antimalarials (sulfadoxine-pyrimethamine and halofantrine) the parasitological and clinical resistance was low and stable.

The first case of in vivo resistance to quinine (0.9%) was reported in 1995. We noted also a good response to amodiaquine with clinical and parasitological response of respectively 4.3% and 2.2% in 1997.

Quinine, mefloquine, halofantrine presented a same evolution in vitro with a stability from 1992 to 1994, which decreased from 1995 to 1997. The rates were situated between 0 and 7.9%.

Polychimioresistance analysis showed multiresistance cases with 4,3 and 2 drugs. The peak was observed with halofantrine and mefloquine (7.6%).

Our study shows that the present therapeutic guidelines which are used in Burkina Faso must be maintained.

Key words: *Plasmodium falciparum*-Drug resistance-in vivo/in vitro-Evolution-Burkina-Faso.

SOMMAIRE

I – INTRODUCTION.....	1
II – ENONCE DU PROBLEME.....	4
III – GENERALITES.....	7
1. Traitement du Paludisme.....	8
1.1. Classification des Médicaments.....	8
1.2. Monographie des antimalariques étudiés.....	9
1.3. Espoir vaccinal.....	12
1.4. Traitement.....	12
2. La Chimiorésistance.....	14
2.1. Définition.....	14
2.2. Facteurs favorisant l'émergence et la diffusion de la chimiorésistance.....	14
2.3. Mécanisme d'action des antimalariques.....	15
2.4. Mécanisme de résistance aux antimalariques.....	20
2.5. Génétique de la chimiorésistance.....	22
2.6. Les multirésistances.....	24
2.7. Méthode d'évaluation de la chimiorésistance.....	25
IV - OBJECTIFS.....	33
1. Objectif Général.....	34
2. Objectifs Spécifiques.....	34
V- METHODOLOGIE.....	35
1. Cadre d'étude.....	36
2. Population d'étude.....	37
3. Période d'étude.....	37
4. Méthode d'étude.....	37
4.1. Surveillance active.....	38
4.1.1. Les sujets asymptomatiques.....	38
4.1.2. Les sujets symptomatiques.....	42
4.2. Surveillance passive.....	45
VI - RESULTATS.....	51
A. Tests de chimiosensibilité à la Chloroquine de 1992 – 1998.....	52
B. Tests de chimiosensibilité à la S/PY de 1992 – 1998.....	65
C. Tests de chimiosensibilité à l'Halofantrine de 1992 – 1998.....	69
D. Tests de chimiosensibilité à la Quinine de 1992 – 1998.....	72
E. Tests de chimiosensibilité à la Mefloquine de 1992 – 1998.....	74
F. Tests de chimiosensibilité à l'Amodiaquine de 1992 – 1998.....	77
G. La Polychimiorésistance.....	78

VII - DISCUSSIONS	82
1. De la méthodologie.....	83
2. De la surveillance active.....	83
3. De la surveillance Passive.....	88
4. De la tolérance des antipaludiques.....	91
5. De la discordance des tests couplés.....	92
6. De la polychimiorésistance.....	92
7. De la proposition d'un schéma thérapeutique.....	93
VIII – CONCLUSION.....	95
IX – RECOMMANDATIONS.....	98
X – REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	100

LISTES DES SIGLES ET ABREVIATIONS.

B: Bama

CI50: Concentration Inhibant 50% des souches.

CI90: Concentration Inhibant 90% des souches.

CMI: Concentration Minimale Inhibitrice.

CNLP: Centre National de Lutte contre le Paludisme.

CQ-R: Chloroquino-Résistant.

CRCP: Centre de Référence de la Chimiorésistance du Paludisme.

D: Darsalamy

DP: Densité Parasitaire.

FPP: Ferriprotoporphyrine.

I: Intermédiaire.

J0, J1, J3...: premier jour, deuxième jour, troisième jour ...

K: Kotédougou

L: Léna

LDH: Lactate Déshydrogenase.

MDR: Multidrug Resistant.

MIC: Microtest Isotopique Complet.

MIS: Microtest Isotopique Simplifié.

MO: Microtest Optique.

OCCGE: Organisation de Coordination et de Coopération pour la Lutte Contre les
Grandes Endémies.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

P: *Plasmodium*

PNLP: Programme National de Lutte contre le Paludisme.

R: Résistance.

S: Sensible.

S/PY: sulfadoxine-pyriméthamine.

SMIC: Semi-microtest Isotopique Complet.

SMO: Semi-microtest Optique.

T: Toussiana

V: Vallée du Kou

VVR/VTS: in vivo résistant/in vitro sensible.

VVS/VTR: in vivo sensible/in vitro résistant.

Y: Yéguérésso

LISTES DES TABLEAUX

Tableau I : Résultats des tests de chimiosensibilité in vivo à la chloroquine chez les sujets asymptomatiques au cours de la surveillance active de 1992-1994.

Tableau II : Répartition des cas de chloroquino-résistance en fonction des types de résistance au cours de la surveillance active chez les sujets asymptomatiques de 1992-1994.

Tableau III : Résultats des tests de chimiosensibilité in vitro à la chloroquine chez les sujets asymptomatiques au cours de la surveillance active de 1992-1994.

Tableau IV : Résultats des tests de chimiosensibilité in vivo à la chloroquine chez les sujets symptomatiques au cours de la surveillance active de 1992-1996.

Tableau V : Répartition des cas de chloroquino-résistance en fonction des types de résistance chez les sujets symptomatiques au cours de la surveillance active de 1992-1996.

Tableau VI : Résultats parasitologiques des tests de chimiosensibilité in vivo à la chloroquine avec l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours au cours de la surveillance active en 1997 et 1998.

Tableau VII : Résultats cliniques des tests de chimiosensibilité in vivo à la chloroquine avec l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours au cours de la surveillance active en 1997 et 1998.

Tableau VIII : Résultats des tests de chimiosensibilité in vivo à la chloroquine au cours de la surveillance passive de 1992-1996.

Tableau IX : Résultats parasitologiques des tests de chimiosensibilité in vivo à la chloroquine avec l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours au cours de la surveillance passive en 1997 et 1998.

Tableau X : Résultats cliniques des tests de chimiosensibilité in vivo à la chloroquine avec l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours au cours de la surveillance passive en 1997 et 1998.

Tableau XI : Résultats des tests de chimiosensibilité in vitro à la chloroquine au cours de la surveillance passive de 1992-1997.

Tableau XII : Résultats des tests de chimiosensibilité in vivo à la sulfadoxine-pyriméthamine chez les sujets asymptomatiques au cours de la surveillance active de 1992-1994.

Tableau XIII : Résultats parasitologiques des tests de chimiosensibilité in vivo à la sulfadoxine-pyriméthamine avec l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours au cours de la surveillance passive en 1997 et 1998.

Tableau XIV : Résultats cliniques des tests de chimiosensibilité in vivo à la sulfadoxine-pyriméthamine avec l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours au cours de la surveillance passive en 1997 et 1998.

Tableau XV : Résultats des tests de chimiosensibilité in vitro à l'halofantrine au cours de la surveillance passive de 1992-1997.

Tableau XVI : Résultats des tests de chimiosensibilité in vitro à la quinine chez les sujets asymptomatiques au cours de la surveillance active de 1992-1994.

Tableau XVII: Résultats des tests de chimiosensibilité in vitro à la quinine au cours de la surveillance passive de 1992-1997.

Tableau XVIII : Résultats des tests de chimiosensibilité in vitro à la méfloquine chez les sujets asymptomatiques au cours de la surveillance active de 1992-1994.

Tableau XIX : Résultats des tests de chimiosensibilité in vitro à la méfloquine au cours de la surveillance passive de 1992-1997.

Tableau XX : Résultats des études de multirésistance à 3 et 4 antimalariques testés de 1992-1997.

Tableau XXI : Résultats de l'analyse des multirésistances des souches testées à la fois par deux antimalariques de 1992-1997.

Tableau XXII : Corrélation entre les CI50 des antimalariques testés sur les souches plasmodiales de Bobo Dsso (MIC 1997).

I. INTRODUCTION

A l'approche du troisième millénaire le paludisme découvert depuis le II^e siècle avant J.C. reste toujours une préoccupation mondiale.

C' est une érythrocytopathie hémolysante et fébrile due au développement et à la multiplication dans l'organisme (les hépatocytes puis les hématies) d'une des quatre espèces plasmodiales inféodées à l'homme: il s'agit de *Plasmodium ovale*, de *Plasmodium malariae* et de *Plasmodium vivax* et de *Plasmodium falciparum*. Ce dernier reconnu et décrit par Laveran il y a 100 ans, est l'espèce la plus pathogène, responsable de l'accès pernicleux, forme grave et parfois mortelle du paludisme. Ces espèces sont transmises à l'homme par la piqûre d'un moustique du genre anophèle (femelle).

Les stratégies de lutte contre le paludisme ont subi une évolution considérable en fonction des nouvelles connaissances sur la maladie. Pour la protection, la découverte d'insecticides à effets rémanents tel le D.D.T. a suscité de grands espoirs. L'éradication du paludisme alors paraissait possible et la 8^e Assemblée Générale de l'O.M.S. recommandait en 1955 une campagne d'éradication (73). Ce programme ambitieux était basé sur la lutte anti-vectorielle par l'utilisation d'insecticides de contact.

Quant au traitement curatif il a évolué des traitements traditionnels par l'utilisation des écorces des plantes comme le Quinquina (infusion et poudre) à l'utilisation des médicaments modernes et synthétiques de plus en plus efficaces. Nous pouvons citer par exemple: la quinine (alcaloïde naturel extrait du quinquina) pour le traitement des accès graves, la chloroquine, et la sulfadoxine-pyriméthamine pour le traitement des accès simples. Ces trois antimalariques sont recommandés au Burkina par le P.N.L.P. (Programme National de Lutte contre le Paludisme).

D'autres antimalariques sont commercialisés au Burkina: il s'agit de l'halofantrine, de la méfloquine, de l'association sulfadoxine-pyriméthamine-méfloquine, du proguanil, du cycloproguanil, de la pyriméthamine et des dérivés du quinghaosu (l'arthémeter, l'arthémisine).

Cependant depuis les années 1960 l'O.M.S. a constaté l'échec des tentatives d'éradication de la maladie par l'usage d'insecticides. Dès lors elle a préconisé des stratégies dans le but de contrôler la mortalité et la morbidité de la maladie plutôt que de vouloir l'éradiquer.

Ce nouveau programme utilise comme arme, la chimioprophylaxie des groupes cibles et la chimiothérapie systématique des accès fébriles, associées à l'usage des supports imprégnés d'insecticides pyréthrénoïdes.

L'espoir a été fondé sur l'utilisation des amino-4-quinoléines, particulièrement la chloroquine, l'antimalarique idéal, peu cher, efficace et dénué de toxicité (74).

L'utilisation à base communautaire de cette molécule dans la prévention et la prise en charge systématique des cas de fièvre fait courir un risque de la diminution de sensibilité des souches de *P. falciparum* et l'émergence de mutants résistants.

En effet cette chimiorésistance à la chloroquine est apparue depuis les années 1960 en Colombie. De nos jours le problème de la chloroquino-résistance se complique encore par l'émergence de la chimiorésistance aux autres composés antipaludiques due, d'une part, aux résistances croisées aux molécules apparentées (amino-4-quinoléines, amino-alcools) et d'autre part, à la pression médicamenteuse en particulier dans le cas des antimétabolites. Face à la chimiorésistance de *P. falciparum* qui ne cesse de s'étendre, on ne dispose que de peu de composés antimalariques actuellement utilisables en thérapeutique. D'où la nécessité de mener des études de suivi et d'évaluation afin d'adapter les schémas thérapeutiques par rapport à la situation qui prévaut. Au Burkina-Faso des études de suivi et d'évaluation sont menées annuellement par le Centre de Référence de la Chimiorésistance du Paludisme (C.R.C.P.) et par le Centre National de Lutte contre le Paludisme (C.N.L.P.).

Nous voulons par ce travail contribuer à la connaissance de l'évolution de cette chimiorésistance de *P. falciparum* aux différents antimalariques utilisés au Burkina par l'analyse des études effectuées de 1992 à 1998.

II. ENONCE DU PROBLEME

Le paludisme est un problème de santé publique et constitue de nos jours une préoccupation mondiale et reste la première endémie avec une estimation de l'O.M.S. (1994) à plus de 300-500 millions de cas par an, dont 1.5-2.7 millions meurent chaque année (75).

Au Burkina Faso l'espèce *Plasmodium falciparum* est la plus prédominante, une transmission continue toute l'année, avec une recrudescence pendant la saison pluvieuse et en fin d'hivernage, une forte prévalence étant observée en zone sud-ouest. Les chiffres de mortalité et de morbidité sont imprécis bien que la dernière soit estimée à 500.000 cas par an (61,62).

De nombreuses stratégies de lutte antipaludique ont été mises en place par l'O.M.S allant de la lutte anti-vectorielle à la chimioprophylaxie et à la chimiothérapie qui ont suscité de grands espoirs. De nos jours cette chimiothérapie est mise à rude épreuve avec l'existence d'une résistance du *Plasmodium falciparum* (espèce très répandue en Afrique tropicale) (3) aux antimalariques utilisés. En effet, elle est apparue avec la chloroquine en 1957 à la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge et en Colombie (81). La résistance s'est ensuite étendue dans toutes les directions de l'Asie du Sud et de l'Amérique du sud.

A la fin des années 1970, la chloroquino-résistance a été notifiée en Afrique de l'Est et depuis lors, la résistance s'est propagée d'Est en Ouest à travers le continent (97). C'est en prévision de l'extension et l'amplification en Afrique de l'Ouest de cette chimiorésistance qu'une surveillance a débuté depuis 1982 sous l'égide de l'O.C.C.G.E. Depuis de nombreuses études ont été menées dont une analyse sur la situation de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* au Burkina Faso de 1982 à 1991 qui faisait ressortir une chloroquino-résistance in vivo et in vitro certaine avec un pic en 1990 respectivement de 15,5% et 41% (1).

Depuis 1991 cette surveillance s'est poursuivie avec différentes études menées par l'O.C.C.G.E. et le C.N.L.P. La chloroquino-resistance étant un phénomène dynamique, il est nécessaire de considérer son évolution dans le temps et dans l'espace. Seules une description et une compréhension de l'évolution du phénomène de la chimiorésistance peuvent permettre d'évaluer l'impact des mesures prises pour la contrôler.

Les conséquences de la chimiorésistance portent sur la prophylaxie et le traitement, aussi bien individuel que collectif, et intéressent aussi bien le clinicien que le responsable de la santé publique, d'où la nécessité de préciser l'ampleur et l'évolution de la résistance par des tests in vivo et in vitro de chimiosensibilité.

Notre étude s'avère donc nécessaire afin de constituer un recul suffisant pour une meilleure analyse de sa tendance évolutive. Elle nous permettra éventuellement de donner des directives dans les schémas thérapeutiques aux professionnels de la santé.

III. GENERALITES

1. TRAITEMENT DU PALUDISME.

1.1. Classification des médicaments.

Cette classification est faite en fonction de quatre(4) critères:

- 1) le point d'impact,
- 2) l'origine du principe d'actif,
- 3) la caractéristique de l'action,
- 4) la famille chimique.

Tableau I: Classification des molécules antimalariques.

Point d'impact	Caractéristique de l'action	Origine du principe actif	Famille chimique du principe actif	Produits		
				DCI	spécialités	
Schizontocides	Action rapide	Naturelle	Alcaloïdes du quinquina	quinquina	Quinine* Quinoforme* Quinimax*	
			Sesquiterpène	quinaosou (artémisine)	Arsumax* Paluther*	
		Synthétiques	Amino-4-quinoléines	chloroquine	Nivaquine* Résochine* Aralen* Avlochor*	
					amodiaquine	Flavoquine* Camoquin*
				Amino-aryl alcools	méfloquine	Lariam* Méphaquin*
					halofantrine	Halfan*
	Action lente		Antifoliques	sulfone	Disulone* (dapsone)	
				sulfamide	Fanasil*	
			Antifoliniques	proguanil	Paludrine*	
	pyriméthamine	Malocide* Daraprim*				
	Associations	sulfadoxine-pyriméthamine	Fansidar*			
			sulfadoxine/pyriméthamine/méfloquine	Fansimef*		
		dapsone/pyriméthamine	Maloprim*			
Gamétocides		Amino-8-quinoléine	primaquine	Primaquine*		

DCI: Dénomination Commune Internationale.

1.2. Monographie des antimalariques étudiés.

1) La chloroquine.

Administrée per os, la chloroquine est bien absorbée, et pénètre activement dans les hématies. L'efficacité de la chloroquine est remise en cause ces dernières années par la progression du nombre de souches de *P. falciparum* résistantes. Sur les souches sensibles, l'efficacité sur les schizontes sanguins de toutes les espèces est excellente avec des clairances de la fièvre et de la parasitémie de 2-3 jours. La chloroquine n'a pas d'action sur les sporozoïtes, les formes intra-hépatiques. Son action sur les gamétocytes est faible ou nulle.

Elle est habituellement bien tolérée. On observe par ailleurs des nausées, des sensations de gêne abdominale et de troubles transitoires de l'accommodation visuelle aux doses curatives. On observe également des prurits chez les sujets mélanodermes en Afrique. Elle reste le médicament de première intention pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* dans la plupart des pays d'Afrique.

2) L'amodiaquine.

Utilisée per os elle est bien absorbée. L'amodiaquine est efficace contre les souches chloroquino-sensibles. Son activité est supérieure à celle de la chloroquine (8). Aujourd'hui avec l'extension de la résistance à la chloroquine et l'accroissement du niveau de cette résistance, l'amodiaquine ne peut plus être considérée comme un médicament de recours à la place de la chloroquine dans une zone de haute chloroquino-résistance. En effet il semble établi que la résistance croisée existe entre ces deux amino-4-quinoléines d'au moins in vitro (2). Depuis 1990 l'O.M.S ne préconise plus l'utilisation de l'amodiaquine pour la prophylaxie.

3) La quinine.

Elle est présentée sous forme de comprimé et en forme injectable. Par voie orale la quinine est rapidement et presque complètement (97%) absorbée. C'est un schizontocide sanguin hautement actif sur toutes les espèces plasmodiales. Elle a une faible action sur les gamétocytes immatures sauf dans le cas de *P. falciparum*, mais n'a aucune activité sur les formes intra-hépatiques. La quinine est un antipaludique de recours contre les souches chloroquino-résistantes de *P. falciparum* et le médicament de choix pour le traitement d'un accès grave ou pernicieux.

Elle est relativement tolérée, mais elle entraîne couramment des bourdonnements d'oreille, des vertiges, des tremblements, et des nausées. Elle peut provoquer également en injection une nécrose suppurative, une algodystrophie sciatique, et des indurations fibreuses.

4) La méfloquine.

C'est un aryl-amino-alcool, plus précisément une 4-quinoléine-methanol présentée sous forme de comprimé; elle est très bien absorbée. La méfloquine est active sur les schizontes érythrocytaires des 4 espèces plasmodiales mais n'a aucune activité sur les formes intra-hépatiques ni, semble t'il sur les gamétocytes.

La méfloquine est hautement efficace pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* chloroquino-résistant.

L'emploi de la méfloquine est réservé au traitement ou à la chimioprophylaxie à court terme du paludisme chloroquino-et/ou multirésistant. Comme effets secondaires on a des troubles gastro-intestinaux, neuropsychiatriques et des vertiges.

5) L'halofantrine.

Présentée sous forme de comprimé et de suspension buvable, son absorption est rapide mais limitée; l'halofantrine est active uniquement sur les schizontes sanguins de *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*. L'halofantrine est très active in vitro contre les souches multirésistantes de *P. falciparum*. Son activité est supérieure à celle de la méfloquine. Par ailleurs une diminution de sensibilité à l'halofantrine a été observée in vitro sur des isolats de *P. falciparum* provenant de cas d'échec thérapeutique à la méfloquine (95).

Comme effets secondaires, on a des douleurs abdominales, des diarrhées modérées et transitoires.

Afin de retarder le plus possible l'apparition et l'extension de la résistance à ces amino-alcools, il serait souhaitable que la disponibilité sur le marché de la méfloquine et de l'halofantrine soit strictement contrôlée dans les zones endémiques par les gouvernements et les industries pharmaceutiques concernées.

6) La sulfadoxine-pyriméthamine.

L'association sulfadoxine-pyriméthamine est caractérisée par une synergie liée à leurs actions séquentielles sur la même voie métabolique des parasites et par l'efficacité contre les souches résistantes à chacun de ses composants. L'avantage de ce composé, c'est son efficacité contre la plupart des souches chloroquino-résistantes en Afrique, en une prise unique, ou en une injection intra-musculaire unique.

