

BURKINA FASO

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU



SECTION MEDECINE

Année universitaire 1997-1998

Thèse N°

**ETUDE COUPLEE *IN VIVO/IN VITRO* DE  
LA SENSIBILITE DE *PLASMODIUM  
FALCIPARUM* A L'AMODIAQUINE versus  
CHLOROQUINE EN MILIEU PERI-URBAIN  
DE BOBO-DIOULASSO**

THESE:

Présentée et soutenue publiquement le 8 juillet 1998.  
Pour l'obtention du Grade de **DOCTEUR en MEDECINE**  
(DIPLOME D'ETAT)

Par

**Serge Eric ZABRE**

*Né le 22 Février 1969 à Abidjan (Côte D'Ivoire)*

JURY:

Directeur de thèse:  
**Pr. Robert T. GUIGUEMDE**  
Co-Directeur:  
**Dr. J.B. OUEDRAOGO**

Président: : **Pr. I. Pierre GUISSOU**  
Membres:  
**Pr. Robert T. GUIGUEMDE**  
**Pr. Ag. Blaise SONDO**  
**Dr. Issa SANOU**  
**Dr. Rigobert THIOMBIANO**

## LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES.

A-4-Q : amino-4-quinoléines  
OMS : organisation mondiale de la santé  
OCCGE : organisation de coordination et de coopération pour la lutte contre les grandes endémies.  
CRCP : Centre de Référence pour la chimiorésistance du paludisme  
PCR : polymérase chain reactions  
CI50 : Concentration inhibitrice de la maturation à 50%  
Chu0 ;Chu7: Chloroquinurie au jour 0 ; au jour 7  
DPJ0 ;DPJ3;...DPJ14: densité parasitaire au jour 0;au jour 3 ; ...au jour 14.  
TJ0 ;TJ1 ;....TJ14 :Température corporelle aux jours 0; 1; ....et 14.  
CPM :coup par minute  
ADQ : Amodiaquine  
CHQ :Chloroquine  
CNLP :Centre national de lutte contre le paludisme.  
Piha : nombre de piqûres infestantes par homme et par nuit  
CQ-R :chloroquinorésistance.  
R : résistant  
I : intermédiaire  
S : sensible  
Hb : taux d'hémoglobine  
SGOT : Seric glutamyl oxaloacetic transaminases  
SGPT :Seric glutamylo phosphate transaminases  
BiliT :bilirubinémie totale  
GE : goutte épaisse

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA F.S.S.

### ENSEIGNANTS PERMANENTS

#### Professeurs titulaires

Rambré Moumouni OUIMINGA	Anatomie organogenèse 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

#### Professeurs associés

Ahmed BOU-SALAH	Neuro-chirurgie
Blaise KOUDOGBO	Toxicologie

#### Maîtres de Conférences Agrégés

Julien YILBOUDO	Orthopédie -Traumatologie
Bibiane KONE	Gynécologie - Obstétrique
Alphonse SAWADOGO	Pédiatrie
Kongoré Raphaël OUEDRAOGO	Chirurgie -Traumatologie
François René TALL	Pédiatrie
Jean KABORE	Neurologie
Joseph Y. DRABO	Médecine Interne/Endocrinologie
Blaise SONDO	Santé Publique

#### Maîtres de Conférences associés

Jean TESTA	Epidémiologie -parasitologie
------------	------------------------------

#### Maîtres-Assistants

Lady Kadidiatou TRAORE	Parasitologie
Mamadou SAWADOGO	Biochimie
Jean LANKOANDE	Gynécologie-Obstétrique
Issa SANOU	Pédiatrie
Ludovic KAM	Pédiatrie

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

-----  
Faculté des Sciences de la Santé  
( F.S.S. )  
-----

LISTE DU PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen	Pr. Robert B. SOUDRE
Vice-Doyen Chargé des Affaires Académiques et Directeur de la Section Pharmacie (VDA)	Pr. I. Pierre GUISSOU
Vice-Doyen à la Recherche et à la vulgarisation (VDR)	Pr. Ag. Jean KABORE
Directeur des Stages de la Section Médecine	Pr. Ag. Y. Joseph DRABO
Directeur des Stages de la Section de Pharmacie	Dr OUEDRAOGO / TRAORE R.
Coordonnateur C.E.S. de Chirurgie	Pr. Amadou SANOU
Secrétaire Principal	Mr Gérard ILBOUDO
Chef de Service Administratif et Financier (CSAF)	Mr Mohamed Ousmane ZONGO
Conservateur de la Bibliothèque	Mr Salif YADA
Chef de la Scolarité	Mme Kadi ZERBO
Secrétaire du Doyen	Mme Mariam DICKO
Secrétaire du VDA	Mme KABRE Hakiéta
Secrétaire du VDR	Mme BONKIAN Edwige
Audiovisuel	Mr Alain Pascal PITROIPA
Reprographie	Mr Philippe BOUDA
Service Courrier	Mr Ousmane SAWADOGO

Adama LENGANI	Néphrologie
Omar TRAORE N°1	Chirurgie
Si Simon TRAORE	Chirurgie
Adama TRAORE	Dermatologie Vénérologie
ABdoulaye TRAORE	Santé Publique
Kampadilemba OUOBA	Oto Rhino Laryngologie
Piga Daniel ILBOUDO	Gastro-entérologie
Albert WANDAOGO	Chirurgie Générale
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

**Maîtres-Assistants associés**

Rachid BOUAKAZ	Maladies infectieuses
----------------	-----------------------

**Assistants Chefs de cliniques**

Tanguet OUATTARA	Chirurgie
Sophar HIEN	Chirurgie - Urologie
Timotheé 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
Alexis ROUAMBA	Anesthésie-Réanimation
M. Théophile COMPAORE	Chirurgie
Rabiou CISSE	Radiologie

Y. Abel BAMOUNI  
Blami DAO  
DAO / Maïmouna OUATTARA  
Alain BOUGOUMA  
Alain ZOUBGA  
André K. SAMANDOULOGOU  
KYELEM / Nicole Marie ZABRE  
Rigobert THIOMBIANO  
Raphaël DAKOURE

Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
ORL  
Gastro-Entérologie  
Pneumologie  
Cardiologie  
Maladies Infectieuses  
Maladies Infectieuses  
Anatomie-Chirurgie

### Assistants

Michel AKOTIONGA  
Robert O. ZOUNGRANA  
Seydou KONE  
Boubacar TOURE  
Bobliwendé SAKANDE  
Raphaël SANOU (in memoriam)  
Oumar TRAORE N°2 (in memoriam)  
Pingwendé BONKOUNGOU  
Arsène M. D. DABOUE  
Nonfounikoun Dieudonné MEDA  
Athanase MILLOGO  
Boubacar NACRO  
Vincent OUEDRAOGO  
TRAORE / BELEM Antoinette  
DA S. Christophe  
KARFO Kapouné  
NIANKARA Ali  
OUEDRAOGO Nazinigouba  
SANON Aurélien Jean  
SORGHO / LOUGUE Claudine  
YE / OUATTARA Diarra  
ZANGO Bernabé

Gynécologie-Obstétrique  
Physiologie  
Neurologie  
Gynéco-Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Pneumo-phtisiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Médecine du Travail  
Pédiatrie  
Chirurgie  
Psychiatrie  
Cardiologie  
Réanimation  
Chirurgie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Chirurgie

### Assistants associés

Caroline BRIQUET  
Valérie MURAILLE

Chimie-Analytique,  
Pharmacologie et Toxicologie  
Galénique et Chimie-Analytique

### Assistants Biologistes des Hôpitaux

Lassina SANGARE	Bactéριο-Virologie
Idrissa SANOU	Bactéριο-Virologie
Rasmata OUEDRAOGO/TRAORE	Bactéριο-Virologie
Harouna SANON	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
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 BELEMTUGOURI	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
--------------	---------

**Faculté de Droit et Sciences Politiques (FDSP)**

**Assistants**

Jean Claude TAITA	Droit
-------------------	-------

**ENSEIGNANTS VACATAIRES**

Mme Henriette BARY	Psychologie
Boukari Joseph OUANDAOGO	Cardiologie
Aimé OUEDRAOGO	Ophtalmologie
R. Joseph KABORE	Gynécologie-Obstétrique
Saïdou Bernard OUEDRAOGO	Radiologie
Dr Bruno ELOLA	Anesthésie-Réanimation
Dr Michel SOMBIE	Planification
Dr Nicole PARQUET	Dermatologie
M. GUILLRET	Hydrologie
M. DAHOU ( in memoriam)	Hydrologie
Dr Bréhima DIAWARA	Bromatologie
Dr Annette OUEDRAOGO	Stomatologie
Dr Adama THIOMBIANO	Législation Pharmaceutique
Dr Sidiki TRAORE	Galénique
Mr Mamadou DIALLO	Anglais
Mr KPODA	Anglais
Dr Badioré OUATTARA	Galénique
Dr Tométo KALOULE	Médecine du Travail
Dr Alassane SICKO	Anatomie

Dr Aline TIENDREBEOGO	Chimie Analytique et contrôle médical.
Dr Séni KOUANDA	Santé Publique
Dr Noël ZAGRE	Nutrition
Dr TRAORE / COULIBALY Maminata	Biochimie

### 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)

#### 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 ( Paris XI )
Pr. M. BOIRON	Physiologie

### Mission de l'Université Libre de Bruxelles (ULB)

Pr. Marc VAN DAMME	Chimie Analytique-Biophysique
Pr. Viviane MOES	Galénique

*DEDICATIONS*

*Je voudrais dédier très humblement ce travail à...*

*...Mon père LIGNON Séverin, tu as été plus qu'un père pour moi, tu as été mon ami. Tu as toujours veillé à ce que je ne manque jamais de rien. Ce modeste travail ne suffira peut-être pas à compenser tous les sacrifices consentis pour mon éducation mais c'est pour le moment tout ce que je peut t'offrir, je te prie de l'accepter ainsi que toute ma profonde gratitude.*

*...Ma mère Adèle, tu as toujours été ma complice, ma conseillère, mon soutien ; tu as souvent pleuré pour moi puisse ce travail te redonner un peu de sourire.*

*...Mon grand père feu Samuel NOMBRE, mon premier ami, tu es parti beaucoup trop tôt...*

*...Ma grand mère Julienne, par tes prières tu m'as toujours*

*...Mes frères et soeurs : Serge, Didier, Laure, Hervé, Nicole,*

galvanisé pour achever ce travail  
fait.