On a des effets secondaires sévères liés à la prise multiple de sulfadoxine, la pyriméthamine étant peu toxique. Pour cette raison, le Fansidar* n'est plus préconisé pour la chimioprophylaxie mais peut être employé pour le traitement d'un accès palustre en Afrique.

1.3. *Espoir vaccinal.*

L'apparition de la résistance des anophèles aux insecticides puis de la résistance aux antipaludiques ont amoindri l'efficacité des moyens actuels de lutte contre le paludisme et cette endémie continue d'être la première des endémies mondiales.

Face à cette situation préoccupante, les alternatives ne sont pas nombreuses et les recherches se multiplient pour trouver des solutions. Par la recherche, la mise au point d'un vaccin efficace représente un atout fort utile et se situe au premier rang. L'orientation des recherches dans cette optique a permis de mettre au point le premier vaccin (NANP)₃-TT (R040-2361) testé au Burkina qui a donné une bonne réponse immunogène. Mais ce vaccin a montré ces limites d'où la nécessité de poursuivre l'amélioration du pouvoir immunogène de ce vaccin en vue d'une protection efficace (43).

On a également le vaccin Spf66 du Dr M. Patarrayo qui a montré ces limites.

Tout ceci montre que le voyage vers le vaccin idéal contre le paludisme à *P. falciparum* est loin être achevé. La recherche continue afin d'améliorer l'outil immunologique.

1.4. *Traitement.*

1.4.1. Traitement de l'accès simple.

Il repose essentiellement sur les amino-4-quinoleines, surtout la chloroquine qui malgré l'apparition de souches plasmodiales résistantes demeure le médicament de première intention dans la plupart des programmes nationaux en Afrique de l'ouest, puisqu'elle garde encore une bonne activité sur les souches plasmodiales (4, 6, 7).

Le schéma thérapeutique est le suivant:

- première intention: chloroquine 25mg/kg répartis sur 3 jours;
(en cas d'allergie à la chloroquine on utilise l'amodiaquine: 25mg/kg sur 3jours)
- deuxième intention: sulfadoxine/pyriméthamine: 1 comprimé/20kg de poids corporel avec un maximum de 3 comprimés en une prise unique;
- troisième intention: quinine 8mg/kg toutes les 8 heures pendant 5-7 jours.

1.4.2. Traitement du paludisme grave.

a) Traitement du neuropaludisme.

C'est l'indication de la quinine en perfusion intraveineuse lente à la posologie de 20 mg/kg et par jour, en raison de 10 mg/kg dans 250ml de sérum glucosé isotonique à passer en 4 heures, jusqu'à ce que l'état du malade permette le relais par voie orale. Ce traitement commence en général par l'administration d'une dose de charge au patient à raison de 20 mg/kg de poids corporel, en perfusion dans 250 ml de soluté glucosé à 5%.

En fonction de l'état du malade un traitement symptomatique sera associé (vasodilatateur cérébral, antipyrétique, anticonvulsivant, antianémique, etc).

b) Traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Pour le traitement de cette maladie, on utilise uniquement les amino-4-quinoléines. Elle a comme contre-indication la quinine.

2. LA CHIMIORESISTANCE.

2.1. Définition.

La pharmaco-résistance se définit comme: « L'aptitude d'une souche de parasites du paludisme à survivre ou à se reproduire, malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées mais comprises dans la limite de la tolérance du sujet ». (O.M.S. 1965).

2.2. Facteurs favorisant l'émergence et la diffusion de la chimiorésistance.

2.2.1. La pression médicamenteuse.

Sous forte consommation d'antipaludiques les souches les plus sensibles sont éliminées au profit des souches les plus résistantes. Aussi la chimiorésistance s'est d'abord manifestée dans les régions où la prophylaxie de masse a été appliquée; mais la sélection des souches est plus le fait des traitements à visée curative avec posologie insuffisante et réitérée (14). Tel est le cas des automédications en Afrique (11,14), du fait de la méconnaissance de la posologie et de l'existence des présentations sous dosées de fabrication illicite.

2.2.2. Immunité de la population.

L'immunité (cellulaire ou humorale) agit de même manière sur les plasmodiums qu'ils soient sensibles ou résistants à un médicament. Dans une zone d'endémie palustre ou dans une zone de transmission continue, le degré de l'immunité de la population est élevé et les mutants résistants qui échappent aux effets du médicament sont détruits par les facteurs de l'immunité.

Dans une population où l'immunité est insuffisante (expatriés, enfants, déficients immunitaires), les mutants résistants peuvent se multiplier et provoquer des manifestations cliniques. Ce groupe de sujets permet donc la diffusion des mutants résistants s'ils font la chimioprophylaxie de masse.

2.2.3. Les voyages.

Un voyageur non immun peut apporter des gamétocytes de mutants résistants d'une zone de chimiorésistance dans une zone encore indemne de cette situation. Cet état de fait peut entraîner la dissémination et le développement des souches résistantes.

2.2.4. Rôle de l'anophèle dans la diffusion de la résistance.(15)

Il intervient de cinq manières:

- intensité de la transmission,
- la durée de la transmission,
- l'avantage sélectif des souches chloroquino-résistantes chez le vecteur,
- la compatibilité vecteur-parasite,
- la recombinaison chez les vecteurs.

En Asie du Sud-Est, on a établi une relation directe entre la diffusion des souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine et l'existence de *Balabalensis* anthropo-exophile.

2.3. Mécanisme d'action des antimalariques.

Les mécanismes d'action varient suivant que l'antimalarique est un schizontocide sélectif ou qu'il est un antimétabolite.

2.3.1. Les schizontocides sélectifs.

Ils ont pour particularité de se concentrer fortement dans les hématies parasitées. L'affinité des plasmodies pour des schizontocides sanguins contribue à leur action lytique (18). Cette affinité s'exprimerait suivant 2 types de mécanisme qui pourraient s'effectuer simultanément ou séparément. Ce sont:

- la fixation du schizontocide à un récepteur,
- la migration du schizontocide suivant un gradient de pH.

2.3.1.1. Fixation sur un récepteur.

Les récepteurs situés au niveau des parasites sont:

- la férriprotoporphirine IX,
- les phospholipides membranaires.

a) La férriprotoporphirine IX. (F.P.P.IX).

La F.P.P. (hématine), produit lytique mais éphémère de la décomposition de l'hémoglobine à l'intérieur de la vacuole du parasite est un hème oxydé qui se lie normalement à la <<protéine liant l'hème>> produite par le parasite pour former le pigment malarique (hémozoïne), produit non toxique (34).

Fitch et Warhurst ont identifié la F.P.P. comme étant un récepteur à forte affinité pour la chloroquine, la quinine, et la méfloquine en analysant l'affinité et la spécificité de l'interaction (19, 94).

En présence de chloroquine, il y aurait une compétition entre l'antipaludique et la <<protéine liant l'hème>> pour la F.P.P. (34). La chloroquine se lie facilement avec une haute affinité à la F.P.P. pour produire un complexe lytique, probablement par peroxydation lipidique. Ce complexe entraîne une perméabilité anormale, notamment la perte massive du potassium intracellulaire du parasite et des érythrocytes parasités (20) d'où la destruction du parasite.

La quinine et la méfloquine se fixent également à la F.P.P.IX.

Il faut noter que la chloroquine seule, sans formation de complexe avec F.P.P., n'est pas lytique (35).

Ce mécanisme est observé in vitro, son aspect moléculaire est encore mal connu, expliquant ainsi des controverses à ce sujet.

Plusieurs variantes de cette hypothèse ont vu le jour:

-L'inhibition des protéases (91).

D'après cette variante la chloroquine se concentre dans la vacuole digestive du parasite, soit par la formation directe du complexe avec la F.P.P., soit par le gradient de pH., suivi par la formation du complexe.

La formation du complexe empêche la séquestration de F.P.P. dans le pigment malarique. La F.P.P. à l'état libre et le complexe F.P.P-chloroquine inhibent directement la protéase acide, en particulier la protéase S, qui se trouve dans la dégradation de l'hémoglobine. Cette variante est basée sur des expériences in vitro, on ne sait pas si la même inactivation des enzymes se produit in vivo. On ignore également si les différentes souches de *P. falciparum* possèdent les mêmes enzymes avec des activités comparables.

-Inhibition de la synthèse protéique hème-dépendante.

La synthèse protéique du parasite serait dépendante de l'hème (89), en présence de chloroquine la synthèse protéique hème-dépendante est inhibée.

-Hème polymérase.

D'après Slater et collaborateurs, l'hémozoïne est un polymère insoluble de l'hème (F.P.P.IX) (87).

La polymérisation de l'hème serait catalysée par l'enzyme hème polymérase.

Dans le cadre de cette hypothèse, deux(2) mécanismes d'action sont possibles:

- ◆ la chloroquine inhibe l'enzyme et bloque l'approvisionnement des acides aminés, et les parasites seront inhibés,
- ◆ l'inhibition de l'enzyme entraîne l'accumulation de son substrat, la F.P.P.IX., qui, à elle seule, est toxique pour les membranes parasitaires et peut se complexer à la chloroquine, augmentant ainsi l'effet toxique sur les parasites.

b) Les phospholipides membranaires.

Certaines observations indiquent qu'il est possible que les membranes érythrocytaires et parasitaires soient les cibles des schizontocides sanguins (57).

L'évidence expérimentale la plus convaincante est fournie par la méfloquine qui se lie aux phospholipides membraneuses avec une haute affinité contrairement à la chloroquine. Ce qui implique l'existence d'un double mode d'action de la méfloquine: liaison à la F.P.P. et aux phospholipides membraneuses expliquant l'efficacité supérieure de la méfloquine contre les plasmodies chloroquino-résistantes (92).

2.3.1.2. Gradient de pH.

Il est basé sur l'hypothèse de Krogstad.

Les hématies parasitées possèdent trois (3) compartiments séparés par des membranes dont les propriétés hydrophobes les rendent perméables aux formes neutres des molécules et imperméables aux formes chargées. Dans le cas des di-bases, la membrane est perméable aux formes monoprotonées. Krogstad propose une double hypothèse fondée sur les effets de bases faibles comme les amino-4-quinoléines et les amino-alcools et sur les <<effets non base faible>>.

Selon la première partie de cette hypothèse (52), l'accumulation des antipaludiques dans la vacuole s'effectue grâce à leurs propriétés de base faible. Les amino-4-quinoléines et les amino-alcools agissent sur le parasite en augmentant le pH. à l'intérieur de la vacuole et inhibent les fonctions normales de cet organelle. Cette première partie présente des lacunes parce qu'en fait les amino-4-quinoléines et les amino-alcools augmentent le pH. vacuolaire de *P. falciparum* chloroquino-sensible à un taux 100 à 1000fois moindre que prévu par ce modèle (85). Ceci implique qu'un autre mécanisme soit mis en jeu d'où le deuxième mécanisme: <<l'effet non base faible>> (85). Il s'agit d'un mécanisme de concentration des schizontocides sanguins dans les vacuoles des plasmodies. Le mécanisme en cause pourrait être un transporteur situé dans la membrane érythrocytaire, les membranes parasitaires et/ou la membrane vacuolaire. Il pourrait s'agir d'un récepteur à haute affinité pour les amino-4-quinoléines et les amino-alcools, localisé dans la vacuole. Le récepteur pourrait être la F.P.P.

2.3.2. Les anti-métabolites: les antifoliques et les antifoliniques.

Il est généralement admis que les antifoliques (sulfamides et sulfones) et les antifoliniques (diaminopyrimidines, biguanides) agissent sur la voie de biosynthèse de l'acide folique de façon similaire chez les plasmodiums et chez les bactéries (85).

Les sulfamides et les sulfones sont des analogues de l'acide para-aminobenzoïque (P.A.B.A) et sont donc en concurrence avec lui vis à vis de la synthétase de l'acide dihydrofolique (dihydroptéroate synthétase) dans la première étape de synthèse de l'acide folique.

Les antifoliques (pyriméthamine, proguanil, dihydrotriazine diaminoquinazoline) inhibent la réductase de l'acide dihydrofolique (D.H.F.R.) (32), l'enzyme de la deuxième étape de la synthèse.

Les deux sous famille d'antimétabolites associées agissent séquentiellement sur la voie métabolique du parasite. Ces associations permettraient ainsi de retarder l'émergence de la chimiorésistance (80).

2.4. Mécanisme de résistance aux antipaludiques.

Si l'efficacité sélective des amino-quinoléines et des amino-alcools est due à la concentration très élevée atteinte dans les érythrocytes parasités par rapport aux érythrocytes non parasités, la résistance aux antipaludiques est étroitement liée à la diminution de leur accumulation à l'intérieur des érythrocytes parasités par des plasmodies résistantes (33).

Différentes hypothèses sont proposées:

-Hypothèse de la F.P.P.IX.

Selon cette hypothèse cette résistance est due:

- ◆ à une diminution de la quantité de la F.P.P.IX ou encore à l'augmentation de la quantité ou de l'affinité de la protéine liant l'hème et l'accélération de la séquestration de la F.P.P.IX. (34),
- ◆ à une augmentation de l'activité des protéases: les souches chloroquino-résistantes auront une activité protéolytique très élevée, entraînant une digestion complète de l'hémoglobine et absence d'hémozoine (59).

-Hypothèse du gradient de pH.

Selon cette hypothèse la résistance est due:

- ◆ à une diminution de l'effet non base faible (53);
- ◆ à la présence de la perméase dans la membrane vacuolaire;
- ◆ à la modification des phospholipides qui influe sur les interactions phospholipides membranaires-schizontocides et la perméabilité membranaire aux bases protonées, permettant une fuite des schizontocides en dehors du parasite;
- ◆ à une augmentation du pH. vacuolaire: ce pH. est moins acide chez *P. falciparum*. chloroquino-résistant (38). Plus le pH. vacuolaire est élevé plus le taux de chloroquine non protoné est élevé, qui diffuse librement vers l'extérieur.

-Hypothèse du métabolisme accru des schizontocides.

Dans cette hypothèse avancée par Salganik (84), la résistance attribuée à la sélection des mutants ayant une capacité de métabolisation des composés antipaludiques élevée. Par analogie à la résistance des bactéries à la pénicilline, cet auteur constate qu'une souche chloroquino-résistante de *P. berghei* possède une quantité d'enzymes associée à la dégradation de la chloroquine supérieure à celle d'une souche chloroquino-sensible.

-Hypothèse de l'efflux.

Ce mécanisme proposé par Krogstad n'est pas lié aux précédents modes d'action supposés des antipaludiques et les réfute. Il s'agit de l'efflux de la chloroquine (51). C'est sur le mouvement dans les deux sens: influx et efflux de la chloroquine marquée à travers la membrane des souches sensibles et résistantes de *P. falciparum* que se base l'explication de la résistance.

En effet, après l'influx de la chloroquine marquée dans les quatre premières minutes par une vitesse initiale d'accumulation sensiblement identique de la chloroquine pour les deux souches, les minutes qui suivent sont marquées par un état d'équilibre de l'accumulation qui est plus significatif chez les souches sensibles. Ensuite se déroule un efflux avec une sortie plus rapide de la chloroquine marquée chez les souches de *P. falciparum* résistantes ($T_{1/2}=2.2\text{mn}$) que chez les souches de *P. falciparum* sensibles ($T_{1/2}=85\text{mn}$), ce qui permet d'expliquer la différence de taux de la chloroquine à l'équilibre dans les deux souches.

2.5. Génétique de la chimiorésistance.

Il semble que la résistance aux antipaludiques soit génétiquement codée bien que son gène n'ait pas encore été isolé de façon précise chez *P. Falciparum*. Il ressort des travaux effectués sur des plasmodiums de rongeurs résistants aux sulfamides, à la pyriméthamine et à la chloroquine que la résistance se transmet selon le mode mendélien.

2.5.1. Génétique de la résistance aux antifolates.

Le caractère sensible du parasite aux antifolates est gouverné par le gène dihydrofolate réductase-thymidilate synthétase (D.H.F.R-T.S) (99). Ces études démontrent qu'il n'existe qu'une seule copie du gène localisé sur le chromosome 4 et transmise d'une manière mendélienne chez tous les isolats résistants à la pyriméthamine.

Deux mutations ponctuelles identiques chez les isolats résistants d'origine géographique différente sont mises en évidence dans le fragment du gène codant pour l'enzyme D.H.F.R (en position 59 et 108). Ces mutations modifient la séquence peptidique de l'enzyme vraisemblablement dans le site actif de l'enzyme (46), diminuant son affinité pour la pyriméthamine.

Une mutation ponctuelle alternative sur le site 108 du gène conduit à la résistance, soit à la pyriméthamine, soit au cycloguanil (36). La substitution de l'asparagine 108 à la place de la sérine 108 est associée à la résistance à la pyriméthamine, tandis que les mutations ponctuelles de la thréonine 108 à la place de la sérine 108 et la valine 16 à la place de l'alanine 16 sont observées chez les parasites résistants au cycloguanil.

Une résistance croisée entre la pyriméthamine et le cycloguanil est liée à la présence des mutations ponctuelles sur les positions 108 et 164 (45).

Le principal mécanisme de résistance à la pyriméthamine chez *P. falciparum* est lié à la diminution de l'affinité de l'enzyme D.H.F.R-T.S. pour la drogue résultant des mutations ponctuelles du gène D.H.F.R.

2.5.2. Génétique de la résistance à la chloroquine.

La résistance à la chloroquine présente trois phénotypes qui sont: le phénotype chloroquino-résistant, l'efflux rapide et le M.D.R-like (Multidrug résistance-like) (96). L'analyse comparative des chromosomes de souches résistantes et des souches sensibles de *P. falciparum* a permis d'identifier les locus des gènes gouvernant les phénotypes précités. C'est ainsi qu'il a été trouvé que:

- le gène de l'efflux rapide et du phénotype de chloroquino-résistance se trouvent dans un même locus du chromosome 7;
- le phénotype M.D.R. possède deux gènes homologues chez *P. falciparum* qui sont le *pfmdr1* et *pfmdr2*.

L'amplification et la mutation ponctuelle sur le gène *pfmdr1* peuvent être impliquées dans l'acquisition du phénotype de chloroquino et/ou méfloquino-résistance. Le *pfmdr1* est localisé sur le chromosome 5 qui est fortement agrandi dans la résistance (37). Le rôle du gène *pfmdr2* dans le phénotype de résistance n'est pas établi. Il peut être amplifié mais comme dans le cas du gène *pfmdr1*, une liaison génétique n'a pas été mise en évidence (31). Il est localisé sur le chromosome 14 (24).

Mais il reste à souligner que les bases moléculaires de cette résistance restent encore mal connues.

2.6. Les Multirésistances.

2.6.1. Les résistances croisées.

Elles s'observent surtout avec les molécules ayant un mécanisme et un mode d'action identiques (13). Entre les schizontocides sélectifs: la résistance à l'amodiaquine a généralement suivi la chloroquino-résistance (CQ-R) en restant à une prévalence et un niveau inférieur (16). Cela suggère une résistance croisée partielle entre les deux molécules (13). De même une résistance croisée partielle est observée entre la chloroquine, la quinine et la méfloquine.

En effet, une souche très CQ-R peut être modérément résistante à la quinine; une souche très fortement résistante à la quinine est souvent, mais pas toujours résistante à la méfloquine; puis quelques souches résistantes à la méfloquine le deviennent à la quinine (14). Entre la méfloquine et l'halofantrine, une résistance croisée partielle a été signalée (13, 17). Brasseur et al. (9) ont trouvé au Cameroun qu'une forte pression thérapeutique à la chloroquine, induisait une résistance croisée à la quinine sans résistance à la méfloquine; dans une autre région, une forte pression à la quinine induisait une résistance d'abord à cette molécule, puis secondairement, une résistance à la méfloquine (10).

Entre les antimétabolites, une résistance croisée partielle est souvent notée, toujours du fait de leur site d'action commun (13). Par contre, entre schizontocides sélectifs et antimétabolites, il n'y a pas de résistance croisée (18).

2.6.2. Les résistances associées.

C'est la résistance simultanée à deux molécules par des mécanismes indépendants. L'artémisine n'a pas de résistance croisée avec la chloroquine ou la pyriméthamine; du fait du mode d'action différent entre l'artémisine dont la résistance

est due à une modification de la composition membranaire, et les autres antimalariques une résistance associée peut exister (13). L'existence d'une souche multirésistante à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine a été signalée (14, 18).

2.7. Méthode d'évaluation de la chimiorésistance.

L'organisation de l'évaluation de la chimiorésistance repose sur des enquêtes passives auprès des sujets malades se présentant dans les formations sanitaires et sur des enquêtes actives (5, 40, 78).

2.7.1 Différents types enquêtes (42).

- Enquête passive: C'est celle que peut réaliser tout praticien au sein d'une formation sanitaire disposant d'un laboratoire capable d'effectuer le diagnostic microscopique des espèces d'hématozoaires du paludisme .

- Enquête active: Elle est assurée par des formations sanitaires sentinelles sélectionnées dans toute l'aire d'endémie, formées à l'exécution des tests de chimiorésistance et capables de les réalisés sur le terrain (39).

Elle peut être mise en route dans trois circonstances:

- ◆ dans le cadre de la surveillance de la dynamique d'évolution de la résistance dans les faciès épidémiologiques du pays;
- ◆ dans le cadre d'une meilleure évaluation des cas de résistance notifiés par la surveillance passive par un centre sentinelle, dans une localité donnée;
- ◆ dans le cadre d'une alarme suite à des échecs thérapeutiques, dans une localité donnée, par une formation sanitaire.

2.7.2. Tests d'évaluation de la chimiorésistance.

Il s'agit des épreuves d'évaluation in vitro ou in vivo de la réponse de *P. falciparum* aux différents antimalariques testés.

2.7.2.1. Tests in vivo.

Elle consiste à administrer à un sujet porteur de *P. falciparum*, la dose ordinairement recommandée de l'antipaludique à tester, et à contrôler la disparition des parasites du sang au bout d'un temps donné. Un seul antipaludique peut être testé in vivo chez le même sujet.

L'étude in vivo peut être effectuée aussi bien chez les sujets porteurs symptomatiques que chez les sujets porteurs asymptomatiques.

2.7.2.1.1. Tests in vivo chez les sujets symptomatiques.

De nos jours l'épreuve de 14 jours est utilisée pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique des médicaments utilisés.

a) Principe.

Elle consiste à administrer la dose ordinairement recommandée de l'antimalarique à tester et à suivre l'évolution de la parasitémie et des signes cliniques pendant une période de 14 jours.

b) Interprétation.

Deux résultats sont à considérer: les résultats parasitologiques et le résultats cliniques.

- Résultats parasitologiques.

Au plan parasitologique, la classification est la suivante:

- RIP: résistance de type RI précoce: ont été considérés comme tels les sujets chez qui les parasites qui ont disparu dans le sang à J3, sont réapparus à J7.
- RIT: résistance de type RI tardif: ce sont les sujets dont les parasites sont restés absents dans le sang jusqu'à J7 avant de réapparaître.
- RII: résistance de type RII: les parasites sont présents dans le sang aux contrôles de J3 et de J7, mais à un taux $<25\%$ de la parasitémie initiale.
- RIII: résistance de type RIII: les parasites restent présents dans le sang aux contrôles de J3 et de J7 à un taux $\geq 25\%$ de la parasitémie initiale.

- Résultats cliniques.

La réponse clinique est appréciée en terme de réponse clinique satisfaisante et d'échec thérapeutique selon les critères suivants:

- Echec thérapeutique précoce (ETP): ce sont les sujets remplissant l'une des conditions suivantes:
 - ◆ parasitémie à J3 $\geq 25\%$ de la parasitémie de J0;
 - ◆ sujets fébriles avec parasitémie >0 à J3.

- Echec thérapeutique tardif (ETT): les sujets considérés comme tels sont fébriles et parasités soit à J7, soit à J14, à l'exclusion des sujets répondant aux critères d'ETP.

- Réponse clinique satisfaisante (RCS): la réponse clinique au traitement est considérée comme satisfaisante à J14 si le sujet est apyrétique quelque soit sa parasitémie; ou s'il ne présente plus de parasites dans le sang quelque soit sa température; à condition qu'il ne réponde à aucun des critères précédents.

2.7.2.1.2. Tests in vivo chez les sujets asymptomatiques.

Un protocole d'étude standardisé a été utilisé dans les études sur le terrain, le plus souvent dans la population scolaire.

Il comporte:

- l'épreuve prolongée de 28 jours avec contrôle de la parasitémie chaque jour durant 7 jours, puis à J14-J21 et J28;
- l'épreuve pratique standard de 7 jours avec contrôle de la parasitémie tous les jours.

Des variantes d'épreuves simplifiées ont été mises au point avec réduction du nombre des contrôles de la parasitémie qui se font soit à J3 et à J7, soit uniquement à J7.

- Interprétation.

. Epreuve de 28 jours.

- Sensibilité : absence de parasites à J0 et pas de réapparition à J28.
- Résistance RI: marquée par la disparition de la parasitémie avant J7, avec une recrudescence pouvant apparaître soit J7 qui traduit une résistance de type RI précoce (RIp), soit apparaître entre J7 et J28 qui traduit une résistance de type RI tardive (RIt).
- Résistance RII: présence de parasites à J3 avec une densité inférieure ou égale à 25% de celle de J0.
- Résistance RIII: présence de parasites à J3 avec une densité supérieure à 25% de celle de J0.

. Epreuve de 7 jours.

- Sensibilité ou résistance de type RI tardif: absence de parasites de J4 à J7.
- Résistance de type RI précoce: absence de parasites à J3 et réapparition après.
- Résistance de type RII :présence de parasites à J3 avec une densité inférieure ou égale à 25% de celle de J0. La parasitémie restant positive jusqu'à J7.

- Résistance de type RIII: présence de parasites de J3 à J7 avec une densité parasitaire supérieure à 25% de celle de J0. La parasitémie restant positive jusqu'à J7.

2.7.2.1.2. Avantages et inconvénients des tests in vivo (30).

-Avantages.

- ◆ Adhésion facile des populations car elle y trouvent un intérêt médical immédiat.
- ◆ Réalisation beaucoup plus simple et aisée.
- ◆ Matériel utilisable simple et personnel peu qualifié.
- ◆ Permettent également de déterminer le niveau de résistance et d'adopter un schéma thérapeutique adéquat.
- ◆ Peuvent fournir des éléments de pharmacovigilance de l'antipaludique utilisé.

-Inconvénients.

- ◆ Critères d'inclusion souvent difficiles à mettre en pratique, entre autre l'absence de la prise antérieure d'antipaludiques.
- ◆ Difficultés de mettre les sujets hors d'état de réinfection en zone d'endémie surtout pendant la saison de transmission (épreuve prolongée).
- ◆ Temps de réalisation assez long (minimum 7jours).
- ◆ Insuffisance liée à la technique microscopique, en particulier la sensibilité, la spécificité, qui sont fonction de la compétence du microscopiste.
- ◆ Difficulté pour le test in vivo de 7jours de faire la différence entre le niveau de RI et la sensibilité.
- ◆ Fausses résistances liées aux troubles du métabolisme du médicament, le niveau immunitaire du malade, les troubles d'absorption du médicament.
- ◆ Effets secondaires inhérents à l'ingestion de l'antipaludique utilisé et les contre-indications.

2.7.2.2. Tests in vitro.

Elle consiste à mesurer l'inhibition de la maturation en schizontocides des parasites isolés chez un sujet, en présence de doses croissantes d'un antipaludique donné. Après le macrotest mis au point par l'O.M.S. et vite abandonné, les tests actuellement utilisés sont les microtests. On en distingue trois types: les tests optiques, les tests isotopiques et les nouveaux tests.

2.7.2.2.1. Les tests optiques.

Le microtest O.M.S.(79) et le semi-microtest de Le bras (55) ont été mis au point à la fin des années 1970: Ils s'appuient sur la capacité des doses croissantes d'antipaludiques testés à empêcher la maturation des trophozoites de *P. falciparum* en schizontes, lorsque le prélèvement sanguin est mis en culture dans du milieu R.P.M.I. (Rostwell park mémorial institute) et incubé à 37°, en présence de CO₂ et O₂, pendant 24-42h.

Les résultats sont exprimés en concentration minimale inhibitrice (CMI) pour le microtest OMS et en concentration inhibitrice 50% (CI50) ou 90% (CI90) pour le semi-microtest.

2.7.2.2.2. Les tests isotopiques.

Le microtest isotopique de Desjardins (29) et le semi-microtest isotopique de Le bras et Deleron (54) constituent les modifications respectivement du microtest O.M.S. et du semi-microtest optique. Après 18h d'incubation, on ajoute à chaque cupule un radio-isotope, l'hypoxanthine tritiée. L'incubation se poursuit pendant encore 24h. La maturation des parasites est révélée par l'incorporation du radio-isotope dans le noyau des parasites. La mesure de la radioactivité se fait dans un compteur à scintillation. Les résultats sont donnés en coups/mn et l'activité du médicament est exprimée en CI50 ou en CI90 ou encore en CMI.

2.7.2.2.3. Nouveaux tests.

Les tests les plus récemment mis au point sont ceux de Makler (60) et de Krogstadt (53).

- Le test enzymatique de Makler est fondé sur la capacité de l'enzyme lactate déshydrogénase (L.D.H.) de *P. falciparum* à utiliser rapidement la 3-acétyl pyrimidine adénine dinucléotide dans la réaction aboutissant à la formation de pyruvate à partir du L-lactate. Le test vise à détecter et quantifier, par une technique enzymatique, la L.D.H. produite par *P. falciparum* en présence de l'antipaludique étudié. Il existe une corrélation entre la densité parasitaire et l'activité de la L.D.H. plasmodiale.
- Le test de Krogstadt est fondé sur la capacité d'un inhibiteur calcique, la vérapamil, à bloquer l'excrétion et l'exocytose de la chloroquine de la vacuole parasitophore des souches chloroquino-résistantes de *P. falciparum*.

Les résultats s'obtiennent en deux heures. Il faut noter que dans les tests in vitro, à partir du sang prélevé chez un sujet, plusieurs antipaludiques peuvent être testés à la fois. Pour chacune de ces techniques, il a été défini des doses seuils de résistance pour chaque médicament.

2.7.2.2.4. Avantages et inconvénients des tests in vitro (30).

-Avantages.

- ◆ Court temps d'exécution 24-48heures.
- ◆ Pas de problème de biodisponibilité, ni des troubles du métabolisme.
- ◆ Possibilité de tester plusieurs antimalariques.

-Inconvénients.

- ◆ Critères d'inclusions difficiles à réunir.
- ◆ Nécessité d'un matériel lourd et d'un personnel qualifié.
- ◆ Incapacité de déterminer la résistance clinique.
- ◆ Risques liés à l'utilisation des matériels radioactifs.

2.7.2.3. Tests couplés in vitro/in vivo.

Si les possibilités le permette, il est souhaitable de coupler les tests in vivo et in vitro.

Lorsque les tests couplés ont pu être réalisés, quatre types de réponses peuvent être notées:

- Sensibilité in vitro et sensibilité in vivo.
- Résistance in vitro et sensibilité in vivo: ceci est due à l'effet additionnel de l'immunité in vivo.
- Résistance in vitro et résistance in vivo.
- Sensibilité in vitro et résistance in vivo: il s'agit d'une fausse résistance in vivo due soit à une dose administrée insuffisante, soit à une mauvaise absorption ou à une mauvaise métabolisation du médicament chez le sujet.

IV. OBJECTIFS

1. OBJECTIF GENERAL.

Analyser la situation de la chimiorésistance du paludisme au Burkina Faso de 1992 à 1998.

2. OBJECTIFS SPECIFIQUES.

2.1. Faire le point des résultats des tests de chimiorésistance réalisés au Burkina Faso de 1992 à 1998.

2.2. Déterminer le niveau et la dynamique d'évolution de la chimiorésistance dans le temps et dans l'espace.

2.3. Proposer une conduite thérapeutique adéquate.

V. METHODOLOGIE

1. CADRE DE L'ETUDE.

Au Burkina-Faso, la surveillance de la chimiorésistance est tributaire du système d'organisation du Centre de Référence de la Chimiorésistance du Paludisme (C.R.C.P). Une autre institution qu'est le Centre National de Lutte contre le Paludisme (C.N.L.P) participe à cette surveillance.

1.1. Le C.R.C.P.

Créée en 1960, l'Organisation pour la Coordination et la Coopération pour la lutte Contre les Grandes Endémies (O.C.C.G.E) est un organisme de recherche dont le Centre Muraz est l'un des instituts basé à Bobo Dioulasso; de réputation internationale dans le domaine du paludisme, cet institut a été érigé en Centre de Référence de la Chimiorésistance du Paludisme (C.R.C.P.) pour les Etats membres de L'O.C.C.G.E.

Créé en 1986, le C.R.C.P. a pour objectifs principaux de centraliser les données fournies par les équipes nationales, de former et recycler les équipes nationales aux techniques d'étude de la chimiorésistance palustre, de coordonner les différentes activités de la surveillance de cette chimiorésistance dans les états membres et de maintenir une collaboration avec les centres de référence étrangers. Le but final est de proposer des schémas thérapeutiques adaptés à chaque programme national de lutte antipaludique.

1.2. Le C.N.L.P.

Le CNLP est un organisme rattaché à la direction générale de la Santé Publique. Depuis 1982, il reçoit l'aide technique et financière de la coopération italienne incluant une collaboration de l'institut de parasitologie de l'université de Rome "La Sapienza" et du département de la biologie moléculaire, cellulaire, et animale de l'université de Camerino en Italie.

Il a pour objectifs:

- de participer à la formulation, la supervision et l'évaluation du programme national de lutte contre le paludisme,
- de générer des projets de recherche opérationnelle et de base dans le but d'identifier des moyens de lutte contre le paludisme,
- d'assurer la formation sur le paludisme du personnel local de santé et les scientifiques du Burkina-Faso et d'autres pays africains.

2. POPULATION D'ETUDE.

Il s'agit des sujets résidant au Burkina.

Les enquêtes actives ont concerné les enfants de 6 mois -15 ans.

Les enquêtes passives ont concerné les sujets de tout âge.

3. PERIODE D'ETUDE.

La période concernée est celle des enquêtes menées de janvier 1992 à décembre 1998 au Burkina-Faso par le Centre de Référence de la Chimiorésistance du Paludisme (C.R.C.P.) et le Centre National de Lutte contre le Paludisme (C.N.L.P.).

Les résultats des tests in vitro de l'année 1998 n'étant pas disponibles, n'ont pas été considérés.

4. METHODE D'ETUDE.

Nous avons procédé à une analyse des données existantes de janvier 1992 à décembre 1998. Notre étude a porté sur:

- des publications des différentes institutions concernées;
- des rapports d'activités;
- l'analyse des données brutes.

Il faut savoir que deux (2) types de surveillance ont été effectués:

- la surveillance active,
- la surveillance passive.

4.1. SURVEILLANCE ACTIVE.

Ces études de la surveillance active ont concerné les sujets asymptomatiques et les sujets symptomatiques.

4.1.1. Tests chez les sujets asymptomatiques.

Trois types de tests ont été effectués:

- les tests in vivo,
- les tests in vitro,
- les tests couplés in vivo/in vitro.

4.1.1.1. Les test in vivo.

Pour ces tests in vivo l'épreuve de 7 jours de l'O.M.S. a été utilisée.

a) Les critères d'inclusion.

Les sujets inclus dans l'étude devaient répondre aux critères ci-après:

- consentement éclairé des parents,
- possibilité de se présenter aux différents rendez-vous,
- avoir une infection monospécifique à *Plasmodium falciparum*,
- avoir une densité parasitaire ≥ 800 parasites/ μ l,
- pas de prise d'antimalariques dans les semaines précédentes,
- absence des signes de malnutrition sévère.

b) Les critères d'exclusion.

Ont été exclus de l'étude les sujets chez qui on notait des vomissements qui empêchaient l'administration des médicaments par voie orale.

c) Les zones et les périodes d'étude.

Les zones et les périodes d'étude ont été:

- ◆ la ville de Bobo Dioulasso en 1992 et son milieu rural (Darsalamy, Kotédougou, Bama, Yéguéresso) en 1993 et 1994,
- ◆ la localité de Goundry en 1992,
- ◆ la ville de Ouagadougou et milieu rural (Zagthouli) en 1992.

d) Les médicaments étudiés.

1) La chloroquine: sous forme de comprimé, elle a été administrée à la dose de 25mg/kg de poids corporel répartie comme suit:

-10mg/kg à Jo et J1,

-5mg/kg à J2.

2) La sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar*) sous forme de comprimé, elle a été administrée à la dose de 1 comprimé/20kg de poids corporel en dose unique.

3) l'halofantrine: sous forme de suspension aqueuse, elle a été administrée à la dose de 8mg/kg 3fois en 6 heures d'intervalle.

4.1.1.2. Tests *in vitro*.

a) Les critères d'inclusion.

- Avoir une infection monospécifique à *Plasmodium falciparum*,
- avoir une densité parasitaire ≥ 4000 parasites/ μ l.

b) Les zones et les périodes d'étude.

Les zones et les périodes d'étude ont été:

- ◆ le milieu rural de la province du Houet (darsalamy, Bama, kotédougou, Yéguéresso) en 1993 et 1994,
- ◆ la localité de Goundry en 1992.

d) Les médicaments étudiés.

Les médicaments étudiés ont été:

- la chloroquine,
- la quinine,
- la méfloquine,
- l'halofantrine,
- la sulfadoxine-pyriméthamine,
- l'amodiaquine.

c) Techniques d'étude.

Plusieurs techniques d'études ont été utilisées:

- le microtest optique de l'O.M.S.;

- ◆ Le test est interprétable si on a au moins 10% de maturation de schizontes avec 3 noyaux dans le godet témoin pour la chloroquine, la méfloquine, la quinine, l'amodiaquine et 8 noyaux pour la sulfadoxine-pyriméthamine.
- ◆ L'isolat résistant est celui ayant indiqué une maturation de schizontes persistant dans le godet à une concentration pour la chloroquine $\geq 1.6 \mu\text{mol/l}$, pour la méfloquine $\geq 12.8 \mu\text{mol/l}$, pour la quinine $\geq 51.2 \mu\text{mol/l}$, pour l'amodiaquine $\geq 0.8 \mu\text{mol/l}$ et pour la sulfadoxine-pyriméthamine $\geq 200/2.5 \mu\text{mol/l}$.

- le semi-microtest optique;

L'isolat résistant est celui ayant indiqué une maturation de schizontes persistant dans le godet à une concentration seuil pour la chloroquine de 100nmol/l, pour la quinine 425nmol/l, pour la méfloquine 30nmol/l, et pour l'halofantrine 5nmol/l.

- le microtest isotopique de Desjardin : version complète.

L'interprétation de cette technique est faite en fonction des CI50:

◆ chloroquine: (S) 90 < (I) < 120 (R)

◆ quinine: (S) 500 < (I) < 600 (R)

◆ méfloquine: (S) 20 < (I) < 30 (R)

◆ halofantrine: (S) 4 < (I) < 6 (R)

◆ amodiaquine: (S) 40 < (I) < 60 (R)

S=sensible

R=résistant

I=intermédiaire

4.1.1.3. Les tests couplés in vivo/in vitro.

a) Les critères d'inclusion.

Les sujets inclus dans l'étude devaient répondre aux critères d'inclusions des tests in vivo et in vitro cités ci-dessus.

b) La zone et la période d'étude.

- La localité de Goundry en 1992.

c) Le médicament étudié.

- La chloroquine.

d) Les techniques utilisées.

- l'épreuve de 7 jours couplée au microtest optique de l'OMS a été utilisée.

4.1.2. Tests chez les sujets symptomatiques.

Seuls les tests in vivo ont été considérés

4.1.2.1. Les tests in vivo.

Deux épreuves ont été considérées:

- l'épreuve de 7 jours réalisée de 1992 à 1996,
- l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours réalisée en 1997 et 1998.

a) L'épreuve de 7 jours.

***Les critères d'inclusion.**

Les critères d'inclusions ont été:

- possibilité de respecter les rendez-vous,
- consentement éclairé des parents,
- avoir une infection monospécifique à *Plasmodium falciparum*,
- avoir une densité parasitaire ≥ 1000 parasites/ μ l,
- pas de prises d'antimalariques dans les 72 heures précédentes,
- température axillaire $>37.5^{\circ}\text{C}$,
- absence des signes de paludisme grave,
- absence des signes de malnutrition.

*Les critères d'exclusion.

Ont été exclus par la suite de l'étude les enfants chez qui on notait:

- l'apparition d'un signe de paludisme grave,
- des vomissements qui empêchent l'administration des médicaments par voie orale.

*Les zones et les périodes d'étude.

Les zones qui ont été prospectées sont situées dans des faciès épidémiologiques différents du paludisme.

- Zone de transmission longue:

- ◆ la ville de Gaoua en 1992, 1993 et 1995,
- ◆ La ville de Pô en 1992.