*...Awa notre « maman », tu es partie trop tôt, Puisse le Tout Puissant t'accueillir en sa demeure .*

*...Mes oncles disparus, Victor Nébié, Augustin Bandaogo, Jean Zabré, vous êtes partis trop tôt sans avoir pu goûter au fruit de l'arbre si intensément entretenu ; Dieu vous accorde sa paix.*

*...Mes tantes, Angèle, Delphine, Marie, Agnès, Delphine Ouédraogo, Marie-Théophile, Constance Nombéré, Françoise Nébié,*

*...Mes oncles, Georges, Vincent, Théodore, Alfred, Benjamin, Paul, Thomas, Solo, Hypolite.*

*...Dr Lucie Nébié, plus que ma tante, ma grande soeur et mon idole ; mes sincères remerciements.*

*Aux familles Zabré, Nombéré, Bancé, Bandaogo, Bambara, Ouédraogo, Sanou, Lompo, Somé Batiana, Gnanou, toute ma profonde gratitude.*

*...Alima, ton amour m'a aidé à surmonter bien des difficultés puisse-t-il croître d'avantage et se perpetuer.*

...*Mes collègues*, en particulier : Nicole, Nina, Léopold, « Doprobé », Ali, Robert, Issou, Solange, Georges, Mathieu, Harouna, Yoda, « Nag Yous », Hermann, ... pour les moments inoubliables qu'on a passé ensemble .

...*Korotoum*, pour toute l'attention que tu n'as jamais cessé de m'accorder.

...*Christine Compaoré*, pour ta simplicité et ton grand cœur .

...*Mr Diallo Moussa* et famille.

...*Mr Traoré Aboubacar* et famille.

...*Mes amis* de l'A.E.I.U.O., de L'A.P.S.E.D., de Génération Espaco et du Rotaract Club de Ouagadougou.

A NOS MAITRES ET JUGES

**A notre maître et président du jury,  
Monsieur le Professeur Innocents Pierre GISSOU**

Professeur titulaire de la chaire de pharmacologie,  
Vice doyen chargé des affaires académiques,  
Directeur de la section Pharmacie de la FSS,  
Chef de service du laboratoire de chimie et de biochimie  
du CHNYO,

C'est un honneur que vous nous faites d'accepter de  
présider ce jury. Séduit et impressionné par votre  
maîtrise de la pharmacologie pendant nos études, nous  
sommes plus que comblé de votre contribution à ce modeste  
travail.

Tous nos respectueux hommages.

**A notre maître et juge  
Monsieur le Professeur agrégé Blaise SONDO**

Professeur agrégé de Santé Publique,  
Chef du département de Santé Publique à la FSS  
Chef de service du SIM au CHNYO

En acceptant de juger ce modeste travail vous le rehausser  
de votre sens particulier de la rigueur et de  
l'organisation .Nous sommes convaincus qu'il gagnera  
toutes les qualités requises après avoir été soumis à la  
lumière de vos jugements et conseils.  
Veuillez trouver ici l'expression de nos profondes  
considérations.

**A notre maître et juge  
Monsieur le Docteur Issa SANOU**

Médecin pédiatre  
Maître assistant à la FSS

Nous avons été frappé par votre simplicité , votre  
dévouement et votre disponibilité envers les étudiants en  
faculté comme lors de nos passages dans vos services.  
Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde  
gratitude.

**A notre maître et juge  
le Docteur Rigobert THIOMBIANO**

Médecin infectiologue  
Assistant chef de clinique à la FSS  
Médecin-Chef du service des maladies infectieuses du CHNYO

Merci d'apporter votre contribution à ce modeste travail  
en acceptant de le juger.  
Votre avis d'infectiologue nous permettra de le parfaire.

**A notre maître et Directeur de thèse**  
**Le Médecin Colonel Tinga Robert GUIGUEMDE**

Professeur titulaire de la chaire de Parasitologie  
Expert de l'O.M.S.  
Chef de la section Parasitologie du Centre Muraz  
Médecin-chef du C.R.C.P./O.C.C.G.E.  
Docteur *honoris causa* de la Faculté de Bordeaux II

C'est un très grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail. Permettez-nous de vous témoigner toute notre reconnaissance pour avoir, en dépit de vos multiples occupations, trouvé le temps de le suivre très étroitement. Vous nous avez inculqué votre rigueur et votre amour du travail bien fait, tout au long de ce travail.  
Vos immenses qualités humaines à côté de celles d'homme de sciences ont fini de nous séduire.  
Tout simplement, mais très sincèrement merci pour tout.

**A notre Maître et co-directeur de thèse**  
**Monsieur le Docteur Jean Bosco OUEDRAOGO**

Médecin parasitologue  
Maître de recherches au Centre Muraz

Votre aide a été très précieuse à la réalisation de ce travail, par vos observations et conseils.  
Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

*REMERCIEMENTS*

*Je voudrais dire, très sincèrement un grand merci à...*

*...tout le personnel de la section Parasito/Entomo du Centre Muraz et du laboratoire en particulier: Dr COULBALY, Dr BALDET, DIBATE (l'homme prudent!) Patrice (mon complice) Natogoma, Bakary (le grand chef!), Demba, Albert, Bicaba, Dominique, Tamboula, Alice (ma chérie!) Placide, Adissa, sans vous ce travail n'aurait jamais vu le jour.*

*...tout le personnel du Centre Muraz, en particulier: Dr OANGRE, Dr MEDA, Compaoré, Simporté, Mon oncle Ky, Dera, Lata, Ibrahim Diallo, Alfonse, Diane, Olivier, Soul, pour votre disponibilité et vos encouragements.*

*...Mme Dao, Cécile, Charles, pour toutes les fois où je vous ai fatigué.*

*...tout le personnel du CSPS de SARFALAO et de HAMDALAYE, pour votre disponibilité et votre aide.*

*...tous les médecins et les infirmiers du CANSS, en particulier ceux du Bloc opératoire et des Urgences.*

*...Mmes MILLOGO, ROULAMBA, BARRO, THOMBIANO, SERE, TRAORE, ce fut pour moi une grande joie et un honneur de vous avoir rencontré et d'avoir travaillé avec vous.*

*...Mr GNANOU Issa, sa femme et ses enfants à OUEZZIN VILLE, vous avez été ma famille à Bobo merci pour toutes les fois où vous m'avez porté secours, ce travail est le vôtre.*

*...Mon oncle NOMBRE Pierre et sa famille pour les encouragements que tu n'as cessé de me faire.*

*...Ma tante Adjaratou, pour tes bénédictions*

*...tout le personnel de la cardio au CAMO pour m'avoir « ressuscité » en 1994.*

*...tout le personnel des urgences médicales du CAMO pour votre soutien*

*...Mr ATSE mon maître du CM2. Vous avez toujours été là aux grands tournants de ma vie, ce travail vous est entièrement dédié.*

*...Moussa, pour ton aide incommensurable.*

*« Par délibération, la Faculté des Sciences 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. »*

## SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	3
I. ENONCE DU PROBLEME .....	6
II. OBJECTIFS .....	9
1 OBJECTIF GENERAL : .....	10
2 OBJECTIFS SPECIFIQUES: .....	10
III. GENERALITES SUR LE TRAITEMENT DU PALUDISME .....	11
1 CLASSIFICATION DES ANTIPALUDIQUES .....	12
2 TRAITEMENT DE L'ACCES SIMPLE .....	16
3 TRAITEMENT DU PALUDISME GRAVE .....	17
4 LA CHIMIOPROPHYLAXIE .....	17
IV. LA CHIMIORESISTANCE .....	18
1 DEFINITION .....	19
2 REPARTITION GEOGRAPHIQUE .....	19
3 MODE D'ACTION DES ANTIPALUDIQUES ET MECANISMES DES CHIMIORESISTANCES .....	24
4 FACTEURS D'APPARITION ET D'EXTENSION DES RESISTANCES .....	28
5 CONSEQUENCES EPIDEMIOLOGIQUES .....	30
6 ASPECTS CLINIQUES ATYPIQUES DU PALUDISME CHIMIORESISTANT ..	31
7 METHODES D'ETUDE DE LA CHIMIORESISTANCE .....	31
8 SURVEILLANCE DE LA CHIMIORESISTANCE .....	36
V. LE PALUDISME AU BURKINA FASO .....	38
1 EPIDEMIOLOGIE .....	39
2 LE PALUDISME A BOBO-DIOULASSO .....	43
3 LA CHIMIORESISTANCE AU BURKINA FASO .....	44
VI. METHODOLOGIE .....	47
1 CADRE DE L'ETUDE .....	48
2 PERIODE DE L'ETUDE: .....	53
3 PROTOCOLE .....	53
4 INTERPRETABILITE, ANALYSE ET VALIDITE DES TESTS .....	63
5 LIMITES ET BIAIS DE L'ETUDE. ....	65
VII RESULTATS .....	66
1 DONNEES GENERALES. ....	67
2 RESULTATS DES TESTS IN VIVO .....	78
3 RESULTATS DES TESTS IN VITRO .....	91
4 RESULTATS DES REPONSES COUPLEES IN VIVO/IN VITRO .....	94
5 COMPARAISON DES REPONSES A L'AMODIAQUINE ET A LA CHLOROQUINE. .....	96
VIII. DISCUSSION .....	103
1 DE LA METHODOLOGIE .....	104
2 DE L'EFFICACITE CLINIQUE DES DEUX MEDICAMENTS : .....	105
3 DE L'EFFICACITE PARASITOLOGIQUE DES DEUX MEDICAMENTS .....	106
4 DE LA PERIODE D'ETUDE .....	106
5 DE L'AGE DES PATIENTS .....	107
6 DU TEST URINAIRE .....	107

7 DE LA REPONSE IN VITRO .....	108
8 DE LA TOLERANCE DES DEUX MEDICAMENTS : .....	110
IX. CONCLUSION .....	111
X. SUGGESTIONS .....	114
XI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	116
XII ANNEXES .....	128

## **INTRODUCTION**

Le paludisme (du latin *palus* qui veut dire marais ) ou encore malaria ( qui signifie mauvais air, en italien) est une érythrocytopathie parasitaire fébrile très répandue à travers le monde. Sa zone de prédilection est la zone tropicale et la zone intertropicale où il est très meurtrier ; surtout dans la population des enfants de 0 à 5 ans (OMS REH sept.1997)[69] .

C'est une très vieille maladie dont la découverte remonterait au deuxième siècle avant Jésus-Christ où les grecs et les Romains firent la relation entre la fièvre et la proximité des terrains marécageux. Aujourd'hui encore elle reste toujours d'actualité et se situe au premier rang des pathologies infectieuses dans le monde.[69].

Le paludisme est dû à l'infestation par un protozoaire hématozoaire du genre *Plasmodium* inoculé à l'homme lors d'une piqûre par un moustique: l'anophèle femelle .

Quatre espèces plasmodiales sont habituellement responsables du paludisme chez l'homme; ce sont *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax* et *P. ovalae*.

En 1994, selon l'OMS, ce sont 2,3 milliards de personnes dans le monde, soit 41% des populations, qui vivraient en zone à risque de paludisme; l'incidence de la maladie est passée à 300 - 500 millions de cas par ans. Et 1,5 à 2,7 millions de personnes meurent de paludisme chaque année[69] .

De 140 à 280 millions de ces accès de paludisme cliniques touchent des enfants de moins de 5 ans ; avec 1.000.000 de décès.

En Afrique environ 74% de la population estimée à 571 millions en 1994, résiderait dans des zones de forte endémicité où la transmission est intense et permanente et où l'espèce la plus rencontrée est *P. falciparum*.

Elle est responsable des formes graves de paludisme. Un cas de fièvre sur trois lui est imputable et environ 25 à 40% des hospitalisations sont le fait du paludisme[33].

Toujours en 1994, 22 pays ont notifié 27,6 millions de cas dont 24326 cas mortels. Quatre vingt un pour cent des cas ont été enregistrés par 4 pays: Tanzanie(29%), Kenya(22%), Malawi(17%) et Zambie (13%). Plus de la moitié des décès signalés (7567 cas ) sont survenus en République Démocratique du Congo. et en Angola[69].

Depuis la découverte en 1880, par LAVERAN de l'agent pathogène, et la description en 1887, par ROSS du vecteur, des progrès n'ont cessé d'être réalisés, quant à la connaissance parfaite de la maladie et de ses déterminants ainsi que des moyens de la traiter et de lutter contre sa propagation .

Mais le début du siècle a vu apparaître le phénomène de la chimiorésistance du *Plasmodium* aux antipaludiques. Cette chimiorésistance s'est très vite répandue à tout le globe rendant encore plus difficile la lutte contre la maladie.

Il a donc fallu réorienter la lutte contre la maladie et redéfinir de nouveaux objectifs; c'est ainsi que les nouvelles stratégies ont été élaborées, se basant sur la réduction du contact homme-moustique (utilisation d'insecticides et de moustiquaires imprégnées d'insecticide, entre autres ); la chimiothérapie systématique des accès fébriles et enfin et surtout la surveillance de la chimiorésistance.

En Afrique de l'Ouest le CRCP/OCCGE organise et coordonne la surveillance de la chimiorésistance dans tous les pays membres. Cette surveillance passe par l'organisation et l'exécution de tests de chimiosensibilité *in vivo* et *in vitro* des parasites (en l'occurrence *Plasmodium falciparum*) aux antipaludiques dans les populations des pays concernés afin de déterminer la tendance évolutive de cette chimiosensibilité et de réajuster s'il y a lieu les stratégies thérapeutiques.

La présente étude que nous avons menée visant à comparer l'efficacité *in vivo/in vitro* de la chloroquine et de l'amodiaquine, entre dans ce cadre.

## **I. ENONCE DU PROBLEME**

Depuis son apparition en Afrique dans les années 1978[20,69,95] la chloroquinorésistance du paludisme n'a cessé de s'étendre; en effet initialement découverte à l'Est, elle s'est en moins de 10 ans retrouvée dans l'Ouest africain en passant par le centre. En même temps qu'elle s'étendait en espace, la chimiorésistance gagnait aussi les autres espèces plasmodiales et les autres molécules antipaludiques[16,31,79,81,82,88,] .

Notre pays n'est pas resté à l'écart de ce phénomène car dès 1983 la chloroquinorésistance a été décrite *in vitro*[9] et confirmée *in vivo* en 1988[76].

Cette situation a donc poussé les autorités sanitaires compétentes à modifier les stratégies de lutte antipaludique. Ainsi les méthodes traditionnelles de lutte telles que la lutte anti-vectorielle par les campagnes de pulvérisation d'insecticides et la promotion de la chimioprophylaxie de masse ont été peu à peu abandonnées au profit de nouvelles stratégies telle que la chimiothérapie systématique des accès fébriles, qui semble être plus efficace[8].

Notre pays , qui abrite le CRCP/Centre Muraz[37] a adhéré pleinement à cette nouvelle stratégie avec comme médicaments préconisés en première intention la chloroquine et l'amodiaquine, en cas d'intolérance du premier, aux posologies de 25mg/kg .

Ces médicaments sont d'accès facile et généralement bien tolérés par les individus si bien que la chloroquine est aujourd'hui l'objet d'utilisation anarchique (faiblesse des doses, insuffisance du nombre de jours de traitement) ce qui est une voie ouverte à l'extension de la chloroquinorésistance.

Si la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine est bien connue grâce aux nombreuses études menées depuis 1982 par les chercheurs du Centre Muraz[7,9,10,11,48,] avec des taux atteignant parfois les 20% [77 ], il n'en est pas de même quant à la résistance à l'amodiaquine .En effet très peu d'études ont été réalisées, aussi bien dans notre pays que dans la sous région sur la résistance à cette molécule. OUEDRAOGO et al [76] rapportent 0% de résistance à l'amodiaquine contre 17% à la

chloroquine *in vitro* à Bobo-dioulasso en 1988, et en 1996 PRADINES et al.[79] notaient 51% de résistance *in vitro* à la chloroquine et 0% à l'amodiaquine sur un échantillon de 226 isolats sénégalais. C'est ainsi que DELORON et al[33] et LE BRAS et al.[54], devant la montée sans cesse croissante de la chloroquinorésistance, ont même proposé de préconiser l'amodiaquine à la place de la chloroquine dans les zones où la chloroquinorésistance était modérément élevée.

Avec le développement en Afrique subsaharienne en général et dans notre pays en particulier de la chloroquinisation, soit organisée sous forme de chimiothérapie systématique des accès fébriles, soit spontanément effectuée par la population, il apparaît plus que nécessaire de surveiller régulièrement la sensibilité des souches de *P. falciparum* aux antimalariques usuels (en particulier la chloroquine et l'amodiaquine, armes privilégiées de notre stratégie thérapeutique contre le paludisme non compliqué.).

C'est dans l'optique de faire le point des résistances aux antimalariques couramment utilisés au Burkina Faso et de comparer l'efficacité thérapeutique de l'amodiaquine à celle de la chloroquine que nous avons réalisé cette étude avec le CRCP du Centre Muraz d'Août 1997 à Décembre 1997 dans le CSPS de SARFALAO, en zone péri-urbaine de Bobo-dioulasso.

## **II. OBJECTIFS**

---

## 1 .OBJECTIF GENERAL :

---

Comparer le niveau de sensibilité actuel *in vivo* et *in vitro* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à l'amodiaquine en zone péri urbaine de Bobo-dioulasso.

---

## 2 .OBJECTIFS SPECIFIQUES:

---

2.1. Déterminer la sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à l'amodiaquine par le test d'efficacité thérapeutique de 14 jours, chez les enfants de 1 à 15 ans fréquentant le CSPA de Sarfalao en zone péri-urbaine de Bobo-dioulasso.

2.2. Déterminer l'efficacité clinique et biologique ,et la tolérance actuelle de la chloroquine et de l'amodiaquine chez ces enfants.

2.3. Mesurer la réponse *in vitro* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine, à l'amodiaquine, à la quinine et à l'halofantrine.

### **III. GENERALITES SUR LE TRAITEMENT DU PALUDISME**

---

## **1 . CLASSIFICATION DES ANTIPALUDIQUES**

---

selon leur point d'impact au niveau du cycle du parasite on peut classer les antipaludiques en deux groupes majeurs: les schizonticides et les gamétocytocides.

### **1.1 LES SCHIZONTOCODES :**

Ils sont actifs sur les formes endo-érythrocytaires du cycle schizogonique (figure 1). Certains sont d'action rapide, induisant rarement des résistances (groupe I) tandis que d'autres sont d'action plus lente induisant plus facilement des résistances (groupe II).

#### **1.1.1 .Les Schizontocides d'action rapide (groupe I):**

Ce sont les médicaments de la phase aiguë, et les plus utilisés.

##### **1.1.1.1 La Quinine:**

C'est un antipaludéen naturel; c'est le médicament de l'urgence et de l'accès grave.

Elle se présente sous forme de comprimés dosés à 100, 125, 250, 500mg (QUINIMAX<sup>R</sup>) ; et sous forme d'ampoules injectables de 1, 2, 4, et 5ml (QUINIMAX<sup>®</sup>).

##### **1.1.1.2 Les Amino-4-quinoléines:**

La chloroquine et l'amodiaquine sont les médicaments les plus utilisés. Leur absorption per os est rapide avec une biodisponibilité élevée.

Ils se concentrent de façon beaucoup plus importante dans les hématies que dans le plasma.

Pour la chloroquine une variabilité individuelle notable a été signalée; de même que chez les sujets impaludés on observe une élimination lente, une malabsorption a été signalée, la chloroquine se retrouvant inchangée dans les selles (effet caillou)[18]

L'élimination de la chloroquine est extrêmement lente avec une demi-vie de 7 à 60 jours dans le sang; elle reste dosable dans l'urine entre 119 jours et un an [18].

Pour l'amodiaquine, c'est son métabolite principal la monodéséthyl-amodiaquine qui est active[28]; elle est plus rapidement éliminée que la chloroquine.

La chloroquine existe en comprimés dosés à 100mg et 300 mg (NIVAQUINE<sup>R</sup> , ARALEN<sup>R</sup> ) tandis que l'amodiaquine existe sous forme de comprimés dosés 150 mg et 200 mg (FLAVOQUINE<sup>R</sup> , CAMOQUIN<sup>R</sup> ).

Il existe aussi une forme injectable pour la chloroquine mais actuellement ,elle n'est utilisée que dans les pays anglo-saxons; les pics sériques atteignent très rapidement des seuils critiques induisant ainsi des accidents cardiovasculaires parfois graves .

Les effets secondaires de la chloroquine aux doses préconisées sont minimes (troubles digestifs, prurit). L'amodiaquine a été reconnue responsable d'hépatites et d'agranulocytoses graves surtout lorsqu'elle est utilisée en chimioprophylaxie.

#### 1.1.1.3 Les 4-quinoléines methanols:

L'halofantrine (HALFAN<sup>R</sup>) et la méfloquine (LARIAM<sup>R</sup> )sont les représentants de cette classe ; ce sont de nouveaux médicaments très efficaces sur la phase aiguë de la maladie et leur utilisation est préconisée surtout en zone de chloroquinorésistance.

#### 1.1.1.4 Le quinghaosu ( artémisine ) :

c'est un antipaludique naturel dérivé du QUINGHAO (plante de la pharmacopée traditionnelle chinoise); plusieurs études ont permis de mettre en évidence sa très grande efficacité aussi bien sur l'accès simple que sur l'accès grave [1]

Le dérivé artesunate est présenté sous forme de comprimés à 50 mg (ARSUMAX<sup>®</sup>) et le dérivé arthemeter sous forme d'ampoules injectables de 80mg en 1ml (PALUTHER<sup>®</sup>).

#### 1.1.2 Les schizonticides d'action lente

Ils sont très peu maniabiles. Cette classe comprend :

- les antifoliques ( sulfones et sulfamides).
- les antifoliniques ( diguanides, diaminopyrimidine).