- Zone de transmission intermédiaire:

- ◆ la ville de Ouaga en 1992 et 1994,
- ◆ la ville de Koudougou en 1992,
- ◆ la ville de Dedougou en 1992,
- ◆ la ville de Nouna en 1992,
- ◆ la ville de Fada en 1992, 1993 et 1995,
- ◆ la localité de Niassan en 1993 et 1995.

- Zone de transmission courte:

- ◆ la ville de Dori en 1992, 1993 et 1995.

*Le médicament étudié.

Le médicament étudié a été:

1) la chloroquine: sous de forme de comprimé, elle a été administrée à la dose de 25mg/kg répartie comme suit:

- ◆ 10mg/kg à J1,
- ◆ 10mg/kg à J2,
- ◆ 5mg/kg à J3.

b) Epreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours.

*Les critères d'inclusion et d'exclusion.

Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été les mêmes que ceux de l'épreuve de 7 jours sauf que dans le milieu rural de la province du Houet la densité parasitaire exigée était ≥ 2000 parasites/ μ l.

*Les zones et les périodes d'étude.

Les zones d'étude ont été:

- le milieu rural de la province du Houet (Bama, Léna, Toussiana, Vallée du Kou) en 1997 et 1998,
- la ville de Tougan en 1997,
- la ville de Fada en 1997.

*Les médicaments étudiés.

1) La chloroquine: sous forme de comprimé, elle a été administrée à la dose de 25 mg/kg de poids corporel répartie comme suit:

- 10mg/kg à J0 et J1,
- 5 mg/kg à J2.

2) La sulfadoxine-pyriméthamine: sous forme de comprimé, elle a été administrée à la dose de 1 comprimé/20kg de poids corporel en une dose unique.

4.2. SURVEILLANCE PASSIVE.

Elle concerne les sujets symptomatiques.

4.1.1. Les tests in vivo.

Deux épreuves ont été considérées:

- l'épreuve de 7 jours de l'OMS de 1992 à 1996,
- l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours réalisée en 1997 et 1998.

a) L'épreuve de 7 jours.

*) Les critères d'inclusion.

Les critères d'inclusion ont été:

- avoir une infection monospécifique à *Plasmodium falciparum*,
- avoir une densité parasitaire ≥ 1000 parasites/ μ l,
- avoir une température axillaire $> 37.5^{\circ}\text{C}$ au moment de la visite.

*) Les critères d'exclusion.

Ont été exclus de l'analyse les sujets chez qui on notait des signes de paludisme grave et les sujets chez qui on notait des vomissements qui empêchent l'administration du médicament par voie orale.

*) Les zones et les périodes d'étude.

Elles ont eu pour site:

- la province de l'Oubritenga en 1995,
- la ville de Bobo de 1992 à 1996.

*) Les médicaments étudiés.

1) La chloroquine: sous forme de comprimé, elle a été administrée à la dose de 25 mg/kg de poids corporel répartie comme suit:

- J0: 10mg/kg,
- J1: 10mg/kg,
- J2: 5mg/kg.

2) La sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar*): sous forme de comprimé, elle a été administrée à la dose de 1 comprimé/20kg de poids corporel en une dose unique.

3) L'halofantrine: sous forme de comprimé, elle a été administrée à la dose de 8mg/kg 3fois espacées de 6 heures d'intervalle.

3) La quinine: 10mg/kg de sels de quinine toutes les 8 heures en intraveineuse en 5-7jours.

b) L'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours.

*) Les critères d'inclusion et d'exclusion.

Ces critères ont été les mêmes que ceux de l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours réalisées au cours de la surveillance active en milieu rural Houet.

*) La zone et la période d'étude.

La zone d'étude a été la ville de Bobo Dioulasso en 1997 et 1998.

*) Les médicaments étudiés.

1) La chloroquine: sous forme de comprimé, elle a été administrée à la dose de 25mg/kg de poids corporel répartie comme suit:

- 10mg/kg à Jo et J1,

- 5mg/Kg à J2.

2) La sulfadoxine-pyriméthamine: sous forme de comprimé, elle a été administrée à la dose de 1 comprimé/20kg de poids corporel en une dose unique.

3) L'amodiaquine: sous forme de comprimé, elle a été administrée à la dose de 30mg/kg de poids corporel à raison de 10mg/kg à J0, 10mg/kg à J1 et 10mg/kg à J2.

4) L'halofantrine: sous forme de comprimé, elle a été administrée à la dose de 8 mg/kg 3 fois espacées de 6 heures d'intervalle.

4.2.2. Les tests in vitro.

a) Les critères d'inclusion.

- Avoir une infection monospécifique à *Plasmodium falciparum*,
- avoir une densité parasitaire ≥ 4000 parasites/ μ l.

b) La zone et la période d'étude.

- La ville de Bobo Dioulasso de 1992 à 1997.

c) Les médicaments étudiés.

Les médicaments étudiés ont été:

- la chloroquine,
- la quinine,
- la méfloquine,
- l'halofantrine,
- l'amodiaquine.

d) Les techniques d'étude.

Les techniques utilisées ont été:

-le semi-microtest isotopique complet.

Les seuils de résistance des différents antipaludiques testés par cette technique ont été:

- ◆ chloroquine: 100nmol,
- ◆ quinine: 600nmol,
- ◆ méfloquine: 30nmol,
- ◆ halofantrine: 5nmol.

-le microtest isotopique simplifié,

On procède à la distribution de la chloroquine, de la quinine, de la méfloquine et l'halofantrine dans les cupules aux doses seuils successives de 100nmol, 800nmol, 30nmol et 6nmol. Les résultats sont exprimés en fonction du pourcentage de maturation :

- ◆ pourcentage de maturation inférieur à 45%: Sensibilité,
- ◆ pourcentage de maturation compris entre 45% et 55%: Intermédiaire,
- ◆ pourcentage de maturation supérieur à 55%: Résistance.

- le semi-microtest optique,

- le microtest isotopique complet.

Les interprétations de ces 2 techniques ont été les mêmes que celles déjà énoncées au cours de la surveillance active.

4.2.3. Les tests couplés in vivo/in vitro.

a) Les critères d'inclusion.

Les critères d'inclusion ont été ceux des tests in vivo de l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours et des tests in vitro observés au cours de cette surveillance.

b) La zone et la période d'étude.

- La ville de Bobo Dioulasso en 1997.

c) Les médicaments étudiés.

- La chloroquine,

- l'amodiaquine.

d) Les techniques d'étude.

- Pour la chloroquine, les épreuves couplées utilisées ont été:

- ◆ l'épreuve de 14 jours couplée au microtest isotopique complet ,
- ◆ l'épreuve de 14 jours couplée au microtest isotopique simplifié.

- Pour l'amodiaquine: l'épreuve de 14 jours couplée au microtest isotopique complet a été utilisée.

5. ANALYSE DES RESULTATS.

Le Chi 2 et le test exact de Fischer ont été utilisés dans les différentes comparaisons des taux de résistance avec un seuil de signification de 0.05.

V.I. RESULTATS

A- TESTS DE CHIMIOSENSIBILITE A LA CHLOROQUINE DE 1992 A 1998.

1. REPARTITION DES TESTS A LA CHLOROQUINE REALISES EN FONCTION DU TYPE DE SURVEILLANCE.

- Au niveau des tests in vivo, au total 3247 tests ont été réalisés et se répartissent de la manière suivante:

- ◆ 2708 tests au cours de la surveillance active, soit 83.4%.
- ◆ 539 tests au cours de la surveillance passive, soit 16.6%.

- Au niveau des tests in vitro, au total 739 tests ont été réalisés et se répartissent de la manière suivante:

- ◆ 56 tests au cours de la surveillance active, soit 7.6%.
- ◆ 683 tests au cours de la surveillance passive, soit 92.4%.

- Au niveau des tests couplés in vivo/in vitro, on a 100 tests réalisés dont 43 au cours de la surveillance active et 57 au cours de la surveillance passive.

2. RESULTATS DES ETUDES DE LA SURVEILLANCE ACTIVE A LA CHLOROQUINE DE 1992 A 1998.

2.1. Résultats des études chez les sujets asymptomatiques.

On a 363 tests qui ont été réalisés dont:

- 268 tests in vivo soit 73.8%.
- 52 tests in vitro soit 14.3%.
- 43 tests couplés in vivo/in vitro soit 11.9%.

2.1.1. Résultats des tests in vivo à la chloroquine.

Au cours de la période 1992-1998, les tests in vivo à la chloroquine chez les sujets asymptomatiques ont été réalisés en 1992, 1993, et 1994.

a) Résultats globaux.

Sur un total de 268 tests réalisés au cours de cette période, on a 30 cas de résistance soit un taux moyen de résistance de 11.2%.

Les résultats de ces études sont donnés par le tableau I.

Tableau I : Résultats des tests de chimiosensibilité *in vivo* à la chloroquine chez les sujets asymptomatiques au cours de la surveillance active de 1992-1994.

Année	Réf.	Période	Localité	Nombre de tests	cas résistance	% R
1992	(28)	Août-1992	Ouaga	86	7	8.1
	(66)	Juil-Dec 92	Bobo	41	2	4.9
	(27)	Nov-1992	Goundry	71	20	28.2
1993	(67)	Oct 1993	Houet rural (K.B.Y.)	43	0	0
1994	(68)	Juil 1994	Houet rural (K.D.)	27	1	3.7
Total	-	-	-	268	30	11.2

Réf= référence ; % R= pourcentage de résistance.

Le pic est observé en 1992 à Goundry avec 28.2%; dans les autres localités les taux sont restés bas avec une relative stabilité. Il n'ya pas une différence significative entre les taux de résistance observés en 1992 dans la ville de Bobo (4.9%) et la ville de Ouaga (8.1%), (Test exact de Fischer; $p=0.72$). En milieu rural de la province du Houet, une variation significative n'est pas observée entre les taux de résistance de 1993 (0%) et 1994 (3.7%), (Test exact de Fischer; $p=0.38$).

b) Répartition des cas de résistance à la chloroquine en fonction du type de résistance.

Sur les 30 cas de résistance décelés, 28 avaient leurs types de résistance précisés.

2.1.2. Résultats des tests in vitro à la chloroquine.

Les résultats de ces études sont consignés dans le tableau III.

Tableau III : Résultats des tests de chimiosensibilité in vitro à la chloroquine chez les sujets asymptomatiques au cours de la surveillance active de 1992-1994.

Année	Réf.	Localité	Technique d'étude	Tests effectués	Tests interprétables.	Cas résistants	% R
1992	(27)	Goundry	M.O	-	43	32	74,4
1993	(67)	Houet rural (B. Y.K.)	S.M.O.	14	8	2	25
1994	(68)	Houet rural (D.K.)	M.I.C.	14	5	4	80
Total	-	-	-	-	56	38	67.9

Sur un total de 56 tests interprétables , on a 38 cas de résistance, soit un taux moyen de résistance de 67.9%. Aucune différence n'est observée entre les taux de résistance de 1993 et 1994 en milieu rural de la province du Houet (Test exact de Fischer; $p=0.10$).

2.1.3. Résultats des tests couplés in vivo/in vitro à la chloroquine.

Une seule étude a été réalisée à Goundry en 1992 avec 43 tests.

Sur les 43 tests réalisés on a:

- 27 (62.8%) cas de concordance,
- 16 (37.2%) cas de discordance avec:
 - ◆ 6 (13.9%) cas de tests VVR/VTS,
 - ◆ 10 (23.3%) cas de tests VVS/VTR.

2.2. *Résultats des études chez les sujets symptomatiques.*

Au cours de cette période, 2440 tests in vivo ont été réalisés.

2.2.1. Résultats des tests in vivo à la chloroquine.

Deux épreuves sont à considérer:

- l'épreuve de 7 jours avec 2105 tests;
- l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours avec 335 tests.

2.2.1.1. Résultats des tests in vivo avec l'épreuve de 7 jours.

a) résultats globaux.

Sur les 2105 tests réalisés, on a 228 cas de résistance soit un taux moyen de résistance de 10.8%.

Les résultats de ces études sont consignés dans le tableau IV.

Tableau IV : Résultats des tests de chimiosensibilité in vivo à la chloroquine chez les sujets symptomatiques au cours de la surveillance active de 1992 à 1996.

Année	Réf.	Localité	Nombre de tests	Cas résistants	% R
1992	(23)	Ouaga	340	29	8.5
	(23)	Koudougou	95	4	4.2
	(23)	Dedougou	88	4	4.5
	(23)	Nouna	73	3	4.1
	(23)	Dori	64	1	1.6
	(23)	Fada	68	2	2.9
	(23)	Gaoua	86	8	9.3
1993	(23)	Pô	79	3	3.8
	(22)	Fada	45	9	20
	(22)	Dori	61	6	9.8
	(22)	Gaoua	104	19	18.3
1994	(22)	Niassan	59	8	13.6
	(21)	Ouaga	505	101	20
1995	(22)	Fada	115	13	11.3
	(22)	Dori	109	9	8.3
	(22)	Gaoua	120	9	7.5
	(22)	Niassan	94	0	0
Total	-	-	2105	228	10.8

Réf= Référence. % R= pourcentage de résistance.

Les taux de résistance des différentes localités varient d'une année à une autre.

A Ouaga on note une différence hautement significative entre les taux de résistance par an des études de 1992 (8.5%) et de 1994 (20%), ($\chi^2=20.51$; $p < 0.001$; $ddl=1$). Il en est de même à Niassan entre les taux de résistance des années 1993 (13.6%) et 1995 (0%) où la différence est très significative (Test exact de Fischer: $p=0.003$) et dans la ville de Gaoua où les taux de résistance par an des études de 1992, 1993, et 1995 subissent des variations significatives ($\chi^2=6.91$; $p=0.031$; $ddl=2$).

Egalement dans la ville de Fada où les taux de résistance de 1992-1995 subissent des variations significatives ($\chi^2=8.52$; $p=0.014$; $ddl=2$) avec une relative stabilité entre 1993 et 1995 ($\chi^2=2.05$; $p=0.15$; $ddl=1$).

Par contre, pour la ville de Dori, on n'observe pas une différence entre les taux de résistance des études effectuées en 1992, 1993, et 1995 ($\chi^2=4.00$; $p=0.13$; $ddl=2$).

b) Répartition des cas de résistance à la chloroquine en fonction des types de résistance.

Sur les 228 cas de résistance décelés, 127 ont leurs types de résistance précisés. On a :

- 55 (2.6%) cas de résistance de type RIp;
- 72 (3.4%) cas de résistance de type RII.

Le tableau V nous donne plus de précision sur la répartition de ces types de résistance.

Tableau V : Répartition des cas de chloroquino-résistance en fonction des types de résistance chez les sujets symptomatiques au cours de la surveillance active de 1992 à 1996.

Année	Localité	Nombre de tests	R	RIp	RII
1992	Ouaga	340	29	29	-
	Koudougou	95	4	4	-
	Dedougou	88	4	4	-
	Nouna	73	3	3	-
	Dori	64	1	1	-
	Fada	68	2	2	-
	Gaoua	86	8	8	-
	Pô	79	3	3	-
1993	Fada	45	9	-	9
	Dori	61	6	-	6
	Gaoua	104	19	1	18
	Niassan	59	8	-	8
1994	Ouaga	505	101	-	-
1995	Fada	115	13	-	13
	Dori	109	9	-	9
	Gaoua	120	9	-	9
	Niassan	94	0	-	-

R: Cas résistants.

2.2.1.2. Résultats des tests in vivo à la chloroquine avec l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours.

Ces études ont concerné l'aspect parasitologique et l'aspect clinique.

a) Résultats parasitologiques.

335 tests ont été effectués, ce qui a permis de déceler 96 cas de résistance soit un taux moyen de résistance de 28.7%.

Les résultats de ces tests sont consignés dans le tableau VI.

Tableau VI : Résultats parasitologiques des tests de chimiosensibilité *in vivo* à la chloroquine avec l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours au cours de la surveillance active en 1997 et 1998.

Année	Réf.	Localité	Nombre de tests	S	R (%)	RIp	RIt	RII	RIII
1997	(71)	Houet rural (V)	49	44 (89,8)	5 (10,2)	-	5	-	-
	*	Fada	102	46 (45,1)	56 (54,9)	8	13	22	13
	*	Tougan	51	44 (86,3)	7 (13,7)	-	-	4	3
1998	**	Houet rural (B.L.T.)	133	105 (78,9)	28 (21,1)	-	25	2	1
Total			335	239 (71,3)	96(28,7)	8	43	28	17

Réf.: Référence B=Bama L=Léna T=Toussiana V=Vallée du Kou

* Communication du CNLP ** Notre propre analyse à partir des données du CRCP

Le plus fort taux de résistance parasitologique a été observé à Fada avec 54.9%. Aucune différence n'est observée entre les taux de résistance de 1997 (10.2%) et 1998 (21.1%) du milieu rural de la province du Houet ($\chi^2=2.82$; $p=0.09$; $ddl=1$).

b) Résultats cliniques.

Sur les 335 tests réalisés on a décelé 49 cas d'échec thérapeutique, soit un taux moyen d'échec thérapeutique de 14.6%.

Les résultats sont consignés dans le tableau VII.

Tableau VII : Résultats cliniques des tests de chimiosensibilité *in vivo* à la chloroquine avec l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours au cours de la surveillance active en 1997 et 1998.

Année	Réf.	Période	Localité	Nombre de tests	RCS (%)	ET (%)	ETP	ETT
1997	(71)	oct-déc 97	Houet rural (V)	49	46 (93,9)	3 (6,1)	-	3
	*	sept-nov 97	Fada	102	77 (75,5)	25 (24,5)	19	6
	*	oct-nov 97	Tougan	51	41 (83,4)	10 (16,6)	5	5
1998	**	sept-déc 98	Houet rural (B.L.T.)	133	122 (91,7)	11 (8,3)	-	11
Total				335	286 (85,4)	49 (14,6)	24	25

Réf.: Référence

* Communication du CNLP **Notre propre analyse à partir des données du CRCP.

Au cours de ces études, on a notifié le plus fort taux d'échec thérapeutique à Fada (24.5%). Les taux d'échec thérapeutique observés en 1997 (6.1%) et 1998 (8.3%) dans les milieux ruraux de la province du Houet n'ont pas présenté une différence significative (Test exact de Fischer, $p=0.76$).

3. RESULTATS DES ETUDES DE LA SURVEILLANCE PASSIVE A LA CHLOROQUINE DE 1992-1998.

Au cours de cette période on a eu 1279 tests réalisés, toujours chez des sujets symptomatiques avec:

- 539 (42.1%) tests in vivo,
- 683 (53.4%) tests in vitro.
- 57 (4.5%) tests couplés in vivo/in vitro.

3.1. Résultats des tests in vivo à la chloroquine.

3.1.1. Résultats des tests in vivo avec l'épreuve de 7 jours.

Au cours de cette période les études ont été effectuées de 1992-1996 avec 404 tests dont 82 étaient résistants soit un taux moyen de résistance de 20.3%.

Les résultats de ces études sont consignés dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Résultats des tests de chimiosensibilité in vivo à la chloroquine au cours de la surveillance passive de 1992-1996.

Année	Réf.	Période	Localité	Nombre de tests	Cas résistants	%R
1992	(66)	fev-dec 92	Bobo	25	8	32
1993	(67)	fev-dec 93	Bobo	11	3	27,3
1994	(68)	fev-dec 94	Bobo	23	2	8,7
	(65)	juil-sept 94	Oubritenga	325	66	20,3
1995	(69)	janv-oct 95	Bobo	7	2	25,6
1996	(70)	juil-dec 96	Bobo	13	1	7,7
Total	-	-	-	404	82	20,3

Réf.: référence. %R: pourcentage de résistance.

De 1992-1996 dans la ville de Bobo, 79 tests ont été réalisés. Ce qui a permis de déceler 16 cas de résistance soit un taux moyen de 20.2%.

Au cours de cette période, aucune variation significative n'a été observée entre les taux de résistance par an dans cette ville ($\chi^2=5.94$; $p=0.20$; $ddl=4$).

La seule étude effectuée dans l'Oubritenga en 1994 notifiait 20.3% de taux de résistance. A cette période de 1992 à 1996 les types de résistance (cliniques et parasitologiques) n'étaient pas encore séparés.

3.1.2. Résultats des tests in vivo avec l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours.

Ces études ont concerné l'aspect parasitologique et l'aspect clinique.

a) Résultats parasitologiques.

135 tests ont été effectués, ce qui a permis de déceler 33 cas de résistance soit un taux moyen de résistance de 24.4%.

Les résultats de ces études sont consignés dans le tableau IX.

Tableau IX: Résultats parasitologiques des tests de chimiosensibilité in vivo à la chloroquine avec l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours au cours de la surveillance passive en 1997 et 1998.