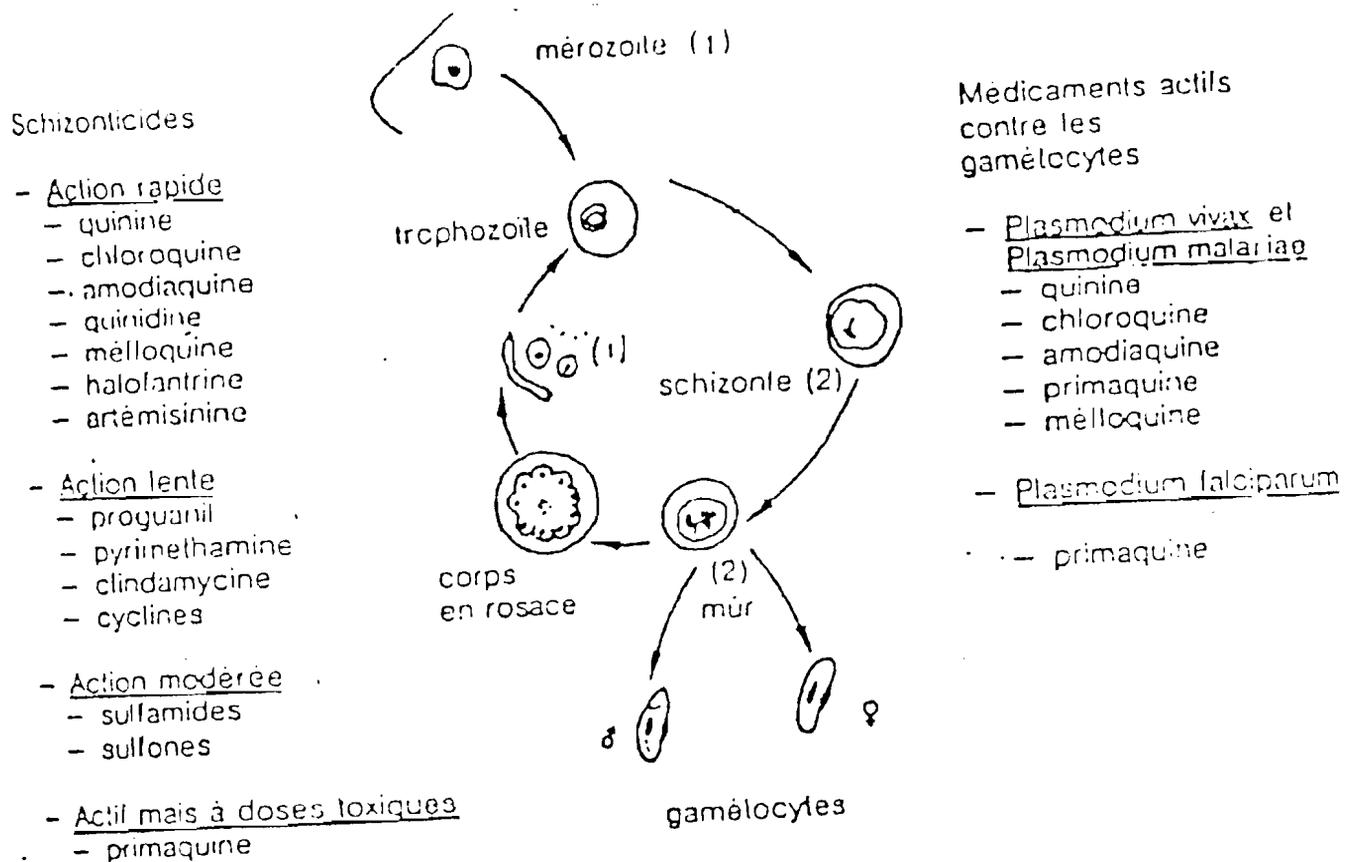
Les sulfones (notamment la sulfadoxine), utilisés en association avec la pyriméthamine accroît l'efficacité de cette dernière en thérapeutique. Et la durée d'action de cette association est de 15 jours environ.

Le proguanil a fait l'objet de peu d'études pharmacocinétiques ; après une absorption rapide, il est métabolisé en cycloguanil, le principe actif. En prophylaxie il comporte le meilleur rapport efficacité tolérance.

Tous ces médicaments comportent un risque hématologique (leucopénie)

#### 1.2 LES GAMETOCYTOCIDES

Ils sont actifs sur les formes sexuées du parasite. Certains auraient une action sur les formes exo-érythrocytaires hépatiques. Cette classe d'antipaludiques est essentiellement constituée par les amino-8-quinoléines telle que la primaquine.



**Figure N°1 : points d'impact des antipaludiques sur le cycle de *P. falciparum*. (18)**

---

## 2. TRAITEMENT DE L'ACCÈS SIMPLE

---

Il repose essentiellement sur les amino 4 quinoléines, surtout la chloroquine qui malgré l'apparition de souches plasmodiales résistantes demeure le médicament de choix de l'accès simple.

La prise en charge du paludisme est assez bien codifiée et schématisée sous forme d'algorithme.

Grâce à son coût très abordable la chloroquine demeure encore 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 [6,7,8].

Les schémas thérapeutiques de l'accès palustre simple sont les suivants:

En première intention, la chloroquine est administrée par voie orale à raison de 25 mg/kg réparties sur 3 jours : 10 mg/kg le premier et le deuxième jour et 5 mg/kg le troisième jour. La forme injectable retrouvée dans les pays anglo-saxons est utilisée en cas de vomissements ou d'intolérance digestive. Cependant, elle est déconseillée chez l'enfant en dessous de 5 ans .

L'amodiaquine, à la dose de 25 mg/kg sur 3 jours peut remplacer la chloroquine dans les cas d'intolérance de celui-ci.

En deuxième intention, en cas d'échec à la chloroquine, l'association sulfadoxine-pyriméthamine est administrée à la posologie de 1 comprimé pour 20 kg de poids corporel avec un maximum de 3 comprimés en une prise unique par jour.

En troisième intention, la quinine, dans les cas d'échec au traitement de deuxième intention, est administrée à la posologie de 8 mg/kg toutes les 8 heures pendant 5 à 7 jours.

#### 1.1.1.4 Le quinghaosu ( artémisine ) :

c'est un antipaludique naturel dérivé du QUINGHAO (plante de la pharmacopée traditionnelle chinoise); plusieurs études ont permis de mettre en évidence sa très grande efficacité aussi bien sur l'accès simple que sur l'accès grave [1]

Le dérivé artesunate est présenté sous forme de comprimés à 50 mg (ARSUMAX<sup>R</sup>) et le dérivé arthemeter sous forme d'ampoules injectables de 80mg en 1ml (PALUTHER<sup>R</sup>).

#### 1.1.2 Les schizonticides d'action lente

Ils sont très peu maniabiles. Cette classe comprend :

- les antifoliques ( sulfones et sulfamides).
- les antifoliniques ( diguanides, diaminopyrimidine).

Les sulfones (notamment la sulfadoxine), utilisés en association avec la pyriméthamine accroît l'efficacité de cette dernière en thérapeutique. Et la durée d'action de cette association est de 15 jours environ.

Le proguanil a fait l'objet de peu d'études pharmacocinétiques ; après une absorption rapide, il est métabolisé en cycloguanil, le principe actif. En prophylaxie il comporte le meilleur rapport efficacité tolérance.

Tous ces médicaments comportent un risque hématologique (leucopénie)

### 1.2 LES GAMETOCYTOCIDES

Ils sont actifs sur les formes sexuées du parasite. Certains auraient une action sur les formes exo-érythrocytaires hépatiques. Cette classe d'antipaludiques est essentiellement constituée par les amino-8-quinoléines telle que la primaquine.

---

### **3 TRAITEMENT DU PALUDISME GRAVE**

---

#### **3.1 TRAITEMENT DU NEUROPALUDISME**

C'est l'indication de la quinine en perfusion intraveineuse lente à la posologie de 25 mg/kg et par jour, à raison de 8 mg/kg dans 250ml de sérum glucosé isotonique à passer en 4 heures toutes les 8 heures, jusqu'à ce que l'état du malade permette le relais par la voie orale. Ce traitement commence en général par l'administration d'une dose de charge au patient à raison de 20mg /kg de poids corporel, en perfusion dans 250ml de soluté glucosé à 5%. En fonction de l'état du malade un traitement symptomatique sera associé (vasodilatateur cérébral, antipyrétique, anticonvulsivant, antianémique, etc ).

#### **3.2 TRAITEMENT DE LA FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE**

On utilisera uniquement les amino-4-quinoléines. La quinine est ici contre indiquée .

---

### **4 LA CHIMIOPROPHYLAXIE**

---

En zone d'endémie la chimioprophylaxie systématique n'est plus de mise. On la réserve aux femmes enceintes et, sous certaines conditions aux enfants de 0 à 5 ans[8,59,65,66,85].

- Chez les femmes enceintes, la chloroquine est administrée à la posologie de 5 à 10 mg/kg et par semaine, précédée d'une cure complète de 25mg/kg en trois jours.

- Chez les enfants de 0 à 5 ans, la chimioprophylaxie est déconseillée dans les zones à transmission continue, car elle empêcherait l'acquisition de l'immunité tandis qu'elle est limitée à la période de transmission maximale, en zone de transmission saisonnière courte[7,85]. La posologie est ici aussi de 5 à 10 mg/kg et par semaine précédée d'une cure complète de 25mg/kg en trois jours.

## **IV. LA CHIMIORESISTANCE**

## 1 DEFINITION

La chimiorésistance *in vivo* se définit comme « l'aptitude d'une souche de parasite 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 les limites de tolérance du sujet».

*In vitro*, la chimiorésistance est définie comme la capacité d'une souche de parasite à se multiplier ou à survivre en présence d'une dose de médicament qui détruit normalement les parasites de la même espèce.

## 2 REPARTITION GEOGRAPHIQUE

### 2.1 DANS LE MONDE

Parmi les 4 espèces infectant l'homme, seul *P. falciparum* montre une capacité à acquérir la résistance vis-à-vis des schizonticides sanguins.

La chronologie d'apparition de la chimiorésistance montre que certaines molécules (les antimétabolites) génèrent les premiers cas en 1 à 4 ans tandis que 10 à 15 ans sont nécessaires pour qu'apparaissent les premiers cas de résistance au A-4-Q et amino alcools (tableau I)

**Tableau I : Chronologie de l'apparition de la Résistance aux schizonticides sanguins de *P. Falciparum* (d'après Peters;1987)**

MOLECULES	année de 1ère utilisation chez l'homme	Année où la résistance a été observée pour la 1ère fois
QUININE	vers 1630	1910(BRESIL)
CHLOROQUINE	1945	1960(COLOMBIE)
AMODIAQUINE	1947	1961(BRESIL)
PROGUANIL	1948	1949(R. UNI)
PYRIMETHAMINE	1951	1952(GAMBIE)
SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE	1964	1968(CAMBODGE)
MEFLOQUINE	1972	1982(THAILANDE)

### 2.1.1 En Amérique

C'est à Panama que les premiers cas de résistance à la chloroquine de *P. falciparum* ont été suspectés en 1956 et confirmés en 1960 à la frontière Colombie-Vénézuéla et en 1961 au Brésil[96].

En 1984, l'OMS signalait la résistance dans toute la région d'Amérique du Sud où *P. falciparum* est transmis[95]

Quant aux autres médicaments, à partir de 1963, les échecs à la pyriméthamine, puis de la quinine étaient signalés au Brésil. La résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine a été décrite en 1981 dans le bassin amazonien. La sensibilité à la méfloquine semble être conservée jusqu'en 1990.

### 2.1.2 En Asie

En 1962-1963, étaient confirmés les premiers cas de résistance à la chloroquine dans le sud-est asiatique, simultanément au Vietnam, au Cambodge, en Thaïlande et en Malaisie[19].

Elle est ensuite signalée aux Philippines en 1968, au Laos et au Bangladesh en 1970, en Birmanie en 1971, en Inde et aux îles Salomon en 1973, en Indonésie en 1974, en Papouasie-Nouvelle Guinée en 1976, en Chine en 1981 et au Pakistan en 1984.

La résistance à la pyriméthamine sans doute du fait de tentative de prophylaxie massive, a précédé de quelques années la chloroquino-résistance dans le sud-est asiatique et la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine a atteint une haute prévalence en Thaïlande et dans la péninsule indochinoise vers 1984.

L'extension de la résistance à la quinine a été progressive en 1975 et 1986, amenant à la prolongation des traitements à 10 jours et 14 jours et à l'association de la tétracycline à la quinine.

Quelques cas de résistance à la méfloquine et à l'halofantrine ont été signalés en 1985.

### 2.1.3 En Afrique

L'histoire semble avoir commencé en 1975 par la suspicion à Madagascar et au Mozambique de cas de chimiorésistances, qui n'ont été confirmés sur le continent qu'en 1978 au Kenya[19] et en Tanzanie et en 1980 à Madagascar. Elle a été signalée en 1982 au Soudan. Jusqu'en 1983 elle reste limitée à Madagascar, à la partie Est de l'Afrique (KENYA, TANZANIE, MALAWI, ZAMBIE et MOZAMBIQUE). A partir de 1984, l'extension était notable en Afrique Centrale par le Rwanda, le Burundi, la République Démocratique du Congo, la Namibie et l'Angola.

Le Cameroun, le Gabon, la RCA, étaient atteints en 1985[53], l'extension se faisant vers l'Afrique de l'Ouest.

A cette date des baisses de sensibilité à l'amodiaquine étaient aussi signalés[54].

En 1994 la quasi totalité des pays africains étaient concernés excepté l'Egypte [69].

La diminution de sensibilité vis-à-vis de la quinine n'a pas permis d'observer des résistances au traitement de 7 jours jusqu'en 1990.

## 2.2 EN AFRIQUE DE L'OUEST

En Afrique de l'ouest, le premier cas de résistance *in vitro* à la chloroquine a été signalé en 1983 par Baudon et al.[9] au Burkina Faso et un autre cas par Nguyen-Dinh et al.[66] en Côte-d'Ivoire en 1986. Dans l'ensemble, les études réalisées montrent une bonne sensibilité des souches locales de *P. falciparum* à la chloroquine avant 1986. Cependant Le Bras et al.[54] ont mis en évidence au Bénin en 1986 des cas de résistance à la chloroquine et un cas de résistance polymédicamenteuse tandis que Gbary et al.[39] observent les premiers cas de résistance *in vitro* et *in vivo* dans la population autochtone au Togo en 1987.

Un autre cas a été signalé par Jackson et al.[49] en 1987 chez un touriste venant d'Enugu (Nigeria) ; il s'agissait là en fait du premier cas africain mais qui n'avait pas été rapporté comme tel.

En 1988, au Sénégal des cas de résistance *in vivo* à la chloroquine sont signalés par SOKHNA et coll.[89], confirmant les constatations de BRANDICOURT [14] en 1986.

En 1989, c'est au tour du Niger d'observer ses premiers cas de chimiorésistance; le Mali suivra en 1990. A cette date seule la Mauritanie restait indemne de ce phénomène. Ainsi on constate, comme le remarquait GUIGUEMDE[43] que la résistance a d'abord concerné les pays côtiers ( Benin, Togo, Côte d'Ivoire) avant les pays sahéliens (Burkina, Sénégal, Niger, Mali).

A coté de cette extension dans l'espace de la chimiorésistance, plusieurs auteurs on fait état d'apparition de résistance à la méfloquine dans l'Ouest africain à partir de 1987[31,67,72,75,79,81,88]

La résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine a été décrite au Nigeria en 1981[68].

La sensibilité de *P. falciparum* à l'amodiaquine a surtout beaucoup été étudiée dans l'Afrique centrale notamment au Cameroun où on note une très bonne activité *in vivo* et *in vitro* de cette molécule sur les souches de *P. falciparum* [18,40,59,].

La forte prévalence de la chloroquinorésistance a conduit de nombreux auteurs à comparer l'efficacité thérapeutique de l'amodiaquine sur la chloroquine ; ainsi il est ressorti que le taux d'échec thérapeutique observé dans le traitement de l'accès simple pouvait être considérablement réduit si on remplaçait la chloroquine par l'amodiaquine à dose standard et que les résultats étaient encore meilleurs avec une dose plus forte d'amodiaquine [15,22,54,].

Le tableau II donne la chronologie d'apparition des cas de chimiorésistance en Afrique de l'Ouest.

**Tableau II:Chronologie d'apparition de la chimiorésistance en Afrique de l'Ouest.**

Pays	dates d'apparition de la résistance	
	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>
BURKINA FASO	1982	1988
BENIN	1986	1987
COTE D'IVOIRE	1987	1987
MALI	1989	1990
MAURITANIE	1990	1990
NIGER	1987	1989
NIGERIA	1979	1983
SENEGAL	1987	1988
TOGO	1987	1987

### 3 MODE D'ACTION DES ANTIPALUDIQUES ET MECANISMES DES CHIMIORESISTANCES

Les antipaludiques peuvent se diviser schématiquement en deux classes selon J. Le Bras et coll. [52,54]

- les lysosomotropes, qui agissent sur la digestion de l'hémoglobine par le parasite, en se concentrant fortement dans l'hématie parasitée d'où leur toxicité pour l'hématozoaire ce sont : quinine ,chloroquine, amodiaquine, méfloquine, halofantrine et artémisinine.

- les antimétaboliques qui inhibent la synthèse des folates aux différents stades du parasite: pyriméthamine, proguanil, cycloguanil.

#### 3.1 LES LYSOSOMOTROPES

Leur mode d'action est imparfaitement connu même pour la chloroquine qui a été la plus étudiée .

Le Plasmodium possède une énorme vacuole nutritive qui contient un matériel enzymatique lui permettant de se nourrir en dégradant l'hémoglobine.

##### 3.1.1 Mode d'action des amino-4-quinoléines

Deux théories sont proposées sur le mode d'action de la chloroquine [17]:

##### ■ La séquestration de la ferriprotoporphine IX (FP)

La digestion de l'hémoglobine dans la vacuole lysosomiale aboutit à un produit de dégradation toxique, la FP. Celle-ci est ensuite détoxiquée en hémine , puis séquestrée par fixation sur une protéine du parasite .

La chloroquine entre en compétition avec la protéine parasitaire et empêche la fixation et donc la détoxification de la FP. Celle-ci peut alors exercer son effet cytotoxique sur le parasite .

■ La théorie de la perméase ou du gradient de pH(KROGSTAD)[51]

ELLes suggère une concentration sélective importante dans la vacuole digestive du parasite élevant ainsi le pH vacuolaire avec pour conséquence l'arrêt de la dégradation enzymatique de l'hémoglobine, source principale des acides aminés du parasite intra é rythrocytaire.

L'action des lysosomotropes concerne donc essentiellement les stades asexués dégradant l'hémoglobine: trophozoites et schizontes immatures.

C'est donc la disparition de l'aptitude à concentrer les amino-4-quinoléines dans sa vacuole digestive qui constitue le mécanisme par lequel *P. falciparum* développe les résistances .

Il pourrait encore s'agir d'une diminution de l'affinité de la cible pour le médicament , ou d'un développement quantitatif de celle-ci ;ou encore d'une protéine parasitaire variante ayant acquis une meilleure affinité [55,52]

Il pourrait encore s'agir d'une diminution de la perméabilité des lysosomes :c'est ainsi que la supériorité thérapeutique de l'amodiaquine sur la chloroquine est expliquée par sa meilleure accessibilité à la cible. La formule particulière de l'amodiaquine lui assure un meilleur franchissement de la membrane lysosomiale [25 ,64].

Par ailleurs il a été montré (FITCH ;1973 ) que ces souches chloroquinosensibles accumulent moins celle-ci ; elle est par efflux relarguée vers le milieu extérieur[18]. Cet efflux serait assuré par une protéine vectrice existant uniquement chez les souches résistantes; elle serait l'homologue de la glycoprotéine P des cellules cancéreuses où un mécanisme semblable existe [31];deux gènes *mdr* (*pfmdr1* et *pfmdr2*) codant pour l'homologue de la glycoprotéine P ont été identifiés.

### 3.1.2 Mode d'action des aryl-méthanols(méfloquine,halofantrine)

Le mécanisme d'action de ce groupe est mal connu [24] ; la méfloquine et la quinine paraissent agir par inhibition enzymatique au niveau des lysosomes .

Les causes de résistance devraient être superposables à celles des amino-4-quinoléines. Cependant LE BRAS [55] relève certaines différences :

- pour la méfloquine il n'y a pas d'altération du mécanisme de concentration ; une compétition avec une protéine parasitaire serait plus probable.

- à la différence de ces précédentes molécules la quinine ne se concentre que très peu à l'intérieur de l'hématie ; ainsi, le mécanisme de perte de la capacité de concentration aurait ici encore une moins grande importance

### 3.1.3 Mode d'action de l'artémisine

Le mode d'action semble différent de celui de la chloroquine. Il s'agit d'un blocage de la synthèse des protéines associé à une modification morphologique des ribosomes et du réticulum endoplasmique. La résistance à cette molécule serait due à une modification de la composition membranaire [18].

## 3.2 .LES ANTIMETABOLITES

Le mécanisme d'action est différent des premiers.

Ils agissent comme des analogues structuraux ayant une plus grande affinité pour l'enzyme de l'hématozoaire que le substrat normal. On distingue les antifoliques qui sont des inhibiteurs de la synthétase de l'acide para-amino-benzoïque (P A B) (sulfamides et sulfones) ; les antifoliniques (pyriméthamine et proguanil) inhibant la déhydrofolate réductase (DHFR). La cause de la résistance est la présence d'un iso-enzyme ayant pour la drogue une affinité moindre ou abolie [25].

### **3.3 LES ANTIBIOTIQUES :**

Les cyclines, la clindamycine, l'érythromycine sont modérément actifs tandis que le chloramphénicol l'est à un degré moindre. Ils agissent par blocage de la synthèse des protéines mitochondriales.

Cet effet est lent, n'affectant pas la première génération des parasites mais plutôt la deuxième.

### **3.4 LES POLYCHIMIORESISTANCES:**

On distingue les résistances croisées et les résistances associées [24].

#### **3.4.1 les résistances croisées :**

Elles s'observent surtout entre des molécules ayant un mécanisme et un mode d'action identiques[24]; ainsi on a pu décrire une résistance croisée entre l'amodiaquine et la chloroquine . Cette résistance est dite croisée partielle car la résistance à l'amodiaquine suit la chloroquinorésistance en restant à une prévalence et un niveau inférieurs.

De même une résistance croisée partielle est observée entre la chloroquine, la quinine et la méfloquine.