Année	Réf.	Localité	Nombre de tests	S (%)	R(%)	RIp	RIt	RII	RIII
1997	(77,98)	Bobo	99	75 (75,8)	24 (24,2)	1	17	5	1
1998	**	Bobo	36	27 (75)	9 (25)	-	8	1	-
Total	-	-	135	102 (75,6)	33 (24,4)	1	25	6	1

Réf. Référence.

**Notre propre analyse à partir des données du CRCP.

Entre 1997 et 1998 on observe une stabilité entre les taux de résistance dans la ville de Bobo ($\chi^2=0.01$; $p=0.92$; $ddl=1$).

b) Résultats cliniques.

Sur les 135 tests ont été réalisés on a notifié 18 cas d'échec thérapeutique, soit un taux moyen d'échec thérapeutique de 13.3%.

Les résultats de ces études sont consignés dans le tableau X.

Tableau X: Résultats cliniques des tests de chimiosensibilité in vivo à la chloroquine avec l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours au cours de la surveillance passive en 1997 et 1998.

Année	Réf.	Période	Localité	Nombre de tests	RCS (%)	ET (%)	ETP	ETT
1997	(77,98)	août-sept 97	Bobo	99	87 (87,9)	12 (12,1)	6	6
1998	**	sept-dec 98	Bobo	36	30 (83,3)	6 (16,7)	0	6
Total	-	-	-	135	117 (86,7)	18 (13,3)	6	12

Réf. Référence

**Notre propre analyse à partir des données du CRCP.

Au niveau clinique, on observe une stabilité des taux d'échec thérapeutique de 1997 (12.1%) à 1998 (16.7%) dans la ville de Bobo (Test exact de Fischer; $p=0.56$).

c) Tolérance.

Des études de tolérance ont été effectuées en 1997 à Bobo avec 99 tests, ce qui a permis de déceler 7 (7.1%) cas d'intolérance qui sont constitués uniquement de cas de prurit.

3.2. Résultats des tests in vitro à la chloroquine.

1540 tests ont été réalisés avec 683 tests réussis. Sur ces 683 tests interprétables on a décelé 215 cas de résistance soit un taux moyen de résistance de 31.5%.

Le tableau XI nous donne les résultats de ces différents tests.

Tableau XI : Résultats des tests de chimiosensibilité *in vitro* à la chloroquine au cours de la surveillance passive de 1992 à 1997.

Année	Réf.	Localité	Technique d'étude	Nombre de tests	Tests interprétables	cas Résistants	%R
1992	(66)	Bobo	S.M.I.C	22	20	14	70
1993	(67)	Bobo	S.M.O. S.M.I.C	42	21	12	57,1
1994	(68)	Bobo	M.I.C.	296	151	78	51,6
1995	(69)	Bobo	M.I.C.	270	98	22	22,4
1996	(70)	Bobo	M.I.C	267	168	32	18,5
	(70)	Bobo	S.M.I.C	38	10	1	
1997	(71)	Bobo	M.I.S.	445	151	39	26,0
	(71)	Bobo	M.I.C	160	64	17	
Total	-	-	-	1540	683	215	31,5

Réf.: Référence.

%R: pourcentage de résistance.

De 1992-1997, on observe une variation hautement significative entre les taux de résistance par an ($\chi^2=69.13$; $p<0.001$; $ddl=5$). Les taux les plus élevés ont été observés de 1992 à 1994 avec une relative stabilité ($\chi^2=2.48$; $p=0.28$; $ddl=2$).

3.3. Résultats des tests couplés *in vivo/in vitro* à la chloroquine.

Une seule étude a été réalisée en 1997 à Bobo avec 57 tests. De ces 57 tests on a décelé 37 (64.9%) cas de concordance et 20 (35.1%) cas de discordance.

Sur les 20 cas de discordance on a:

- 11 (19.3%) cas de tests VVS/VTR.
- 9 (15.8%) cas de tests VVR/VTS.

B- TESTS DE CHIMIOSENSIBILITE A LA S/PY DE 1992 A 1998.

1. REPARTITION DES TESTS A LA S/PY EN FONCTION DU TYPE DE SURVEILLANCE

- Au niveau des tests in vivo, au total 376 tests ont été réalisés et se répartissent de la manière suivante:

- ◆ 226 tests réalisés au cours de la surveillance active, soit 60.1%;
- ◆ 150 tests réalisés au cours de la surveillance passive, soit 39.9%.

- Au niveau des tests in vitro 19 tests ont été réalisés exclusivement au cours de la surveillance active.

2. RESULTATS DES ETUDES DE LA SURVEILLANCE ACTIVE A LA S/PY DE 1992-1998

2.1. Résultats des études chez les sujets asymptomatiques.

Au cours de ces études 142 tests ont été effectués soit:

- 123 (86.6%) tests in vivo,
- 19 (13.4%) tests in vitro.

2.1.1. Résultats des tests in vivo à la s/py.

Au cours de cette période, au total 123 tests ont été réalisés ce qui a permis de déceler 1 cas de résistance soit un taux moyen de résistance de 0.8%.

Les résultats de ces tests sont consignés dans le tableau XII.

Tableau XII : Résultats des tests de chimiosensibilité *in vivo* à la sulfadoxine-pyriméthamine chez les sujets asymptomatiques au cours de la surveillance active de 1992-1994.

Année	Réf.	Période	Localité	Nombre de tests	Nombre de cas résistants	% R
1992	(28)	août 92	Ouaga	66	0	0
1993	(67)	oct 93	Houet rural (K.Y.B.)	31	1	3,2
1994	(68)	juil 94	Houet rural (K.D.)	26	0	0
Total	-	-	-	123	1	0,8

En milieu rural de la province du Houet les taux de résistance sont restés très bas, aucune différence n'est observée entre ces taux (Test exact de Fischer; $p=1.0$).

Dans la ville de Ouaga, aucun cas de résistance n'a été notifié en 1992.

2.1.2. Résultats des tests in vitro à la s/py.

Seule une étude a été effectuée en 1992 à Goundry avec 19 tests réalisés dont les résultats étaient interprétables. Le microtest optique de l'OMS a été utilisé. A l'issue de cette étude 1 cas de résistance a été isolé soit un taux de résistance de 5.26%.

2.2. *Résultats des études chez les sujets symptomatiques.*

Ces études ont concerné uniquement les tests *in vivo*.

2.2.1. Résultats des tests in vivo à la s/py.

Ils ont été réalisés en 1998 avec l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours en milieu rural de la province du Houet (Bama, Léna, Toussiana) avec 103 tests.

- Sur le plan parasitologique, 1(0.9%) cas de résistance de type RI a été décelé.
- Sur le plan clinique, aucun cas de résistance clinique n'a été notifié.

3. RESULTATS DES ETUDES DE LA SURVEILLANCE PASSIVE A LA S/PY DE 1992-1998.

Au cours de cette période, seuls les tests in vivo ont été réalisés avec:

- l'épreuve de 7 jours de 1992 à 1996,
- l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours en 1997 et 1998.

3.1. Résultats des tests in vivo à la s/py avec l'épreuve de 7 jours.

Au cours de cette période, des études ont été effectuées à Bobo en 1994 avec 44 tests et 1995 avec 4 tests, soit au total 48 tests réalisés. A l'issue de ces études aucun cas de résistance parasitologique n'a été décelé.

3.2. Résultats des tests in vivo à la s/py avec l'épreuve de 14 jours.

Ces études ont concerné l'aspect parasitologique et clinique.

a) Les résultats parasitologiques.

Au total 102 tests ont été réalisés, ce qui a permis de déceler 2 cas de résistance tous de type RIp, soit un taux moyen de résistance de 1.9%.

Les résultats de ces études sont donnés par le tableau XIII.

Tableau XIII : Résultats parasitologiques des tests de chimiosensibilité in vivo à la sulfadoxine-pyriméthamine avec l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours au cours de la surveillance passive en 1997 et 1998.

Année	Référence	Période	Localité	Nombre de tests	cas résistants (%)
1997	(77)	août-dec 97	Bobo	57	1 (1,7)
1998	**	sept-dec 98	Bobo	45	1 (2.2)
Total		-	-	102	2 (1,9)

**Notre propre analyse des données du CRCP.

Les taux de résistance observés à Bobo entre 1997 (1.7%) et en 1998 (2.2%) ne présentent pas de variation significative (Test exact de Fischer; $p=1.0$).

b) Les Résultats cliniques.

De 1997-1998, 102 tests ont été effectués avec 1 cas d'échec thérapeutique précoce, soit un taux moyen d'échec thérapeutique de 0.9%.

Le tableau XIV donne les résultats de ces tests.

Tableau XIV : Résultats cliniques des tests de chimiosensibilité *in vivo* à la sulfadoxine-pyriméthamine avec l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours au cours de la surveillance passive en 1997 et 1998.

Année	Référence	Localité	Nombre de tests	RCS	ETt (%)
1997	(77)	Bobo	57	57	0
1998	**	Bobo	45	44	1 (2,2)
Total	-	-	102	101	1 (0,9)

**Notre propre analyse des données du CRCP

A Bobo, aucune variation significative n'est observée entre les taux de résistance de 1997 (0%) et de 1998 (2.2%): (Test exact de Fischer; $p=0.44$).

c) Tolérance.

Une seule étude a eu lieu en 1997 avec un effectif de 57. A l'issue de cette étude aucun cas d'intolérance n'a été notifié.

C- TESTS DE CHIMIOSENSIBILITE A L'HALOFANTRINE DE 1992-1998.

1. REPARTITION DES TESTS A L'HALOFANTRINE REALISES EN FONCTION DU TYPE DE SURVEILLANCE.

- Au niveau des tests in vivo, au total 170 tests ont été réalisés et se répartissent de la manière suivante:

- ◆ 74 (43.5%) tests au cours de la surveillance active,
- ◆ 96 (56.5%) tests au cours de la surveillance passive.

- Au niveau des tests in vitro, au total 660 tests ont été réalisés et se répartissent de la manière suivante:

- ◆ 5 (0.8%) tests au cours de la surveillance active,
- ◆ 655(99.2%) tests au cours de la surveillance passive.

2. RESULTATS DES ETUDES DE LA SURVEILLANCE ACTIVE A L'HALOFANTRINE.

2.1. Résultats des études chez les sujets asymptomatiques.

Au cours de ces études on a eu 79 tests:

- 74 (93.7%) tests in vivo,
- 5 (6.3%) tests in vitro.

2.1.1. Résultats des tests in vivo à l'halofantrine.

a) Résultats parasitologiques.

Une seule étude a été réalisée en 1992 à Zaghtouli avec 74 tests réalisés (26).

A l'issue de cette étude aucun cas de résistance n'a été isolé.

b) Tolérance.

Sur les 74 tests réalisés on a eu 7 (9.5%) cas d'intolérance qui se répartissent de la manière suivante:

- 3 (4.1%) cas de douleurs abdominales,
- 2 (2.7%) cas de nausées et vomissements,
- 2 (2.7) cas de diarrhée.

2.1.2. Résultats des tests in vitro à l'halofantrine.

Une seule étude a été effectuée en 1994 en milieu rural Houet (Bama, Darsalamy) avec 14 tests effectués dont 5 étaient interprétables.

A l'issue de cette étude, aucun cas de résistance n'a été notifié.

3. RESULTATS DES ETUDES DE LA SURVEILLANCE PASSIVE A L'HALOFANTRINE DE 1992-1998.

Au cours de cette surveillance on a eu 751 tests:

- 96 (12.8%) tests in vivo,
- 655 (87.2%) tests in vitro.

3.1. Résultats des tests in vivo à l'halofantrine.

Deux épreuves sont à considérer:

- l'épreuve de 7 jours,
- l'épreuve d'efficacité thérapeutique de 14 jours.

3.1.1. Résultats des tests in vivo avec l'épreuve de 7 jours.

Une seule étude a été effectuée en 1992 à Bobo avec 30 tests.

A l'issue de cette étude aucun cas de résistance n'a été isolé.

3.1.2. Résultats des tests in vivo avec l'épreuve de 14 jours.

Une seule étude a été menée en 1997 à Bobo avec 66 tests effectués.

Sur ces 66 tests on a notifié :

- sur le plan parasitologique, 4 (6.1%) cas de résistance dont 2 cas de type RIIt, 1 cas de type RIp et 1 cas de type RIII;
- sur le plan clinique, 2 (3%) cas d'échec thérapeutique dont 1 cas de type ETT et 1 cas de type ETP.

3.2. Résultats des tests *in vitro* à l'halofantrine.

Sur un total de 1532 tests effectués, 655 étaient interprétables. Sur ces 655 tests, on a 78 cas de résistance, soit un taux moyen de résistance de 11.9%.

Le tableau XV nous les résultats de ces tests.

Tableau XV : Résultats des tests de chimiosensibilité *in vitro* à l'halofantrine au cours de la surveillance passive de 1992 à 1997.

Année	Réf.	Localité	Technique d'étude	Nombre de tests	Tests interprétables	Cas résistants	% R
1992	(66)	Bobo	SMIC	22	13	2	15,4
1993	(67)	Bobo	SMO SMIC	32	5	1	20
1994	(68)	Bobo	MIC	296	143	50	34,9
1995	(69)	Bobo	MIC	270	96	1	1
1996	(70)	Bobo	MIC	267	167	14	7,9
	(70)	Bobo	SMIC	40	10	0	
1997	(71)	Bobo	MIS	445	151	4	4,5
	(71)	Bobo	MIC	160	70	6	
Total	-	-	-	1532	655	78	11,9

Réf.: Référence.

%R.: pourcentage de résistance.

De 1992-1997, les taux de résistance présentent une variation hautement significative ($\chi^2=97.92$; $p<0.001$; $ddl=5$). Les taux les plus forts étant observés en 1992, 1993 et 1994 où on a observé une stabilité ($\chi^2=2.46$; $p=0.29$; $ddl=2$) et les taux les plus bas en 1995, 1996, et 1997.

D- TESTS DE CHIMIOSENSIBILITE A LA QUININE DE 1992 A 1998.

1. REPARTITION DES TESTS A LA QUININE REALISES EN FONCTION DU TYPE DE SURVEILLANCE.

- Au niveau des tests in vivo, au total 217 tests ont été effectués mais uniquement au cours de la surveillance passive.

- Au niveau des tests in vitro, on a au total 725 tests dont:

- ◆ 60 (8.3%) au cours de la surveillance active,
- ◆ 665 (91.7%) au cours de la surveillance passive.

2. RESULTATS DES ETUDES DE LA SURVEILLANCE ACTIVE A LA QUININE DE 1992-1998.

2.1. Résultats des études chez les sujets asymptomatiques.

2.1.1. Résultats des tests in vitro à la quinine.

Au total 60 tests interprétables ont été effectués et 3 cas de résistance ont été notifiés soit un taux moyen de résistance de 5%.

Les résultats de ces tests sont consignés dans le tableau XVI.

Tableau XVI : Résultats des tests de chimiosensibilité *in vitro* à la quinine chez les sujets asymptomatiques au cours de la surveillance active 1992-1994.

Année	Réf.	Localité	Technique d'étude	Nombre de tests	Tests interprétables	Cas résistants	% R
1992	(27)	Goundry	M.O	-	48	0	0
1993	(67)	Houet rural (B.Y.K)	S.M.O	11	7	3	33,3
1994	(68)	Houet rural (D.K)	M.I.C.	14	5	0	0
Total	-	-	-	-	60	3	5

Réf.: Référence.

%R.: pourcentage de résistance.

En milieu rural de la province du Houet, une différence significative n'a pas été observée entre le taux de résistance de 1993 (33.3%) et celui de 1994 (0%) (Test exact de Fischer; $p=0.20$).

3. RESULTATS DES ETUDES DE LA SURVEILLANCE PASSIVE A LA QUININE DE 1992-1998

Au cours de cette surveillance on a eu 882 tests:

- 217 (12.4%) tests *in vivo*,
- 665 (87.6%) tests *in vitro*.

3.1. Résultats des tests *in vivo* à la quinine.

Une seule étude a été effectuée en 1995 à Bobo.

Au total 217 tests ont été réalisés parmi lesquels on a notifié 2 (0.9%) cas de résistance.

3.2. Résultats des tests *in vitro* à la quinine.

Au cours de cette période, au total 1530 tests ont été effectués avec 665 tests interprétables. Sur ces 665 tests, on a notifié 45 cas de résistance, soit un taux moyen de résistance de 6.7%.

Les résultats de ces tests sont donnés par le tableau XVII.

Tableau XVII : Résultats des tests de chimiosensibilité in vitro à la quinine au cours de la surveillance passive de 1992-1997.

Année	Réf.	Localité	Technique d'étude	Nombre de tests	Tests interprétables	Cas résistants	% R
1992	(66)	Bobo	S.M.I.C	22	15	0	0
1993	(67)	Bobo	S.M.O S.M.I.C	32	11	3	27,3
1994	(68)	Bobo	M.I.C	296	144	34	26,3
1995	(69)	Bobo	M.I.C	270	98	5	5,1
1996	(70)	Bobo	M.I.C	267	168	0	0
	(70)	Bobo	S.M.I.C	38	10	0	
1997	(71)	Bobo	M.I.S	445	151	2	1,4
			M.I.C	160	68	1	
Total				1530	665	45	6,7

Réf.: Référence.

On observe une variation hautement significative des taux de résistance de 1992-1997 ($\chi^2=96.64$; $p<0.001$; $ddl=5$). Par contre de 1992-1994, une stabilité des taux de résistance est observée ($\chi^2=4.66$; $p=0.09$; $ddl=2$).

D- TESTS DE CHIMIOSENSIBILITE A LA MEFLOQUINE DE 1992-1998.

Au cours de cette période, aucune étude de chimiosensibilité in vivo à la méfloquine n'a été effectuée. Seuls des tests in vitro ont été réalisés de 1992 à 1997.

1. REPARTITION DES TESTS A LA MEFLOQUINE REALISES EN FONCTION DU TYPE DE SURVEILLANCE.

Au total 671 tests in vitro ont été réalisés dont:

- 55 (8.2%) au cours de la surveillance active;
- 616 (91.8%) au cours de la surveillance passive.

2. RESULTATS DES ETUDES DE LA SURVEILLANCE ACTIVE A LA MEFLOQUINE DE 1992-1997.

Ces études in vitro ont lieu uniquement chez les sujets asymptomatiques. Au total 55 tests réalisés étaient interprétables. Sur ces 55 tests réalisés on a décelé 6 cas de résistance, soit un taux moyen de résistance de 10.9%.

Les résultats de ces tests sont consignés dans le tableau XVIII.

Tableau XVIII : Résultats des tests de chimiosensibilité in vitro à la méfloquine chez les sujets asymptomatiques au cours de la surveillance active de 1992 à 1994.

Année	Réf	Localité	Technique d'étude	Nbre de tests	Tests interprétables	Cas résistants	%R
1992	(66)	Goundry	M.O	-	44	0	0
1993	(67)	Houet rural (B.K.Y.)	S.M.O	13	6	4	66,7
1994	(68)	Houet rural (D.K)	M.I.C	14	5	2	40
Total		-	-	-	55	6	10,9

Réf.: Référence. Nbre : Nombre. %R: pourcentage de résistance.

Les taux de résistance en milieu rural Houet en 1993 (66.7%) et 1994 (40%) ne présentent pas de différence significative (Test exact de Fischer; $p=0.57$).

3. RESULTATS DES ETUDES DE LA SURVEILLANCE PASSIVE A LA MEFLOQUINE DE 1992-1997.

Au total 1386 tests ont été réalisés dont 616 interprétables.

Sur ces 616, on a notifié 75 cas de résistance, soit un taux moyen de résistance de 12.2%.

Les résultats de ces tests sont consignés dans le tableau XIX.

Tableau XIX : Résultats des tests de chimiosensibilité *in vitro* à la méfloquine au cours de la surveillance passive de 1992 à 1997.

Année	Réf	Localité	Technique d'étude	Nombre de tests	Tests interprétables	Cas résistants	% R
1992	(66)	Bobo	S.M.I.C	22	13	1	7,7
1993	(67)	Bobo	S.M.O S.M.I.C	32	14	5	35,7
1994	(68)	Bobo	M.I.C	296	144	55	38,2
1995	(69)	Bobo	M.I.C	270	98	1	1
1996	(70)	Bobo	M.I.C	267	168	0	0
1997	(71)	Bobo	M.I.S	445	151	6	5,4
	(71)	Bobo	M.I.C	54	28	7	
Total	-	-	-	1386	616	75	12,2

Réf.: Référence.

De 1992 à 1997, on observe une variation hautement significative des taux de résistance par an ($\chi^2=137.4$; $p<0.001$; $ddl=5$). Les plus forts taux ont été observés de 1992 à 1994 avec une stabilité ($\chi^2=4.83$; $p=0.9$; $ddl=2$).

F- TESTS DE CHIMIOSENSIBILITE A L'AMODIAQUINE DE 1992-1998.

Les études ont été menées au cours de la surveillance active et passive.

1. RESULTATS DES ETUDES DE LA SURVEILLANCE ACTIVE A L'AMODIAQUINE DE 1992-1998.

Seuls les tests *in vitro* ont été effectués avec des sujets asymptomatiques dans la localité de Goundry en 1992 avec 19 tests interprétables. Le microtest optique de l'OMS a été utilisé. A l'issue de cette étude, aucun de résistance n'a été notifié.

2. RESULTATS DES ETUDES DE LA SURVEILLANCE PASSIVE A L'AMODIAQUINE DE 1992-1998

Une seule étude a été effectuée en 1997 à Bobo chez des sujets symptomatiques.

Au cours de cette étude, on a réalisé 170 tests:

- 46 (27.1%) tests in vivo,
- 106 (62.3%) tests in vitro.
- 18 (10.6%) tests couplés in vivo/in vitro.

2.1. Résultats des tests in vivo à l'amodiaquine.

a) Résultats globaux.

Une seule étude a été effectuée à Bobo en 1997 avec 46 tests. A l'issue de cette étude, ont été notifiés: 2 (4.3%) cas de résistance parasitologique de type RIt et 1 (2.2%) cas d'échec thérapeutique.

b) Tolérance.

Sur les 46 tests, on a notifié 3 (6.25%) cas d'intolérance constitués essentiellement de prurit et qui ont régressé au troisième jour.

2.2. Résultats des tests in vitro à l'amodiaquine.

La même étude menée en 1997 à Bobo a comporté une étude in vitro avec le microtest isotopique complet.

Sur un effectif de 41 tests interprétables, aucun cas de résistance n'a été notifié.

2.3. Résultats des tests couplés in vivo/in vitro à l'amodiaquine.

Dans cette même étude réalisée en 1997 à Bobo, 18 tests ont été couplés in vivo/in vitro.

Sur ces 18 tests on a:

- 16 (88.9%) tests concordants;
- 2 (11.1%) tests discordants qui sont VVR/VTS.

G- LA POLYCHIMIORESISTANCE.

1. ANALYSE DES MULTIRESISTANCES DE 1992-1997.

Elle consiste à l'analyse des résistances croisées et associées des différents antipaludiques testés.

1. 1. Multirésistance à 3 et 4 antimalariques testés.

Plusieurs cas de multirésistance avec 3 et 4 antimalariques testés ont été décelés, le tableau XX nous donne les résultats de ces multirésistances observées.

N.B: chloroquine=1; quinine=2; méfloquine=3; halofantrine=4.

Tableau XX: Résultats des études de multirésistance à 3 et 4 antimalariques testés de 1992 à 1997.

Année	Résistant à 1-2-3-4 (%)	Résistant à 1-2-3 (%)	Résistant à 1-2-4 (%)	Résistant à 2-3-4 (%)	Résistant à 1-3-4 (%)
1992	0/6	0/8	0/10	0/7	0/7
1993	-	0/8	0/1	-	-
1994	22/144 (15,3)	25/144 (17,4)	22/144 (15,3)	23/145 (15,9)	28/144 (19,4)
1995	0/95	1/98 (1,0)	0/95	0/95	0/95
1996	0/162	1/164 (0,6)	1/163 (0,6)	0/163	0/164
1997	0/136	0/136	0/175	0/138	0/136
Total	22/543 (4,1)	27/558 (4,8)	23/588 (3,9)	23/548 (4,2)	28/546 (5,1)

Au cours de cette étude aucun cas de multirésistance à 3 ou à 4 antimalariques testés n'a été décelé avec l'amodiaquine.

1.2. Multirésistances à 2 antimalariques testés.

L'analyse des résultats des souches testées à la fois par 2 antimalariques donnent des résultats qui sont consignés dans le tableau XXI.

Tableau XXI : Résultats de l'analyse des multirésistances des souches testées à la fois par deux antimalariques de 1992 à 1997.

Année	Résistant à 1-2 (%)	Résistant à 1-3 (%)	Résistant à 1-4 (%)	Résistant à 2-4 (%)	Résistant à 2-3 (%)	Résist. 3-4 (%)
1992	0/13	1/12 (8,3)	2/11 (18,1)	0/12	0/9	0/8
1993	0/11	0/11	0/2	0/2	0/11	-
1994	29/144 (20,1)	36/144 (25)	28/144 (19,4)	23/144 (15,9)	26/146 (17,8)	42/146 (28,7)
1995	5/98 (5,1)	1/98 (1,0)	0/95	0/95	1/95 (1,1)	0/95
1996	0/177	0/166	4/166 (2,5)	0/166	0/165	0/165
1997	1/215 (0,5)	0/175	2/215 (0,9)	0/217	0/178	3/179 (1,6)
Total	35/658 (5,3)	38/606 (6,3)	36/633 (5,7)	23/636 (3,7)	27/604 (4,5)	45/593 (7,6)

Au cours de cette analyse de 1992-1997 plusieurs cas de résistance croisée ont été observés. Le plus fort taux moyen de résistance croisée étant celle de la méfloquine et de l'halofantrine avec 7.6%, suivi de chloroquine-méfloquine 6.3%, de chloroquine-halofantrine 5.7%, de chloroquine-quinine 5.3%, de quinine-méfloquine 4.5% et de quinine-halofantrine 3.7%.

Il est à noter qu'aucun cas de résistance croisée à l'amodiaquine n'a été décelé.

2. ETUDE DE LA CORRELATION ENTRE LA SENSIBILITE DES SOUCHES PLASMODIALES A QUATRE ANTIMALARIQUES.

Le coefficient de corrélation a été calculé avec les C.I.50 des antimalariques appariés deux à deux par l'étude sur la même souche plasmodiale (Tableau XXII)

TableauXXII: Corrélation entre les C.I.50 des antimalariques testés sur les souches plasmodiales de Bobo Dsso (M.I.C. 1997).

Antimalariques	Nbre de tests appariés	r	ddl	p
chloroquine-quinine	64	0,09	62	p>0,05
chloroquine-méfloquine	24	-0,35	22	p> 0,05
chloroquine-halofantrine	64	-0,30	62	p< 0,05
quinine-méfloquine	24	-0,48	22	p< 0,05
quinine-halofantrine	64	0,16	62	p> 0,05
méfloquine-halofantrine	24	0,7	22	p<0,001

r =coefficient de corrélation de Pearson. Nbre= nombre

On a notifié des cas de corrélation entre un certain nombre de molécules:

- corrélation positive significative entre la quinine et la méfloquine et hautement significative entre la méfloquine et l'halofantrine.

- Corrélation négative significative entre la chloroquine et l'halofantrine.

Par contre entre la chloroquine et la quinine, la méfloquine et la chloroquine et entre la quinine et l'halofantrine, on n'observe pas une corrélation significative.

VII. DISCUSSION

I. DE LA METHODOLOGIE.

Durant cette période, la surveillance a été menée de façon sélective dans quelques localités. Les tests in vitro étant effectués dans leur presque totalité dans la ville de Bobo. Une meilleure appréciation du niveau de sensibilité des souches plasmodiales aux antimalariques est assurée par les tests in vivo couplés aux tests in vitro.

En effet la résistance se manifeste d'abord in vitro avant d'apparaître in vivo (42). Ainsi la réponse in vitro traduit le niveau réel de sensibilité des souches plasmodiales. Une surveillance exhaustive, incluant toutes les formations sanitaires avec aussi bien des tests in vivo qu'in vitro aurait été plus représentative mais, elle est difficilement réalisable vu nos conditions économiques et techniques.

Au cours des différentes études in vivo chez les sujets symptomatiques notamment de 1992 à 1996, les cas d'échec thérapeutiques (chez lesquels les signes cliniques ne s'amendent pas ou s'aggravent avec une persistance de parasitémie) n'ont pas toujours été notifiés. Cette absence de notification rend difficile une estimation globale de cet aspect de la résistance.

2. DE LA SURVEILLANCE ACTIVE.

2.1. Des tests in vivo chez les sujets asymptomatiques.

Les taux de chloroquino-résistance chez les sujets asymptomatiques ont présenté des variations d'une localité à une autre (tableau I). Dans le milieu rural de la province du Houet, les taux sont restés relativement bas avec une relative stabilité, les cas de résistance décelés étant de niveau bas (type R1p). Des résultats similaires sont observés à Natitingou au Bénin en 1993 avec 2.5% (23).

Ces forts taux de sensibilité pourraient s'expliquer par la faiblesse de la circulation des souches chloroquino-résistantes dans ce milieu. Des taux de sensibilité similaire sont observés dans les milieux urbains (Ouaga, Bobo) en 1992. Par contre dans la localité de Goundry, on a observé un taux de résistance avoisinant les 30% avec un niveau de résistance élevé des souches plasmodiales, les cas de RII étant prédominants. Kouriba (50) trouva au Mali à Dialakoro des résultats similaires avec 24%.

Les autres antipaludiques: la sulfadoxine-pyriméthamine et l'halofantrine ont présenté un fort taux de sensibilité dans les localités où ils ont été testés (Ouaga et milieu rural).

La sulfadoxine-pyriméthamine a présenté dans le milieu rural de la province du Houet une relative stabilité en 1993 et 1994. Aouba en 1991 observait un taux de résistance nul (1). Cette forte sensibilité est observée par Kamugisha et coll. Dans le district de Kaborola en Ouganda où les taux de résistance étaient nuls en 1994 (48). Par contre Jelinek et coll. dans un village de Tanzanie trouvèrent des taux de résistance de 43.2% en 1995 (47). En milieu urbain (Ouaga) en 1992, le taux de résistance était nul. Ces résultats sont similaires à ceux trouvés à Lomé où les taux de résistance étaient nuls en 1992-1993 et 1994 (23). Ces forts taux de sensibilité sont les résultats d'une très bonne efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine sur les souches plasmodiales circulantes.

L'halofantrine, présentait en 1992 un taux de sensibilité de 100%. L'absence des cas de résistance pourrait être expliquée par l'inexistence des souches plasmodiales résistantes à cette molécule en cette période dû à l'inexistence d'une pression médicamenteuse: l'halofantrine venant à peine d'être introduite au Burkina.

2.2. Des tests *in vivo* chez les sujets symptomatiques.

a) Des résultats parasitologiques.

La chloroquino-résistance chez les sujets symptomatiques a connu des proportions variables d'une localité à une autre et d'une année à une autre.

En zone de transmission longue: dans la ville de Gaoua les taux de résistance sont restés relativement bas (tableau IV) qui ne diffèrent pas de celui notifié par Aouba en 1989 (1). On a observé de 1992-1995 une variation en dents de scie de ces taux avec une hausse du niveau de résistance des souches plasmodiales passant de la prédominance du type RIp en 1992 à celle du type RII en 1993 et 1995.

Cette évolution en dents de scie serait le résultat d'une fluctuation de la résistance dans le temps. En milieu rural de la province du Houet de bas taux de résistance ont été observés avec une relative stabilité entre 1997 et 1998. Guindo (44) à Bancoumana au Mali observa des taux bas de résistance en 1996 (19.3%) et en 1997 (21.5%), similaires à nos taux de résistance. Par contre Villadary et coll (93) trouvèrent en 1997 à Tabou (Côte d'Ivoire) un fort taux de résistance de 45.1%.

En zone de transmission intermédiaire, les études effectuées à Fada ont montré des taux de résistance variables d'une année à une autre de 1992 à 1997 (tableau IV ,tableau VI). On a observé une hausse du niveau de résistance passant d'une prédominance des cas de type RI en 1992 à une prédominance des cas de type RII en 1993, 1995, et 1997.

De 1992 à 1995, les taux sont restés relativement bas avec une hausse de 1992 à 1993 suivi d'une relative stabilité de 1993-1995, mais en 1997 on a une hausse avec un fort taux de résistance. Cette hausse ne pourrait être attribuable à la différence d'épreuve utilisée entre 1995 et 1997; les types de résistance RI décelés en 1997 étant relativement faibles (12.7%). Elle serait plutôt due à un fort taux de souches chloroquino-résistantes circulant dans la ville due probablement à une pression

médicamenteuse. Aouba de 1989 à 1991 montraient une variation des taux de résistance avec déjà une hausse en 1990 de 41.13%(1)

Des études s'avèrent nécessaires dans cette ville pour confirmer ou infirmer cette tendance. Si elle se confirmait, la nécessité de renforcer les actions du programme national de lutte contre le paludisme dans cette localité n'en serait qu'évidente.

Une hausse est également observée à Ouaga entre 1992 et 1994. Dans la localité de Niassan on a observé des taux bas de résistance avec une baisse de 1993 (13.6%) à 1995 (0%). Cette variation serait due à une fluctuation dans le temps de la résistance ou à une diminution des souches chloroquino-résistantes circulant dans la localité. Sokhana et coll. observait à Diohine, un village de climat sahélo-soudanien au Sénégal une stabilité de la chloroquino-résistance de 1993 à 1995 (88).

En zone de transmission courte, la ville de Dori a présenté de faibles taux de résistance avec une relative stabilité de 1993 à 1995. Des taux similaires ont déjà été observés par Aouba de 1988 à 1991 (1). Ces faibles taux de résistance pourraient s'expliquer par la faiblesse du niveau de transmission palustre dans cette ville. Ce qui se traduit par une pression médicamenteuse moindre due à une utilisation modérée des antipaludiques. Ces résultats ne diffèrent pas de ceux observés dans des zones similaires: à Niamey en 1993 avec 6%, également à ceux observés à Brakna en Mauritanie en 1994 avec 4.5% (23).

La connaissance de la tendance évolutive de la chloroquino-résistance dans certaines localités (Pô, Koudougou, Nouna, Dedougou, Tougan) s'avère difficile, les études s'étant déroulées uniquement sur une année. Pour une meilleure appréciation de cette tendance, l'instauration d'une périodicité des études dans les différentes localités s'avère nécessaire.

b) Des résultats cliniques.

Notre étude a montré que les antipaludiques testés présentent une bonne efficacité clinique dans le traitement du paludisme.

Les tests d'efficacité thérapeutique de la chloroquine ont donné des taux d'échec thérapeutique <30% aussi bien en milieu rural de la province du Houet qu'à Tougan et Fada (tableau VII).

A Fada, le taux d'échec thérapeutique (24.5%) était différent du taux de résistance parasitologique (54.9%), confirmant ainsi que l'amélioration clinique n'est pas le seul fait de médicament et qu'il y interviendrait des facteurs immunitaires propres aux individus; d'où souvent des individus à parasitémie positive sans fièvre ou sans autres symptômes cliniques. Le médicament n'aidant qu'à vaincre les symptômes. Ces résultats sont similaires à ceux trouvés par Kedy (49) à Yaoundé de 1994 à 1997 avec 29.7% d'échec thérapeutique. Par contre ils sont différents de ceux trouvés en milieu rural Kenyan en 1996 où les taux variaient entre 14 et 80% (82).

Pour les autres antipaludiques, plus particulièrement la sulfadoxine/pyriméthamine a présenté une très bonne sensibilité en milieu rural de la province du Houet. Le taux d'échec clinique étant resté nul en 1998. Au Kenya une étude effectuée en milieu rural en 1996 a donné des taux d'échec thérapeutique variant entre 2% et 30% (82).

2.4. Des tests in vitro.

Les taux de résistance chez les sujets asymptomatiques en milieu rural de la province du Houet en 1993 et 1994 montrent un fort taux de résistance de la chloroquine et de la méfloquine avec une relative stabilité (tableau III, tableau XVIII). De 1989 à 1990 cette stabilité a également été observée par Aouba (1).

L'halofantrine quant à elle présentait un taux de résistance nul en 1994. Ondima (76) trouva à Brazzaville au Congo en 1993 des résultats similaires pour la chloroquine (61.8%) et pour l'halofantrine (0%), mais avec un taux de résistance nul à la méfloquine.

Ce fort taux de résistance à la méfloquine comparé au taux de résistance nul de l'halofantrine ne corrobore pas l'existence d'une corrélation entre la méfloquine et l'halofantrine. Cet illogisme pourrait s'expliquer par la faiblesse de nos effectifs qui entache leur représentativité et au delà la fiabilité de nos résultats. Un effectif de 10 tests comme taille minimale de toute série est nécessaire pour la validité de la série pour les tests in vitro (79).

3. DE LA SURVEILLANCE PASSIVE.

3.1. Des tests in vivo.

a) Des résultats parasitologiques.

Au cours de cette surveillance à Bobo, les taux de chloroquino-résistance présentent une certaine stabilité de 1992-1996. Stabilité confirmée par les études de 1997 et 1998 réalisées dans cette même ville. En effet dans la ville de Bobo en 1997 et 1998, les taux de résistance sont relativement modérés (tableau IX). On a observé une stabilité de ces taux avec une prédominance des types de résistance RI. Des résultats similaires sont observés par Ndyongyenyi et coll en Ouganda en 1997 avec 24% de taux de résistance (64). Cette stabilité de la chloroquino-résistance dans cette ville avait été observée par Aouba de 1988 à 1991 (1).

Elle pourrait être le fruit des efforts pour une meilleure maîtrise de l'utilisation rationnelle de cette molécule. Dans l'Oubritenga en 1995 on a un taux de 20.3%, une stabilité est observée également par rapport à l'étude effectuée en 1992 dans cette même province à Goundry ($\chi^2=2.12$; $p=.015$; $ddl=1$).

Les autres antipaludiques (Sulfadoxine-pyriméthamine, halofantrine, amodiaquine, quinine) conservent un très bon niveau de taux de sensibilité.

La sulfadoxine-pyriméthamine, a présenté dans la ville de Bobo en 1994 et 1995 des forts taux de sensibilité, les taux de résistance étant nuls. Des taux de résistance faibles furent également observés en 1990 et 1991 (1).

Cette forte sensibilité est conservée en 1997 et 1998 avec une relative stabilité. Cette forte sensibilité a également été observée par de nombreux auteurs en Afrique (23, 48, 83). Par contre, Dawit et coll à Goma en RDC (25) dans un camp de réfugiés en 1994 trouvèrent un fort taux de résistance de 65.8%.

L'halofantrine a conservé un fort taux de sensibilité malgré l'apparition des cas de résistance en 1997. Le taux de résistance étant resté nul en 1992. L'apparition des cas de résistance pourrait s'expliquer par une pression médicamenteuse due à une utilisation de plus en plus courante.

L'amodiaquine en 1997 a présenté un fort taux de sensibilité sur les souches plasmodiales. Cette sensibilité ne pourrait être expliquée par la dose de 30mg/kg, des études similaires effectuées avec 25mg/kg ayant montré également de bas niveaux de résistance notamment à Abidjan en 1993 (2%) et à Bouaké en 1994 (1%) (23). Kamugisha et coll (48) dans le district de Kaborola en Ouganda trouvèrent un fort taux de sensibilité; le taux de résistance étant nul.

La quinine également conserve un fort taux de sensibilité malgré l'apparition des cas de résistance en 1995. Aucun cas de résistance n'avait auparavant été décelé. Elle pourrait être due à une pression médicamenteuse due à l'utilisation de plus en plus courante de ce médicament.

Des cas de résistance avaient déjà été notifiés par Moliner et coll (63) en Afrique de l'Est et en Thaïlande, également par Seydou et coll (86) au Niger en 1994 avec 1.2% de cas.

b) Des résultats cliniques.

Comme au cours de la surveillance active, notre étude a montré que les différents antipaludiques testés présentent une bonne efficacité clinique. A Bobo, la chloroquine a présenté des taux d'échec thérapeutiques <20% avec une relative stabilité entre 1997 et 1998. Les autres antipaludiques (sulfadoxine/pyriméthamine, halofantrine, amodiaquine) ont présenté de très bonne efficacité thérapeutique. Les taux d'échec thérapeutique étant <5%.

3.2. Des tests *in vitro*.

De 1992 à 1996, les tests *in vitro* au cours de cette surveillance ont été effectués uniquement dans la ville de Bobo. Au cours de cette période, on observe une variation des taux de résistance aux différents antipaludiques testés: chloroquine, quinine, méfloquine, et halofantrine. Pour ces antipaludiques testés, on observe une stabilité des taux de résistance de 1992 à 1994, suivie d'une baisse en 1995 avec des variations en dents de scie de 1995-1997, tout en conservant des faibles taux de résistance. Les taux évoluant de 0 à 24.3%.

Une différence hautement significative est notée entre les taux moyens de résistance des différents antipaludiques testés ($\chi^2=180.8$; $p<0.001$; ddl=3), la chloroquine ayant le plus fort taux moyen de résistance, suivie de la méfloquine (12.2%), de l'halofantrine (11.9%) et de la quinine (6.7%), confirmant ainsi la prédominance de cette chloroquino-résistance par rapport aux autres antipaludiques.