Entre les antimétabolites une résistance croisée partielle est aussi notée, due encore au site d'action commun[24].

Par contre entre schizonticides sélectifs et antimétabolites il n'y a pas de résistance croisée[24]

#### **3.4.2 La résistance associée :**

C'est la résistance simultanée à deux molécules par des mécanismes indépendants.

L'existence de souches multirésistantes à la chloroquine et à la Suladoxine pyriméthamine(FANSIDAR<sup>R</sup>) a été signalée par CHARMOT et al.[25].

## **4 FACTEURS D'APPARITION ET D'EXTENSION DES RESISTANCES**

Deux mécanismes sont généralement admis pour expliquer l'apparition de souches résistantes dans une population donnée [24,26]: la survenue d'une mutation génique, et l'existence d'une résistance inductible. Plusieurs autres facteurs interviennent ensuite pour la diffusion et l'extension de cette résistance.

### **4.1 FACTEURS D'APPARITION DES RESISTANCES:**

#### **4.1.1 .La survenue d'une mutation génique,**

Elle apparaît d'une manière aléatoire spontanée et stable[24], indépendamment de la pression médicamenteuse . Pour les antimétabolites , une seule mutation suffit à donner une résistance, à ce niveau souvent d'emblée élevée. Pour la chloroquine qui agit sur plusieurs sites , la résistance semble se constituer par étapes avec des niveaux successivement élevés du fait de la nécessité d'une addition de plusieurs mutations indépendantes. Cela explique la faible émergence de la chloroquinorésistance en comparaison avec les antimétabolites.

#### **4.1.2 L'existence d'une résistance inductible:**

Il s'agirait au contraire d'une résistance induite, liée à la présence de chloroquine dans le milieu ambiant des hématozoaires. Le mécanisme serait une amplification des gènes codant pour la synthèse de la protéine vectrice qui assure l'efflux de la chloroquine vers le milieu extérieur .Ainsi il existerait de bons inducteurs de résistance et de mauvais inducteurs comme la quinine[25]

## 4.2 .FACTEURS D'EXTENSION DE LA CHIMIORESISTANCE

### 4.2.1 .La pression médicamenteuse sélective :

Son rôle a été démontré par plusieurs études[25,18,17]. Sous forte consommation d'antipaludiques les souches les plus sensibles sont éliminés au profit des souches plus résistantes. Ainsi 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[25]. Tel est le cas des automédications en Afrique [17,25], du fait de la méconnaissance de la posologie et de l'existence de présentations sous dosées de fabrication illicite.

Des études ont montré que la levée de la pression médicamenteuse notamment pour un antimétabolite (la pyriméthamine) a entraîné une régression de la résistance mais cette réversibilité n'a pas été nette en ce qui concerne la chloroquine tout au plus a-t-on décrit une stabilité de la chloroquinorésistance; Cependant la réapparition des souches plasmodiales sensibles en Thaïlande de 1978 à 1986 semble avoir été le fait de l'abandon général de la chloroquine dans ce pays depuis 1975 (THAITONG,1988)

### 4.2.2 Le rôle des anophèles[26]

Il intervient de cinq manières :

- L'intensité de la transmission
  - La durée de la transmission
  - L'avantage sélectif des souches chloroquinorésistantes chez le vecteur:
- A. balabacensis* et *A. stephensi* favoriseraient la diffusion des souches chloroquinorésistantes en Asie du sud-est.
- La compatibilité vecteur-parasite
  - La recombinaison chez les vecteurs.

#### 4.2.3 Les mouvements de population

Leur rôle est suggéré par la progression de la chimiorésistance selon les grands axes de communication. Les anophèles ayant un rayon de vol très limité ils ne peuvent par conséquent assurer l'extension de la chimiorésistance loin de leur foyer d'émergence. La diffusion du phénomène serait donc le fait des migrations des populations, par l'introduction de porteurs de gamétocytes à *Plasmodium falciparum* chimiorésistant dans une région, entraînant l'apport de souches résistantes si celle-ci était jusque là indemne, ou l'augmentation de leur nombre dans le cas inverse.

#### 4.2.4 Le niveau d'immunité spécifique antipalustre des populations

Il peut intervenir dans la sélection et la diffusion des souches résistantes. On considère en effet que dans les régions à paludisme hyperendémique, où la transmission est continue, le niveau immunitaire élevé et stable diminue le risque de sélection immédiate des souches résistantes. A l'inverse la résistance apparaît et s'étend plus rapidement dans les populations à immunité faible ou nulle: cas par exemple des jeunes enfants non encore immunisés, vivant en zone d'endémie chez lesquels une chimioprophylaxie peut permettre la sélection de souches résistantes.

### **5 CONSEQUENCES EPIDEMIOLOGIQUES**

L'extension de la chimiorésistance de *P. Falciparum* expliquerait le maintien, voire même l'accroissement de la morbidité et de la mortalité palustre, dans les pays de forte endémicité. La transmission est plus intense en Afrique, surtout occidentale. Le paludisme d'importation en Europe est en nombre croissant du fait de cette chimiorésistance [4].

---

## 6 ASPECTS CLINIQUES ATYPIQUES DU PALUDISME CHIMIORESISTANT

---

Ce sont des modifications de la symptomatologie de la maladie rencontrées au cours des infestations par des parasites qui ont réussi à survivre malgré les moyens de défense utilisés par l'organisme .

Dans ce groupe on retrouve le classique paludisme viscéral évolutif et un autre tableau qui réalise ce que des auteurs ont baptisé « Le visage changeant de la malaria »[4] ;

Cette expression a été suggérée par l'aspect physique du visage des patients dans les hôpitaux européens [4]

Il se caractérise par une pâleur impressionnante, des céphalées chroniques avec adynamie, sueurs nocturnes, fièvre continue ou vespérale ou au contraire apyrexie, faciès émacié, vertiges. Une altération isolée de l'état général et des splénomégalies hyperactives ont été décrites (TOUZE J E et al. 1989)[93]

Le diagnostic parasitologique est devenu plus difficile du fait d'une faible parasitémie accompagnant ces signes.

---

## 7 METHODES D'ETUDE DE LA CHIMIORESISTANCE

---

### 7.1 LES TESTS IN VIVO:

Leur principe est d'administrer à un sujet porteur de *P. falciparum*, la dose ordinairement recommandée de l'antipaludique à tester, et de contrôler la disparition des formes asexuées du parasite du sang au bout d'un temps donné. Plusieurs types de tests sont proposés.

#### 7.1.1 Le test standard OMS (1973):

Après détermination de la parasitémie chez le sujet on lui administre un antipaludique:

- en trois jours pour la chloroquine et l'amodiaquine à 25mg/kg (le 1er jour ou J0 et le 2ème jour ou J1 10 mg/kg en une seule prise et le 3ème jour ou J2 5 mg/kg).

- en un jour pour la sulfadoxine-pyriméthamine à raison de 25 mg /kg de sulfadoxine en une prise unique.
- par jour pendant 3 à 7 jours pour la quinine à raison de 25 mg /kg en trois prises.

On surveille la prise de médicament et on s'assure de l'absence de vomissements. Le contrôle de la parasitémie est quotidien sur une période d'observation de 7 jours.

#### 7.1.2 L'épreuve prolongée :

C'est une variante de la précédente avec une période d'observation de 28 jours. Ce test n'est fiable que si toute possibilité de recontamination durant la période d'observation est exclue .

#### 7.1.3 .L'épreuve OMS de 14 jours

C'est une nouvelle variante de l'épreuve standard OMS, intermédiaire entre l'épreuve de 7 jours et celle de 28 jours qui pourrait être assez longue pour distinguer les sensibles des résistants de type RIP, et assez courte pour limiter les risques de réinfestation. Les modalités de prise des médicaments sont les mêmes que celles indiquées plus haut mais le suivi des malades est différent et se déroule comme suit :

- A J0, J1, J2, J3, J7 et J14 : mesure de la température et examen clinique du malade
- A J0, J3, J7 et J14 : mesure de la densité parasitaire en plus

#### 7.1.4 Le test simplifié C.R.C.P./O.C.C.G.E.

C'est un test mis au point par les équipes du centre MURAZ pour permettre la surveillance de la chimiorésistance par les centres périphériques sentinelles. La posologie de chloroquine administrée varie de 25 mg à 10 mg/kg selon le niveau de sensibilité pressenti des souches plasmodiales.

Seuls deux prélèvements sont effectués, à J0 avant le traitement et à J7 ; ces prélèvements sont expédiés au centre national de surveillance de la chimiorésistance pour lecture .

#### 7.1.5 Le test C.C.C.D.

La parasitémie à l'inclusion est de 1000 globules rouges parasités par mm<sup>3</sup>.

Les contrôles sont effectués à J2 et J7 ; si la parasitémie à J2 est supérieure à 75% de la parasitémie à J0, un contrôle est effectué à J3 .

Les comprimés utilisés ne doivent pas être enrobés et doivent satisfaire aux spécifications internationales .

#### 7.1.6 Interprétation des tests *in vivo*

##### **7.1.6.1 Au plan parasitologique**

L'absence de parasites détectables de J4 à J7 sans réapparition ultérieure correspond à une sensibilité ou à une résistance de type RI tardif (RI<sub>t</sub>)

L'absence de parasites à J4, J5 et J6 puis leur réapparition à J7 correspond à une résistance de type RI précoce (RI<sub>p</sub>).

La persistance de la parasitémie jusqu'à J7 avec la présence à J3 de parasites à une densité inférieure ou égale à 25% de celle de J0, correspond à la résistance de type RII.

La persistance de la parasitémie jusqu'à J7 à une valeur ne diminuant pas à plus de 25% par rapport à la valeur initiale, correspond à la résistance de type RIII.

##### **7.1.6.2 Au plan clinique**

On parle de réponse clinique satisfaisante (RCS) lorsque les signes cliniques en particulier la température, ne sont plus retrouvés de J3 à J7.

On peut au contraire observer un échec ou résistance clinique encore appelé échec thérapeutique (ET) qui peut être:

- soit précoce (ETP): aggravation de l'état avant J3, avec persistance des parasites, ou persistance de la fièvre et des parasites à J3;
- soit tardif (ETT): disparition de la fièvre à J3, mais réapparition avant J7, les parasites restant présents.

## 7.2 LES TESTS IN VITRO:

Ils consistent à mesurer l'inhibition de la maturation en schizontes des parasites isolés chez un sujet, en présence de doses croissantes d'un antipaludique donné.

### 7.2.1 . Le macrotest OMS :

Mis au point par l'OMS en 1968 il a été vite abandonné, au profit des microtests.

### 7.2.2 . Les microtests :

On en distingue deux types: les tests optiques et les tests isotopiques.

#### **7.2.2.1 Tests optiques**

Le microtest OMS et le semi-microtest de Le Bras 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 trophozoïtes de *P. falciparum* en schizontes, lorsque le prélèvement sanguin est mis en culture dans du milieu RPMI(Rostwell Park Memorial Institute) et incubé à 37°C en présence de CO<sub>2</sub> et O<sub>2</sub> pendant 24 à 48 heures.