Il faut noter qu'aucune différence n'est notée entre les taux moyens de résistance à l'halofantrine et à la méfloquine ($\chi^2=0.02$; $p=0.88$; $ddl=1$). Ceci s'explique par l'existence d'une corrélation entre ces deux (2) molécules. Des études réalisées de 1998 à 1991 ont noté une différence significative entre les taux de résistance à la chloroquine à Bobo, avec une hausse de 1989 à 1990 et une baisse en 1991 (1). Par contre pour les autres antipaludiques: quinine, méfloquine, aucune variation n'est observée entre 1988 et 1991 (1).

4. DE LA TOLERANCE DES ANTIPALUDIQUES TESTES.

Les tests de tolérance à la chloroquine ont montré des résultats d'intolérance plus élevés en 1992 (26.8%) qu'en 1997 (7.1%) où on a observé un très bon taux de tolérance. Cette différence pourrait s'expliquer par la notification en 1992 des cas de diarrhée et douleurs abdominales comme effets secondaires, signes qui peuvent être des manifestations cliniques du paludisme. Aouba de 1998 à 1991 notifiait 6% de cas d'intolérance (1). Guindo à Bancoumana au Mali (44) observa des cas de prurit à des taux de 2.49% en 1996 et 4.83% en 1997.

L'halofantrine possède une bonne tolérance (9.5%) bien que ces effets secondaires soient constitués de douleurs abdominales, vomissements et diarrhées qui peuvent être des manifestations cliniques du paludisme.

La sulfadoxine-pyriméthamine quant à elle possède une excellente tolérance, aucun effet secondaire n'ayant été constaté. En 1990 et 1991, on notifiait déjà cette excellente tolérance (1). Des résultats similaires ont été trouvés par Ruprecht et coll (83) à Lambaréné (Gabon) où aucun cas d'intolérance n'a été observé.

5. DE LA DISCORDANCE DES TESTS COUPLES

Pour la chloroquine, l'analyse des tests a montré des tests discordants aussi bien en 1992 (37.2%) qu'en 1997 (35.1%).

Aouba de 1989 à 1990 notifiât un taux similaire de 35% (1). Aucune différence n'est observée entre les taux de discordance de 1992 et 1997 ($\chi^2=0.05$; $p=0.82$). L'amodiaquine a montré également des discordances (11.1%) en 1997.

Des discordances observées on a:

- Les discordances VVS/VTR qui sont dues à l'effet supplémentaire de l'immunité mise en jeu dans l'épreuve in vivo. Cela traduit une certaine efficacité de l'immunité même chez des enfants, même en zone urbaine où le taux des anticorps antipalustres est à un niveau moindre qu'en zone rurale: cette situation suggère la mise en jeu de l'immunité cellulaire (12).

- Les discordances VVR/VTs: ces discordances pourraient s'expliquer par une malabsorption ou encore par un déficit enzymatique chez certains sujets avec impossibilité d'une utilisation efficace de la chloroquine (58).

Elles pourraient aussi s'agir de la non précision des doses absorbées; le fractionnement des comprimés pour les tout-petits pouvant entraîner des pertes ou encore une réinfestation pour des sujets soumis aux tests de 14 jours.

6. DE LA POLYCHIMIORESISTANCE.

Au cours de notre étude, nous avons décelé des cas de multirésistance avec 2,3 et même 4 antimalariques, mais à des proportions relativement faibles (tableau XX, tableau XXI). Ces cas de multirésistance sont des résistances croisées dues au mécanisme et mode d'action identique entre ces molécules. Mais aucun cas de multirésistance n'a été observé avec l'amodiaquine. Ceci pourrait s'expliquer par le fort

taux de sensibilité observé avec cette molécule ou par la faiblesse de l'effectif utilisé pour cette étude.

La résistance croisée peut être appréciée par la liaison existant entre les CI50 des antipaludiques d'où l'étude de la corrélation.

L'étude des CI50 des antimalariques en 1997 a montré une forte corrélation positive entre la méfloquine et l'halofantrine. Ceci a déjà été rapporté par Le Bras et coll (56).

Une corrélation négative a été observé entre la méfloquine et la chloroquine. Nos résultats sont similaires à ceux de Oduola et coll (72).

Une corrélation négative a été également observé entre la quinine et la méfloquine. Ces résultats sont différents de ceux trouvés par Le bras et coll , également par Aouba (1).

Par contre entre la chloroquine et l'halofantrine, on n'a pas observé de corrélation. Nos résultats sont différents de ceux de Oduola et coll (72).

On n'a pas noté de corrélation également entre la quinine et l'halofantrine, différent des résultats de Le Bras et coll (56). Ces différences pourraient s'expliquer par la faiblesse de notre effectif d'étude.

7. DE LA PROPOSITION D'UN SCHEMA THERAPEUTIQUE DES FORMES SIMPLES DE PALUDISME.

Notre étude a montré une efficacité de la chloroquine sur la presque totalité du territoire aussi bien au cours de la surveillance active qu'au cours de la surveillance passive. Les taux de chloroquino-résistance in vivo sont restés <30% sauf dans la ville de Fada, où on a noté un pic de 54.9% en 1997. Mais le taux d'échec thérapeutique en cette même année a donné 24.5%, ce qui est inférieur au taux de 30% fixé par l'OMS (41) pour un changement à l'usage courant de ce médicament comme premier recours thérapeutique. Ce seuil de 30% n'ayant pas été franchi, nous préconisons le maintien de cette molécule comme médicament de premier recours dans le traitement du paludisme.

L'amodiaquine a présenté une forte efficacité aussi bien in vivo qu'in vitro. Elle mérite d'être avec la chloroquine le médicament de première intention dans le traitement de l'accès simple, de part son efficacité (4.3% de résistance parasitologique), sa bonne tolérance et également par son coût, l'amodiaquine étant la deuxième molécule parmi les antipaludiques la moins onéreuse au Burkina après la chloroquine.

La sulfadoxine a conservé sa bonne efficacité in vivo et in vitro. Elle confirme sa place de molécule de deuxième intention dans le traitement du paludisme. Sa bonne tolérance, son coût relativement modéré et l'inexistence d'une résistance croisée avec les schizontocides sélectifs nous paraît justifier cette utilisation.

La quinine également a conservé sa bonne efficacité aussi bien in vivo qu'in vitro, malgré l'apparition de quelques cas de résistance. Elle garde sa place de médicament de l'urgence et du paludisme grave et également comme médicament de troisième recours.

Quant à l'halofantrine, malgré sa bonne efficacité et sa bonne tolérance, nous préconisons son utilisation comme médicament de dernier recours en cas d'échec des médicaments de troisième recours. Cette vision est soutenue surtout par son coût prohibitif qui ne s'adapte pas à nos conditions socio-économiques.

Pour les nouvelles molécules comme l'artémisinine qui n'a d'ailleurs pas été traitée au cours de notre étude, certes elle constitue un plus pour l'arsenal thérapeutique du paludisme, mais au vu des données actuelles leur utilisation n'est pas indispensable.

VIII. CONCLUSION

Au Burkina Faso des études de surveillance sont menées régulièrement depuis 1982 dont une analyse sur la tendance évolutive de 1982-1992. Notre étude portant sur la période de 1992-1998 nous a permis de dégager la tendance évolutive de la chimiorésistance au Burkina-Faso.

Les taux de chloroquino-résistance in vivo ont présenté dans l'ensemble une tendance à la baisse et à la stabilité sauf en zone de transmission intermédiaire notamment à Ouaga où de 1992 à 1994 on a une tendance à la hausse et à Fada où on a observé un pic de chloroquino-résistance de 54.9% en 1997. Mais les taux d'échec thérapeutique étaient dans l'ensemble <30%. In vitro les taux de chloroquino-résistance ont présenté une certaine stabilité de 1992-1994 avec une tendance à la baisse à partir de 1995.

Les autres antipaludiques: quinine, halofantrine, suladoxine-pyriméthamine, amodiaquine ont présenté in vivo de 1992-1998 des taux bas de résistance et d'échec thérapeutique avec une tendance à la stabilité. Il faut noter l'apparition des cas de résistance à la quinine qui, même si les résultats ne sont pas alarmants mérite qu'on y accorde un intérêt, la quinine étant le médicament de troisième recours pour le traitement de l'accès palustre simple et le médicament du paludisme grave. In vitro ces antipaludiques, la méfloquine y comprise ont présenté le même profil d'évolution de la chloroquino-résistance c'est à dire une stabilité de 1992-1994 suivi d'une baisse à partir de 1995.

L'extension de la chloroquino-résistance entraîne tout d'abord une augmentation de la morbidité et la mortalité palustre. L'évaluation des nouveaux schémas thérapeutiques nous semble être la meilleure approche pour recueillir les données nécessaires à l'adaptation de la lutte antipaludique à la tendance évolutive de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum*.

Il reste à notifier que toute politique sur les médicaments dont les antipaludéens, doit prendre en compte les facteurs d'ordre socio-économiques et culturels dont dépend une réponse efficace aux besoins thérapeutiques et collectifs. Par ailleurs l'accessibilité aux antipaludiques en termes géographiques et économiques ne peut permettre la gestion de la mortalité palustre que si des mesures sont prises pour rendre leur utilisation rationnelle.

IX. RECOMMENDATIONS

A l'issue de notre étude, nous recommandons:

1. Le respect strict du schéma thérapeutique en cours au Burkina préconisant: la chloroquine ou l'amodiaquine, l'association sulfadoxine-pyriméthamine, puis la quinine, respectivement en première, deuxième et troisième recours, conformément au schéma thérapeutique ci-joint.

2. L'information de la population, du personnel médical et paramédical sur la tendance évolutive de la résistance aux divers antipaludiques par une diffusion de cette étude et toutes les études de chimiosensibilité du *plasmodium falciparum* aux antimalariques utilisés au Burkina Faso.

3. La mise en place et la vulgarisation des méthodes d'information et d'éducation de la population sur:

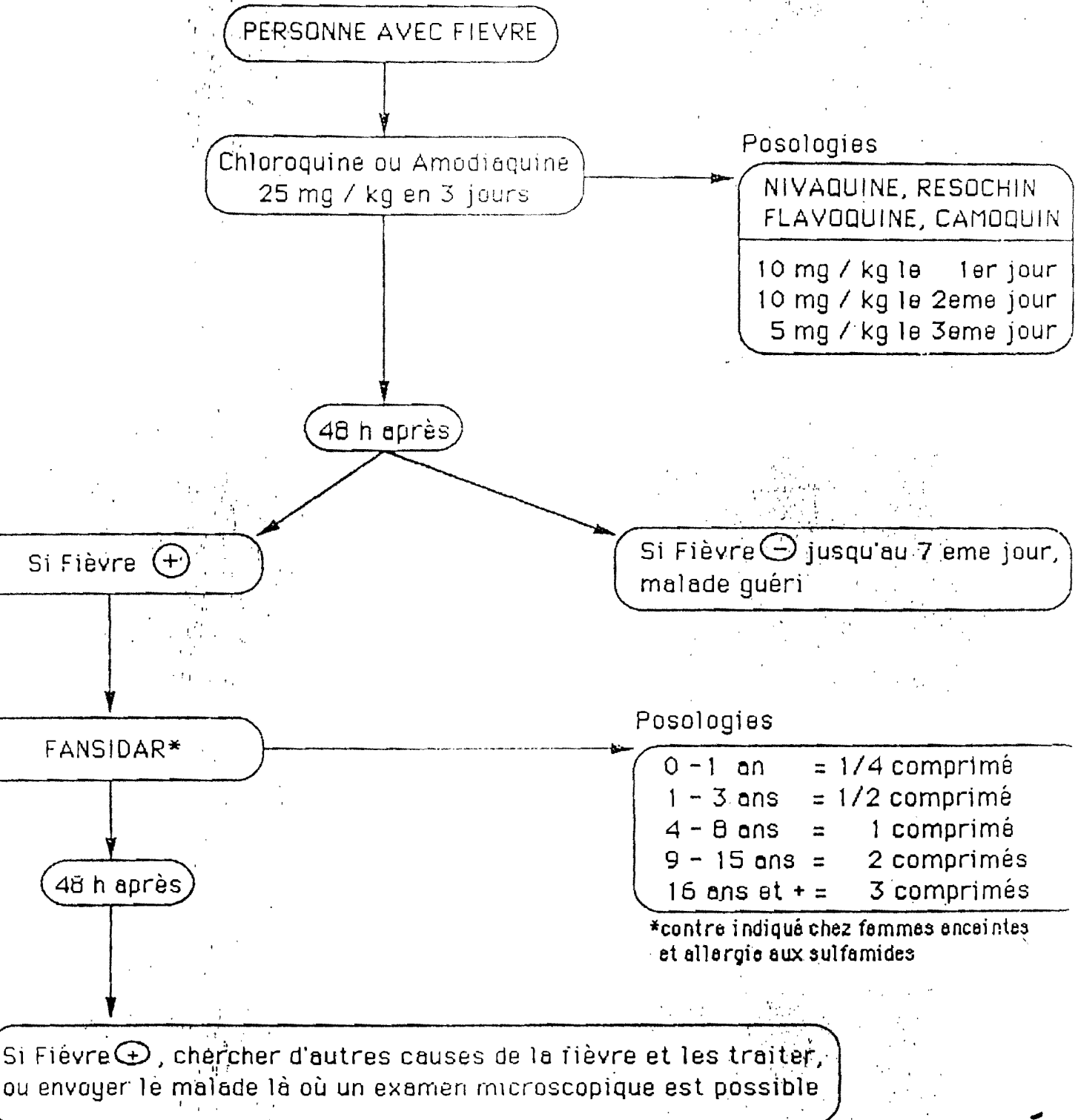
- le bon usage des antipaludiques selon le schéma en vigueur au Burkina;
- les conséquences du non respect de ce schéma.

4. La poursuite de la surveillance de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* aux molécules étudiées et aux nouvelles molécules et son extension à tous les faciès épidémiologiques du pays de façon périodique aussi bien par des études in vivo qu'in vitro.

5. Un appui plus conséquent de l'OMS et des autorités sanitaires aux activités des institutions que sont le CRCP et le CNLP.

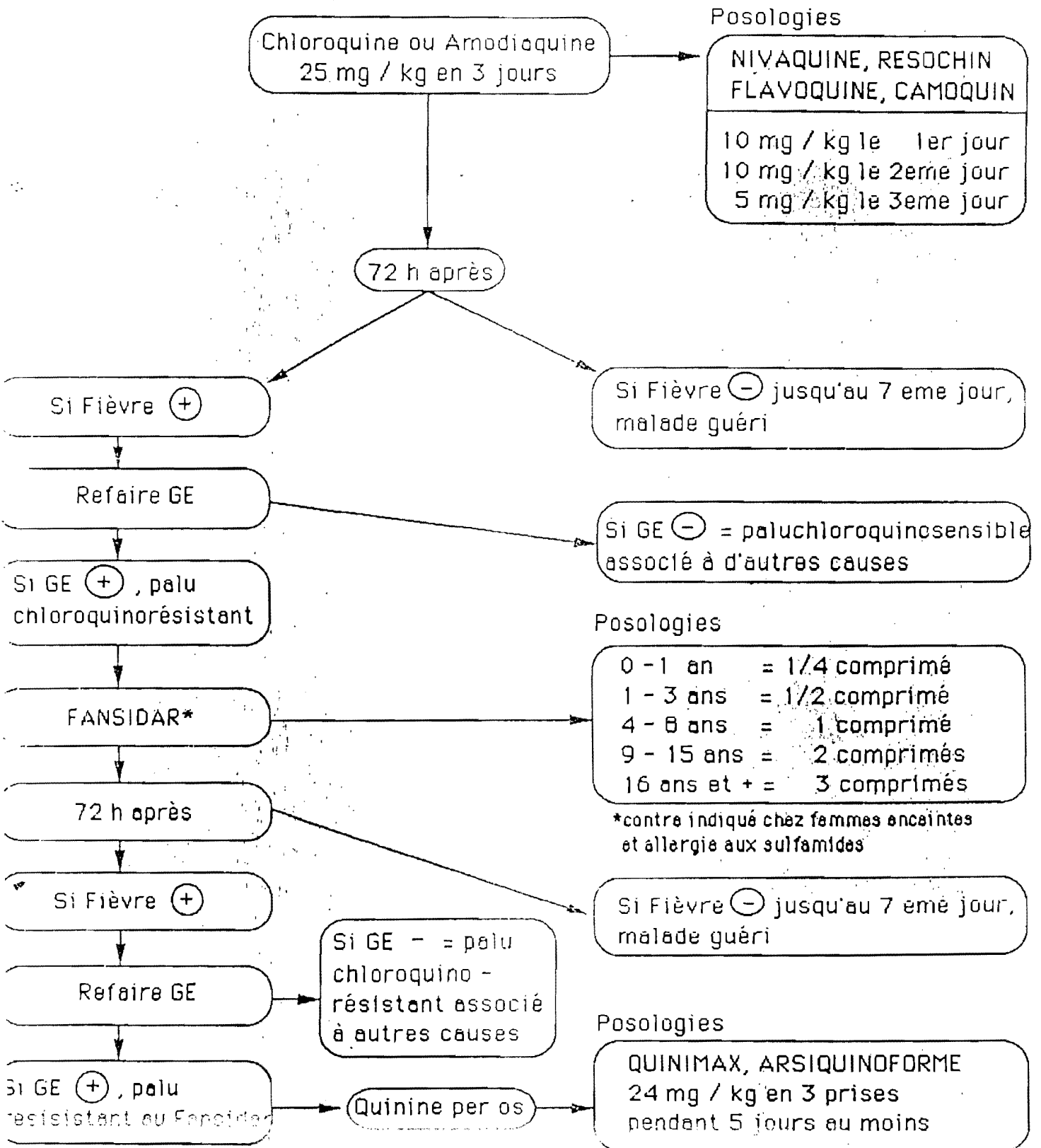
TRAITEMENT PRESOMPTIF DU PALUDISME 1991

quand examen microscopique impossible



TRAITEMENT DU PALUDISME 1991

confirmé par examen microscopique



X. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Aouba A.

Analyse de la situation de la chimiorésistance du paludisme au Burkina-Faso: Conséquences thérapeutiques.

Thèse de Médecine, F.S.S., Ouaga 1992;N°127:127p.

2. Basco L. K., Le Bras J.

In vivo activity of monodesethyl amodiaquine and amopyroquine against African isolates and clones of *Plasmodium falciparum*.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 1993,48:120-125.

3. Basco L. K., Ruggeri C., Le Bras J.

Molécules antipaludiques.

Masson 1994.

4. Basco L. K., Ringwald P., Simon F., Doury J. C., Le Bras J.

Evolution of chloroquine resistance in central and West Africa.

Trop. Med. Parasitol. 1993;44:111-112.

5. Baudon D., Louis J.P., Gateff C., Guiguemé T.R.

Principes de la surveillance épidémiologique de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* aux antipaludéens.

Pub. Med. Afr. 1988;91:33-38.

6. Baudon D., Roux J., Benthein F., Carnevale P., Molez J. F.

Etude de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine in-vivo dans une zone de savane arbustive de Haute Volta à paludisme hyperendémique.

Fiabilité de l'épreuve in-vivo de 28 Jrs en zone de transmission continue.

Doc. WHO/MAL/ 84-1011.

7. Baudon D., Roux J., Carnevale P., Guiguemé T.R.

La chimiothérapie systématique des accès fébriles: une stratégie de relais dans la lutte contre le paludisme en milieu rural.

Méd. Trop. 1983;43:341-345.

8. Brasseur P., Agnamey A., Same Ekobo, Samba G., Favennec L., Kouamovo J.

Etude comparative de la sensibilité in vivo et in vitro de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à l'amodiaquine en Afrique centrale.

Med. Trop. 1995;55,45:36-40.

9. Brasseur P., Kouamouo J., Moyou R.S., Druilhe P.

Comparaison entre la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine, quinine et méfloquine dans le Nord et Sud Cameroun et la pression thérapeutique.

"Symposium international sur le paludisme I.M.T.S.S.A. Marseille 1991":57.

10. Brasseur P., Kouamouo J., Moyou R.S., Druilhe P.

Paludisme résistant à la méfloquine en Afrique centrale en l'absence de pression thérapeutique.

"Symposium international sur le paludisme I.M.T.S.S.A. Marseille 1991":79.

11. Breman J.

Une analyse de la résistance aux médicaments contre le paludisme.

"Actes de la conférence internationale sur les stratégies de lutte contre les paludismes"

O.C.C.G.E. 1988;71-74.

12. Bryskier A., Labro M.T.

Paludisme et médicaments.

Arnette 1988.

13. Carnevale P.

La notion de faciès épidémiologique: stratification des paludismes selon la dynamique de la transmission.

"Actes de la conférence internationale sur les stratégies de lutte contre les paludismes"

O.C.C.G.E. 1988;71-74.

14. Charmot G.

Les antipaludiques en 1987.

Pub. Med. Afr. 1988;91,8:48-54.

15. Charmot G., Ana Rose J.M., Rodhain F., Le Bras J., Coulaud J.P.

Abord géographique de l'épidémiologie de la chloroquino-résistance de *Plasmodium falciparum* Afrique tropicale.

An. Soc. Belg. Med. Trop. 1991;71,3.

16. Charmot G., Coulaud J.P.

Actualités sur l'extension de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum*.

Med. et maladies infectieuses 1988;11:655-662.

17. Charmot G., Coulaud J.P.

Le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* en Afrique (à l'exception des formes pernicieuses).

Med. Trop. 1990;50,1:103-108.

18. Charmot G., Rodhain F.

La chimiorésistance chez *Plasmodium falciparum*, analyse des facteurs d'apparition et d'extension.

Med. Trop. 1982;42,2:417-426.

19. Chou A.C., Chevli R., Fitch C.D.

Ferriprotoporphyrin IX fulfills the criteria for identification as the chloroquine receptor of malaria parasites.

Biochemistry 1980;19:1943-1949.

20. Chou A.C., Fitch C.D.

Mechanism of hemolysis induced by ferriprotoporphyrin IX.

J. Clin. Invest. 1981;68:672-677.

21. C.N.L.P.

Chloroquino-résistance dans la ville de Ouaga.
C.N.L.P. presse 1997;4,2.

22. C.N.L.P.

Chloroquino-résistance dans les postes sentinelles.
C.N.L.P. presse, 1996;3,1.

23. Coulibaly S.O., Lamizana L., Penali K.I., Gayibor A., Comlavi C.E., Gaye O. et coll.
La situation de la chimiorésistance du paludisme dans les états membres de l'OCCGE de 1991-1994.

OCCGE info. 1995;104:7-14.

24. Cowman A., Karcz S., Galatis D., Culvenor J.C.

A. P. Glycoprotein homologue of *Plasmodium falciparum* is localized on the digestive vacuole.

J. Cell. Biol. 1991;113:1033-1042.

25. Dawit W., Tsehaye K., Daraus B., Richard A.

Sensitivity of *Plasmodium falciparum* in vivo to chloroquine and pyrimethamine-sulfadoxine in Rwandan patients in a refugee camp in Zaire.

Trans. Royal Soc. Of Trop. Med. & Hyg. 1995;89:654-656.

26. Del nero L., Lamizana L., Nebié I., Saré S., Bougouma. L., Pietra V.

In-vivo sensitivity of *Plasmodium falciparum* to halofantrine hydrochloride in Burkina-Faso.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 50:102-106.

27. Del Nero L., Lamizana L., Pietra V., Nebié I.

Sensitivity to antimalaria drugs by *Plasmodium falciparum* in Goundry, Oubritenga province (B-F).

Parasitologia 36:287-293.

28. Del Nero L., Nebié I., Soudouem G., Pietra V.

Chloroquine and sulfadoxine/pyriméthamine sensitivity in Burkina-Faso.

In-vivo sensitivity of *Plasmodium falciparum* to chloroquine and sulfadoxine/pyriméthamine in Burkina-Faso.

Trop. and Geo. Med. 46:8-10.

29. Desjardin R.E., Canfields C.J., Haynes J.P., Chnulay J.D.

Quantitative assessment of antimalarial activity in-vitro by a semi-automated microdilution technique.

Antimicrob. Agents Chemother 1979;16:710-718.

30. Diourté Y.

Epidémiologie moléculaire de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux antifolates au Mali: intérêt de la technique de la "polymérase chain reaction" (PCR).

Thèse de médecine, Bamako, ENMP 1995;N°19;98p.

- 31. Ekong R.M., Robson R.J.H., Baker D.A., Warhust D.C.**
Transcripts of the multidrug resistance genes in chloroquine sensitive and chloroquine resistant *Plasmodium falciparum*.
Parasitol. 1993;106,107:107-115.
- 32. Ferone R.**
Dihydrofolate reductase: thymidilate synthase, a bifunctional polypeptide from crithidia fasciculata.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1980;77:5802-5806.
- 33. Fitch C.D.**
Chloroquine resistant *Plasmodium falciparum*: difference in the handling of C₁₄. Amodiaquine and C₁₄. chloroquine.
Antimicrob. Agents Chemother. 1973;3,5:545-548.
- 34. Fitch C.D.**
Mode of action of antimalarial drugs. In: malaria and the red cell.
Ciba Foundation symposium 94.
PITMAN, ed. London 1984:222-232.
- 35. Fitch C.D., Chan R.L., Chevli R.**
Chloroquine resistance in malaria: accessibility of drug receptors to mefloquine.
Antimicrob. Agents Chemother 1979,15,2:258-262.
- 36. Foote S.J., Galatis D., Cowman A.F.**
Amino-acids in the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene of malaria parasites.
Pharmac. Ther. 1990;48:45-59.
- 37. Foote S.J., Thompson J.K., Cowman A.F., Kemp D.J.**
Amplification of the multidrug resistance gene in some chloroquine-resistant isolates of *Plasmodium falciparum*.
Cell. 1989;57:921-930.
- 38. Ginsburg H.**
Antimalarial drugs: is the lysomotropic hypothesis still valid ?
Parasitol. Today. 1990;6,10:334-337.
- 39. Guiguemdé. T.R.**
Evaluation de la chimiorésistance.
In. Paludisme AUPELF-UREF. 1991, Editions Marketing/Ellipses.
- 40. Guiguemdé T.R., Aouba A., Ouedraogo J.B., Lamizana L.**
Ten year surveillance of drug resistant malaria in Burkina-Faso (1982-1991).
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1994;50:699-704.

41. Guiguemdé. T.R., Gbary A.R., Coulibaly S.O.

Rapport final du troisième atelier sur la chimiorésistance du paludisme dans les états de l'OCCGE. Bobo dioulasso, 10-11 juillet 1995.

42. Guiguemdé T.R., Gbary A.R., Coulibaly S.O., Ouédraogo J.B.

Comment réaliser et interpréter les résultats d'une épreuve de chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* chez les sujets malades en zone tropicale.

Cahier santé 1996;6:187-191.

43. Guiguemdé T.R., Sturchler D., Ouédraogo J.B., Drabo M., Etlenger H., Douchet C et coll.

Vaccination contre le paludisme: premier essai avec un vaccin antisporezoite, le (NANP)₃-TT (Ro 40-2361) en Afrique (Bobo dioulasso, Burkina-Faso).

Bull. Soc. Path. Ex. 1990;83:217-227.

44. Guindo H.

Epidémiologie du paludisme et dynamique de la chloroquino-résistance dans une zone de savane soudano-guinéenne au Mali.

Thèse de pharmacie, FMPOS, Bamako 1998;N°102:96p.

45. Gyang F.N., Peterson D.S., Wellems T.E.

Plasmodium falciparum : rapid detection of dihydrofolate reductase mutations that confer resistance to cycloguanil and pyrimethamine.

Exp. Parasitol. 1992;74:470-472.

46. Hyde J.E.

The dihydrofolate reductase-thymidilate synthase gene in the drug resistance of malaria parasites.

Pharmac. Ther. 1990;48:45-59.

47. Jelinek T., Ronn A.M., Curtis J., Durasingh M.T., Leming M.M., Minha J. et coll.

High prevalence of mutations in the dihydrofolate reductase of *Plasmodium falciparum* in isolates from Tanzania without evidence of an association to clinical sulfadoxine-pyrimethamine resistance.

Trop. Med. and Inter. Health. 1997;2:1075-1079.

48. Kamugisha J., Kipp W., Burham G.

In vivo sensitivity of *Plasmodium falciparum* to chloroquine, amodiaquine and sulfadoxine-pyriméthamine in western Ouganda.

Trop. and Geo. Med. 1994;46,6:364-365.

49. Kedy M.D.C.

Etude de la chloroquino-résistance de *Plasmodium falciparum* à Yaoundé: données in vivo et in vitro.

Bull. Liais. Doc. OCEAC. 1998;31,2:9-10.

50. Kouriba B.

Epidémiologie de la chloroquino-résistance au Mali: intérêt d'un test rapide de détection des souches chloroquino-résistantes de *Plasmodium falciparum* par l'utilisation de la chloroquine tritriée (3H) et la vérapamil.

Thèse de pharmacie, ENMP, Bamako 1993;N°20:112p.

51. Krogstad D.J., Schlesinger P.H., Herwaldt B.L.

Antimalarial agents: mechanism of chloroquine resistance.

Antimicrob. Agents Chemother 1988;32,6:799-801.

52. Krogstad D.J., Schlesinger P.H.

A perspective on antimalarial action: Effects of weak bases on *Plasmodium falciparum*.

Biochem. Pharmacol. 1986;35,4:547-552.

53 Krogstad D.J., Schlesinger P.H.

The basis of antimalarial action: non weak base effects of chloroquine on acid vesicle pH.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 1987;36,2:213-220.

54. Le Bras J., Andrieu B., Hatin I., Savel J., Coulaud J.P.

Interprétation du semi-microtest de chimiosensibilité in vitro par incorporation de 3-hypoxanthine.

Pathol. Biol. 1984;32:463-466.

55. Le Bras J., Deleron P.

In vitro study of drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*: evaluation of a new semi-microtest.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 1983;32:447-453.

56. Le Bras J., Ringwald P.

Situation de la chimiorésistance du *Plasmodium falciparum* en Afrique en 1989.

Med. Trop. 1990;50:11-16.

57. Loffler B.M., Bohn E., Hesse B., Kunze H.

Effects of antimalarial drugs on phospholipase A and lysophospholipase activities in plasma, membrane, mitochondrial, microsomal and cytosolic subcellular fractions of rat liver.

Biochem. Biophys. Acta 1985;835:448-455.

58. Louis J.P.

Principes de surveillance de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques.

Pub. Med. Afri. 1988;91,8:33-38.

59. Mahoney J.R., Eaton J.W.

Chloroquine resistant malaria: Association with enhanced plasmodial protease activity.

Biochem. Biophys. Res. Comm. 1981;100,3:1266-1271.

60. Makler M.T., Hinrichs D.J.

Measurement of the lactate dehydrogenase. Stage specific lactate production in synchronized culture.

Exp. Parasitol. 1993;54:391-396.

61. Ministère de la santé de l'action sociale et de la famille, Direction des études et de la planification.

Statistiques sanitaires 1993.

Rapport annuel: 91p.

62. Ministère de la santé de l'action sociale et de la famille, Direction des études et de la planification.

Statistiques sanitaires 1994.

Rapport annuel: 101p.

63. Molinier S., Imbert P., Verrot D., Morillon D., Prazy D., Touze J.

Le paludisme à *Plasmodium falciparum*: résistance de type RI à la quinine en Afrique de l'Est.

Press. Med. 1994;23:1494.

64. Ndyomugenyi R., Magnesun P.

In vivo sensitivity of *Plasmodium falciparum* in school children in Hoima district, western Uganda.

Acta Tropica 1997;66,3:137-143.

65. Nébié I., Diallo G., Lamizana L., Habluetzel A., Pagoni F., Esposito F.

Surveillance active et passive de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine au Burkina-Faso.

4^o Congrès de la société Ouest Africaine de parasitologie, Ouaga 1992:32p.

66. O.C.C.G.E.

Centre Muraz- Laboratoire de parasitologie.

Rapport d'activités 1992:12p.

67. O.C.C.G.E.

Centre Muraz- Laboratoire de parasitologie.

Rapport d'activités: 1993.

68. O.C.C.G.E.

Centre Muraz- Laboratoire de parasitologie.

Rapport d'activités 1994:14p.

69. O.C.C.G.E.

Centre Muraz- Laboratoire de parasitologie.

Rapport d'activités 1995:15p.

70. O.C.C.G.E.

Centre Muraz- Laboratoire de parasitologie

Rapport d'activités 1996.

71. O.C.C.G.E.

Centre Muraz- Laboratoire de parasitologie.

Rapport d'activités 1997:11p.

72. Oduola A.M.J., Milhous W.K., Salako L.A., Walter O., Desjardin R.E.

Reduced in vitro susceptibility to mefloquine in West Africa isolates of *Plasmodium falciparum*.

Lancet 1987;ii:1304-1305.

73. OMS.

Comité d'experts du paludisme.

Series rapports techniques N-127:1957.

74. OMS.

Comité d'experts du paludisme.

Series de rapports techniques N-382:1968.

In-vivo assessment of *P. falciparum* sensitivity chloroquine in Ethiopia.

Mal/ 86-1023.

75.OMS.

Situation du paludisme dans le monde en 1994.

REH 1997;36.

76. Ondima A.G.W.

Etude de la chimiosensibilité in vivo et in vitro de *Plasmodium falciparum* aux antimalariques dans une école primaire de Brazzaville (Congo).

Thèse de pharmacie, ENMP, Bamako 1994:108p.

77. Ouédraogo H.

Etude de la chimiosensibilité in vivo/in vitro de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à la sulfadoxine/pyriméthamine en milieu urbain de Bobo Dsso en 1997.

Thèse de médecine, FSS., Ouaga, 1997;N°29:126p.

78. Ouédraogo J.B., Guiguemdé T.R., Gbary A.R.

Surveillance passive de la chimiosensibilité palustre à Bobo Dsso.

Med. Afr. Noire. 1990;37:259-265.

79. Payne D.

Aspects pratiques de l'utilisation des systèmes standard OMS d'épreuve in vitro (macro et microtest) pour la détermination de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine, la méfloquine, l'amodiaquine et la quinine.

WHO/MAL 1984;84.2:21p.

80. Peters W.

The prevention of antimalarial drug resistance.

Pharmac. Ther. 1990;47:499-508.

- 81. PNUD/ Banque mondiale/ O.M.S.**
Programme spécial pour la recherche et formation en maladies tropicales (T.D.R).
Epidémiologie de la pharmacorésistance des plasmodies: mémorandum d'une réunion de l'O.M.S.
Bull. O.M.S. 1988;66,3:303-325.
- 82. Rapuoda A.B., Oumar J.H., Njagi K., Otieno J.A., Khan B., Omar S.**
Status of antimalarial drugs sensitivity in Kenya.
Malaria and infection diseases in Africa 1998;8:25-43.
- 83. Ruprecht S.O., Doris L., Leopold G.L., Bertrand L., Peter M., Bernhard G., Peter C.K..**
Pyrimethamine/sulfadoxine for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* in young children in Gabon.
Trans. Royal Soc. of Trop. Med. & Hyg. 1997;91:578-579.
- 84. Salganik R.I., Pankova T.G., Chekhonadskikh T.V., Gonina T.M.**
Chloroquine resistance of *Plasmodium berghei*: biochemical basis and counter measures.
Bull. WHO. 1987;65,3:381-386.
- 85. Schlesinger P.H., Krogstad D.J., Herwaldt B.**
Antimalarial agents: Mechanism of action.
Antimicrob. Agents chemother. 1988;32,6:793-798.
- 86. Seydou H.B., Meudy I.**
Evolution de la densité parasitaire chez les enfants paludéens après traitement à la quinine injectable diluée et administrée en intrarectal.
Malaria and infection diseases in Africa 1996;4:9-10.
- 87. Slater A.F.G., Cerami A.**
Inhibition by chloroquine of a novel heme polymerase enzyme activity in malaria trophozoites.
Nature 1992;355:167-169.
- 88. Sokhana C.S., Molez J.F., Ndiye P., Sane P., Trape J.F.**
Tests *in vivo* de chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine au Sénégal: évolution de la résistance et estimation de l'efficacité thérapeutique.
Bull. Soc. Path. Ex. 1997;90,2:83-89.
- 89. Surilia N., Padmanaban G.**
Chloroquine inhibits heme-dependant protein synthesis in *Plasmodium falciparum*.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991;88,4:786-790.
- 90. Toguyeni D.**
Paludisme grave et chimiorésistance en milieu pédiatrique de Bobo Dossou.
Thèse de médecine, F.S.S., Ouaga, 1997;N°17:69p.

- 91. Vander Jagt D.L., Hunsaker L.A., Campos N.M.**
Characterization of a hemoglobine degrading, low molecular weight protease from *Plasmodium falciparum*.
Biochem. Parasitol. 1986;18:389-400.
- 92. Vanderkooi G., Prapunwattana P., Yuthavonc Y.**
Evidence of electrogenic accumulation of mefloquine by malarial parasites.
Biochem. Pharmacol. 1988;37,19:3623-3631.
- 93. Viladary I., Paquet C., Hemelsdaed E., Blanchard G., Sakiz M.**
Chimiosensibilité in vivo de *Plasmodium falciparum* dans la région de Tabou en Côte d'Ivoire.
Bull. Soc. Pathol. Exo. 1997;90,1:10-13.
- 94. Warhurst D.C.**
The quinine hemin interaction and its relevance to antimalarial activity.
Biochem. Pharmacol. 1981;30:3323-3327.
- 95. Webster H.K., Thaithong S., Pavanand K., Yongvanitchit K., Pinswasdi C., Boudreau E.F.**
Cloning and characterization of mefloquine-resistant *Plasmodium falciparum* from Thailand.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1985;34,2:228-235.
- 96. Wellems T.E., Panton L.J., Gluzman I.Y., Rosario V.E., Gwadz R.W., Walker Jonah A., Krogstad D.J.**
Chloroquine resistance not linked to mdr-like genes in *Plasmodium falciparum* cross.
Nature 1990;345:253-255.
- 97. Wernsdorfer W.H., Payne D.**
The dynamics of resistance in *Plasmodium falciparum*.
Pharmac. Ther. 1991;50:95-121.
- 98. Zabré E.**
Etude couplée in vivo/in vitro de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'amodiaquine versus chloroquine en milieu peri-urbain de Bobo Dsso.
Thèse de médecine, F.S.S., Ouaga, 1998;N°44:158p.
- 99. Zolg J.W., Plitt J.R., Chen G.X., Palmer S.**
Point mutations in the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene as the molecular basis for pyrimethamine resistance in *Plasmodium falciparum*.
Mol. Biochem. Parasitol. 1989;36:253-262.

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples:

D'honorer ceux qui ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre méprisé de mes confrères si j'y manque.

Année 1999

DJIRE Abdoul-Azize
BP 3212 Ouaga

TITRE

ANALYSE DE L'EVOLUTION DE LA CHIMIORESISTANCE DU
PALUDISME AU BURKINA-FASO DE 1992 A 1998.

RESUME

Dans le but de connaître la tendance évolutive de la chimiorésistance du paludisme au Burkina-Faso, nous avons effectué une analyse des études de la surveillance passive et active de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* réalisées au Burkina-Faso de 1992 à 1998.

Les taux de chloroquino-résistance in vivo ont présenté des variations d'une localité à une autre avec une tendance à la baisse et à la stabilité sauf à Ouaga où on a observé une tendance à la hausse de 1992 (8.5%) à 1994 (20%) et dans la ville de Fada où on a observé un pic de 54.9% en 1997.

Du point de vue clinique, on a une bonne efficacité thérapeutique, les taux d'échec thérapeutiques étant dans l'ensemble <30%.

In vitro, les taux de chloroquino-résistance ont présenté une stabilité de 1992 à 1994 suivie d'une baisse entre 1995 et 1997. Les taux évoluant entre 22.4% et 24.3%.

Pour les autres antipaludiques, la sulfadoxine-pyriméthamine et l'halofantrine ont présenté des taux de résistance bas aussi bien sur le plan parasitologique que clinique avec une relative stabilité.

Il faut noter l'apparition des cas de résistance in vivo à la quinine en 1995 (0.9%) et la bonne efficacité de l'amodiaquine, les taux de résistance parasitologique et clinique étant respectivement de 4.3% et 2.2% en 1997.

In vitro la quinine, la méfloquine, et l'halofantrine ont présenté un même profil d'évolution avec une stabilité de 1992 à 1994 suivie d'une baisse de 1995 à 1997, les taux évoluant entre 0 et 7.9%.

L'analyse de la polychimiorésistance a montré des cas de multirésistance avec 4, 3 et 2 antimalariques, le pic étant observé avec l'halofantrine et la méfloquine avec 7.6%.

L'ensemble de ces résultats encourage la poursuite du schéma thérapeutique en cours au Burkina-Faso.

MOTS CLES: *Plasmodium falciparum*-Chimiorésistance-in vivo/in vitro-Evolution-Burkina Faso.