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.

#### 7.2.2.2 Tests isotopiques

Le microtest isotopique de DESJARDIN[34] et le semi-microtest de Le BRAS et DELORON[33] constituent des modifications respectivement du microtest OMS et du semi-microtest optique.

Après 18 heures d'incubation, on ajoute à chaque cupule un radio-isotope, l'hypoxanthine tritiée. L'incubation se poursuit pendant encore 24 heures . 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 par minute (CPM) et l'activité du médicament est exprimée en CI50 ou en CI90.

#### 7.2.3 .Les nouveaux tests :

Les tests les plus récemment mis au point sont ceux de MAKLER[60] et de KROGSTADT[51].

Le test enzymatique de MAKLER est fondé sur la capacité de l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH) de *P. falciparum* à utiliser rapidement la 3-acétylpyridine adénine dinucléotide, dans la réaction aboutissant à la formation de pyruvate à partir du L-lactate. Le test vise à détecter et à quantifier par une technique enzymatique la LDH produite par *P. falciparum* en présence de l'antipaludique étudié. Il existe une corrélation entre la densité parasitaire et l'activité de la LDH plasmodiale.

Le test de KROGSTADT est fondé sur la capacité d'un inhibiteur calcique, la vérapamyl, à bloquer l'excrétion et l'exocytose de la chloroquine de la vacuole parasitophore des souches chloroquinorésistantes de *P. falciparum*.

Les résultats s'obtiennent en 2 heures et sont exprimés en résistance de type RI et RII selon la classification de l'auteur.

Dans les tests *in vitro*, à partir du sang prélevé chez un sujet, plusieurs antipaludiques peuvent être testés à la fois. Pour chacune des techniques, il a été défini des doses seuils de résistance pour chaque médicament.

Les antipaludiques pour lesquels il existe un test d'étude standardisé sont: la chloroquine, la monodéséthylamodiaquine, la quinine, la méfloquine, l'halofantrine.

---

## **8 SURVEILLANCE DE LA CHIMIORESISTANCE**

---

La surveillance de la chimio-résistance de souches locales de *P. falciparum* aux antimalariques s'impose comme une priorité, dans la mesure où la plupart des politiques nationales de lutte contre le paludisme s'appuient sur la chimiothérapie systématique des accès fébriles.

### **8.1 ORGANISATION DE LA SURVEILLANCE :**

Le Centre Muraz de l'O.C.C.G.E., à travers le C.R.C.P., a élaboré un projet de surveillance de la chimiorésistance pour les pays membres[42,44].

Chaque pays dispose d'un centre national et de centres périphériques sentinelles répondant aux différents faciès épidémiologiques (GBARY A R et al. 1987)[37]

## **8.2 METHODES DE SURVEILLANCE**

Cette surveillance s'exerce de manière passive et active .

### **8.2.1 Surveillance passive:**

Elle doit s'exercer dans toutes les formations médicales et être réalisée par l'ensemble du personnel qui, sensibilisé au problème de la chimiorésistance, doit signaler tout cas suspect. Elle identifie une résistance de type clinique, c'est-à-dire une résistance de niveau élevée. C'est pourquoi elle doit porter surtout sur les sujets non immuns, chez qui se révèle d'abord le plus souvent , la chimiorésistance.

### **8.2.2 Surveillance 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 réaliser sur le terrain.

Les tests *in vivo* peuvent être réalisés à tous les niveaux du système de surveillance tandis que les tests *in vitro* ne peuvent être pratiqués que dans les centres nationaux ou dans un centre de référence.

## **V. LE PALUDISME AU BURKINA FASO**

---

## 1 EPIDEMIOLOGIE

---

Au Burkina Faso, le paludisme constitue l'un des premiers motifs de consultation médicale.

Le nombre d'accès palustres est évalué à 600 000 par an en moyenne (PNLP); et le paludisme est incriminé dans 9,2 % des décès chez les enfants de moins de 5 ans [36].

Selon les conditions géo-climatiques, on distingue trois faciès épidémiologiques: la zone de savane, la zone sahélienne et la zone urbaine[21].

### La zone de savane

Elle s'étend de la frontière de la côte d'Ivoire au sud jusqu'au 14° de latitude Nord. La pluviométrie annuelle est comprise entre 600 et 1000 mm d'eau avec un rythme climatique à 2 saisons, la saison sèche de 6 à 8 mois (Novembre à juin), d'autant plus longue que l'on progresse vers le nord, la saison des pluies de 4 à 6 mois, de Mai à Octobre en savane boisée et arborée au Sud, de juin à septembre en savane arbustive plus au Nord.

La transmission anophélienne est permanente avec une recrudescence en saison des pluies et une baisse en saison sèche; elle n'est jamais interrompue grâce à :

- la succession tout au long de l'année de vecteurs majeurs tels que: *Anopheles gambiae*, *Anopheles funestus*, *Anopheles nili*;
- la persistance de gîtes larvaires ;
- et à la longue patence de l'hématozoaire.

*P. falciparum* est l'espèce la plus fréquemment rencontrée (dans 90% des cas). Les indices plasmodiques (âge 2 - 9ans) sont presque toujours supérieurs à 50%, le plus souvent dépassent 75% en période des pluies, traduisant un paludisme hyper à holoendémique suivant les saisons. Les études immuno-

sérologiques (BAUDON et al 1984 [8]) montrent une chute du taux des anticorps antipalustres de Décembre à Mai en saison sèche et une remontée en saison des pluies jusqu'à un maximum en Octobre L'état de prémunition est acquis vers les âges de 10-14 ans.

### **La zone sahélienne**

Elle est située au nord du 14° de latitude Nord. La saison des pluies ne dure que trois mois de juillet à septembre ; la pluviométrie annuelle est comprise entre 400 et 600 mm d'eau. Le paludisme y est instable, très hétérogène suivant les contextes géo-climatiques avec des zones à transmission permanente, on trouve des foyers holo-endémiques représentés par les points de rassemblement des populations nomades (autour des points d'eau) qui viennent abreuver leurs troupeaux; ils se contaminent alors et vont véhiculer l'agent pathogène dans toute la région. Sur les grands axes de déplacement on ne trouve que des foyers hypoendémiques.

Toutes les situations d'endémicité se rencontrent entre ces deux secteurs. L'état de prémunition est acquis plus tardivement qu'en zone de savane .

### **La zone urbaine**

Environ 12% de la population du Burkina vit en zone urbaine, dans des villes de plus de 10.000 habitants, mais, selon les prévisions, en l'an 2000, 50% de la population africaine sera urbanisée. On doit donc attacher beaucoup d'importance à ce paludisme.

Les différentes enquêtes pratiquées à Bobo-Dioulasso et à Ouagadougou montrent que le paludisme est de type méso-endémique avec des indices plasmodiques compris entre 10 et 40% dans le groupe d'âge 2- 9 ans.

### Sur le plan entomologique,

Les vecteurs majeurs du paludisme sont : *Anopheles gambiae*, *Anopheles funestus* et *Anopheles nili*.

Ces vecteurs sont fortement anthropophiles et facilement endophiles (HAMON J et al.1965) (GALAUP B. et al 1983) (GAZIN P. Et al.1985) (GAZIN P. et al. 1984)

### Sur le plan parasitologique,

*Plasmodium falciparum* assure l'infection palustre dans 90% à 100% des cas. *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovalae* sont rares, *Plasmodium vivax* est pratiquement absent.

### La Lutte contre le paludisme au BURKINA FASO:

La stratégie nationale de lutte adoptée est celle basée sur les moyens de lutte individuels et non plus collectifs

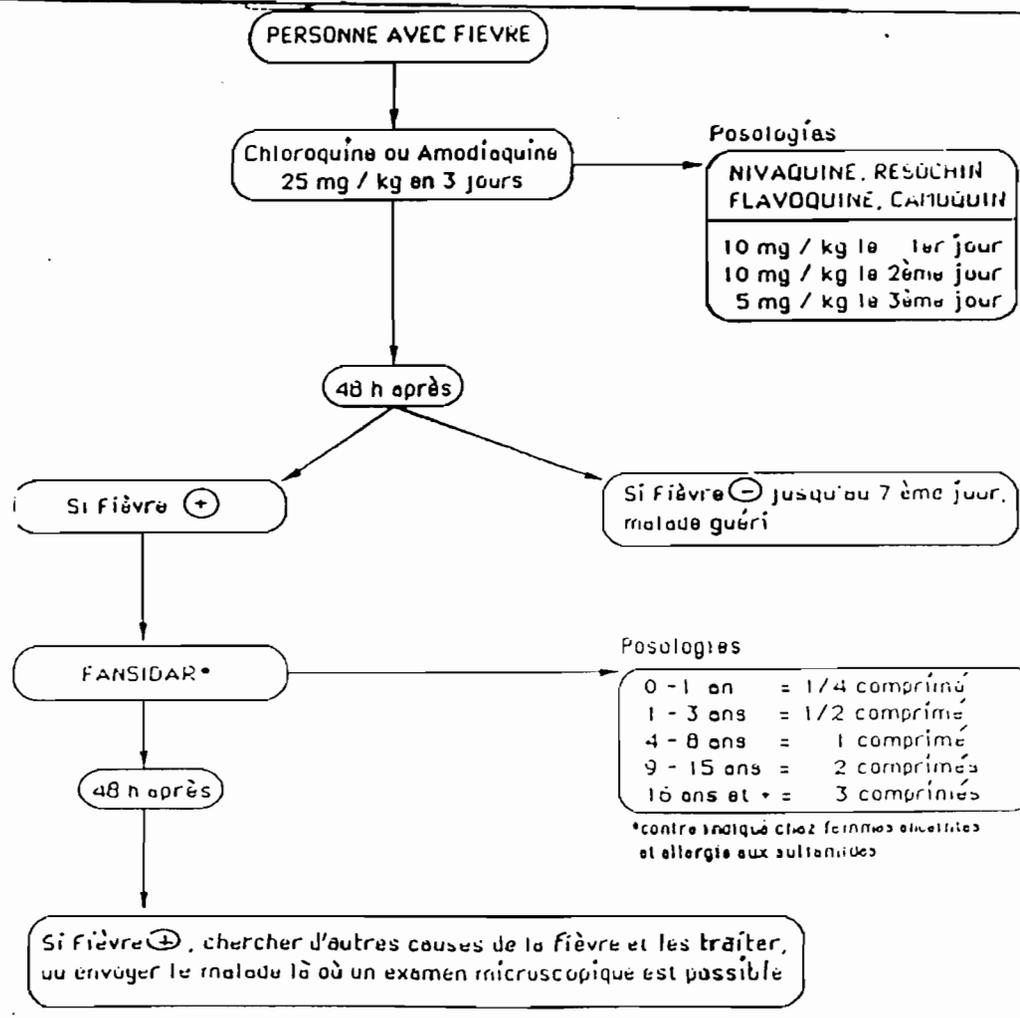
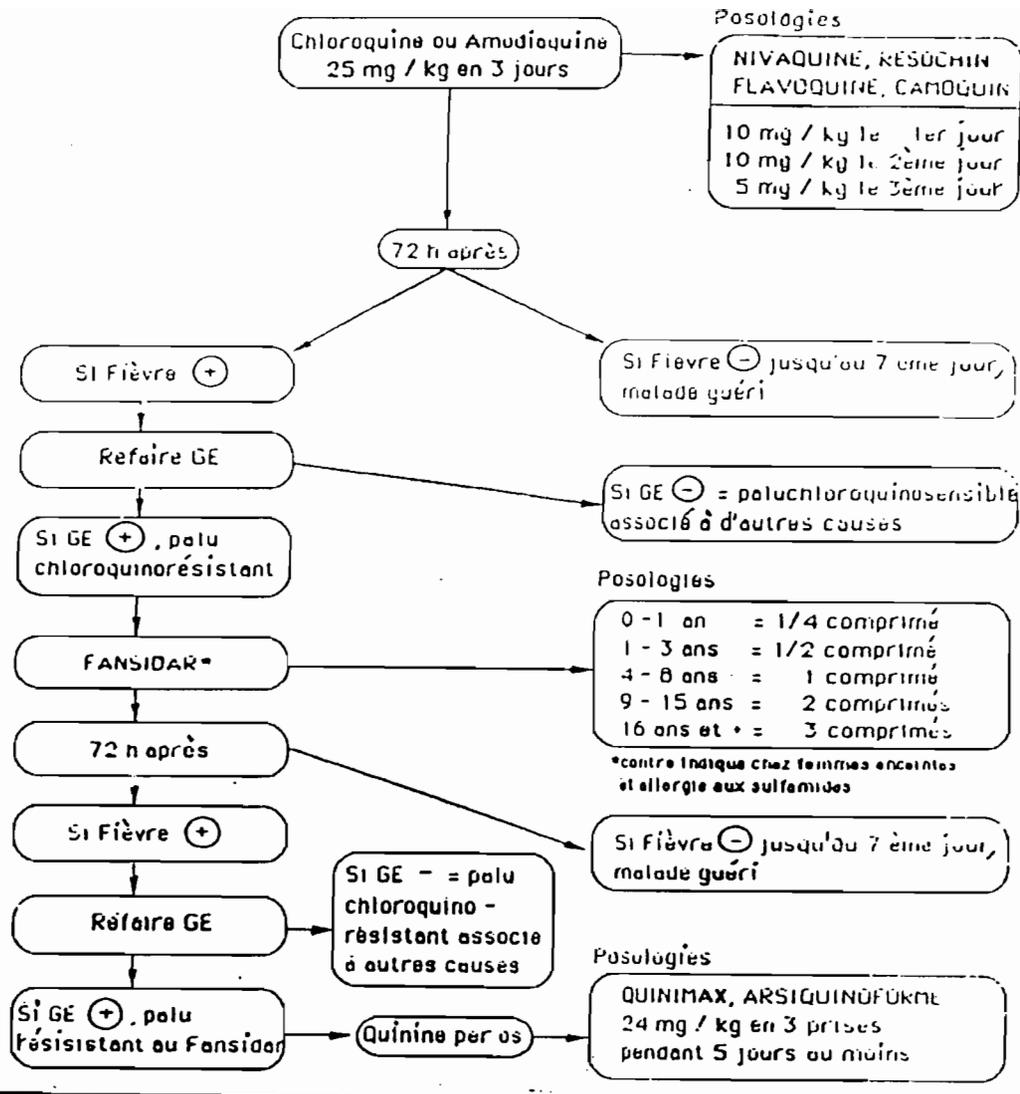
Ce sont :

- la réduction du contact Homme/Vecteur, par l'utilisation de moustiquaires surtout imprégnés d'insecticide ou l'utilisation de serpentins fumigènes;
- La chimiothérapie systématique des accès fébriles : un schéma national de prise en charge des accès palustres simples, prenant en compte la possibilité de faire un examen microscopique ou non a été élaboré. Ce schéma préconise l'utilisation des amino-4-quinoléines comme médicaments de première intention(figure 3).

# TRAITEMENT DU PALUDISME

quand examen microscopique impossible

confirmé par examen microscopique



**figure 2 : schémas thérapeutiques du paludisme simple au BF**

---

## 2 LE PALUDISME A BOBO-DIOULASSO

---

Choisi comme zone pilote dans les années 1952, Bobo Dioulasso abrite également le siège du CRCP/OCCGE, ce qui fait d'elle le siège de nombreuses études sur le paludisme.

Sur le plan épidémiologique, la transmission est assurée dans 95% des cas par *Anopheles gambiae* avec une grande agressivité en Août, Septembre, Octobre[36].

La transmission est dans l'ensemble faible avec cependant une plus grande prédominance dans les quartiers périphériques où l'indice sporozoïtique est de 0,46 contre 0,14 dans le centre[36].

*Plasmodium falciparum* représente le parasite le plus important dont les indices plasmodiques les plus élevés sont observés dans les tranches d'âge de 10 à 15 ans dans les quartiers périphériques.

Dans les dispensaires de la ville, le paludisme représente 52% des accès fébriles en Octobre et Novembre, 21% en Décembre, 5% en Janvier, Février et plus de 30% à partir de Juillet [36].

Dans le service de pédiatrie de l'hôpital SOURO SANON, le paludisme est la deuxième cause des accès fébriles avec 15% des cas de décès entre Juin et Décembre [35].

En 1997 le service de surveillance épidémiologique de la Direction Régionale de la Santé notait 71068 cas de paludisme simple dont 151 cas de décès soit un taux de mortalité de 0.21%. Au cours de cette même année 2790 cas de paludisme pernicioeux étaient signalés pour 129 décès avec un taux de mortalité de 4.6%. Les statistiques du Centre Hospitalier SOURO SANON donnaient à part un total de 2048 cas de paludisme pour 140 décès . Dans le détail on avait:  
-1684 cas de paludisme simple pour 79 décès et

- 364 cas d'accès pernicioeux (18%) avec 61 décès (soit 7% de mortalité).

### 3 LA CHIMIORESISTANCE AU BURKINA FASO

Le premier cas de chimiorésistance a été observé dans le pays en 1983 par Baudon et al.[9].

Les études de chimiorésistance réalisées au Burkina Faso depuis 1982, montraient cependant un haut niveau de sensibilité des souches locales de *P. falciparum* vis-à-vis de la chloroquine [7,10,40,71,72,75]. Mais l'usage de test *in vivo* à doses faibles de 5 à 10mg/kg de chloroquine base a montré dans la région de Bobo en 1986[11] une baisse de sensibilité des souches locales à cette molécule.

En 1987, une étude de la chimiorésistance de *P. falciparum* à Koubri et à Zagthouli dans la zone de Ouagadougou menée par Le C.R.C.P [72]. a montré 16% *in vitro* de résistance à la méfloquine.

Le premier cas de résistance *in vitro* à la quinine a été mis en évidence en 1988 à Bobo-dioulasso[76] (4.5%)

En 1991, GUIGUEMDE et al[46] ont publié le bilan de 10 années de surveillance de la chimiorésistance au Burkina Faso (1982 à 1991), faisant état d'une régression des taux de chloroquinorésistance *in vitro* et *in vivo* respectivement de 41 et 15.8% au début à 25 et 5.5% en 1991 avec une stabilité du taux de chloroquinorésistance *in vivo* autour de 14,4% de 1988 à 1991.

Depuis 1991, des études sont régulièrement menées tous les ans en matière de surveillance de la chloroquinorésistance. Le tableau II donne les variations des taux de chloroquinorésistance à Bobo-dioulasso, de 1988 à 1996.

En ce qui concerne l'amodiaquine, très peu d'études ont été réalisées sur le sujet au Burkina Faso; et les rares données sur la sensibilité de *P. falciparum* à l'amodiaquine sont des résultats d'études *in vitro* qui montrent d'ailleurs presque toutes une bonne efficacité de l'amodiaquine[40] . En 1987 cependant LE BRAS et al.[54] rapportent 2% d'échec thérapeutique avec l'amodiaquine à 35mg/kg, moins qu'avec l'amodiaquine à 25mg/k (9% d'échec) ceci chez des écoliers au Burkina Faso comparativement à d'autres régions d'Afrique.

Les nouvelles molécules comme l'halofantrine ne sont pas épargnées par le phénomène ; c'est ainsi que OUEDRAOGO et al [77], en même temps qu'ils montraient une augmentation du taux de chloroquinorésistance dans la ville de Bobo-dioulasso, mettaient en évidence 1% et 9% de résistance *in vitro* à l'halofantrine respectivement en 1995 et 1996.

**Tableau II: Evolution de la chloroquinorésistance *in vitro* à Bobo-dioulasso[2,30,45,77]**

années	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
taux:	17%	36%	-	25%	27.6%	25%	14%	20%	19%

La coordination de la surveillance de la chimiorésistance par le CRCP est organisée de la façon suivante :

- Le CRCP:[37,42]
- Le centre national de surveillance réalise:
  - les tests *in vitro*,
  - la supervision de la surveillance passive,
  - le recueil des déclarations d'échecs thérapeutiques hospitaliers,

- la formation du personnel et coordonne le travail des postes sentinelles périphériques.

- Les postes sentinelles sont chargés de réaliser des tests simplifiés afin de détecter toute chimiorésistance apparente.
- une autre institution participe à cette surveillance : c'est le Centre de lutte contre le paludisme (CNLP).

## **VI. METHODOLOGIE.**

---

## 1 .CADRE DE L'ETUDE

---

C'est le CSPS de SARFALAO dans le district N°15 de la direction régionale de la santé du Houet qui a servi de cadre à notre étude. Nos patients venaient pour la plupart des secteurs 17, 24, 25, et accessoirement 15 .

Le laboratoire d'accueil pour la réalisation des tests a été celui du C.R.C.P. du centre MURAZ/O.C.C.G.E.

### 1.1 LA VILLE DE BOBO DIOULASSO

Située au sud-ouest du Burkina Faso sur un plateau latéritique et sablonneux, Bobo-Dioulasso est le chef lieu de la province du Houet qui couvrait avant le redécoupage de 1996 une superficie de 16.672 km<sup>2</sup>. Elle a un climat de type soudanien avec une pluviométrie abondante de 1100 à 1200mm d'eau par an et une végétation de type savane boisée.

Elle compte , d'après le récent recensement de 1996[48] une population de 400000 habitants répartis dans ses 25 secteurs.

La ville est traversée par le marigot Houet et dispose d'un réseau de canalisation à ciel ouvert qui sont pour la plupart transformés en «dépôt d'ordures» permettant ainsi la stagnation des eaux pluviales et domestiques.

Elle compte aussi une bonne partie des industries du pays qui évacuent leurs eaux usées dans la ville; ce qui s'ajoute à des conditions de salubrité déjà malsaines créant ainsi des sources de maladies diverses dont le paludisme.

## 1.2 LE C.R.C.P (37,42)

Créée en 1960 , l'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 pour la Chimiorésistance du Paludisme ( C.R.C.P ) pour les Etats de l'OCCGE.

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 centre de références étrangers.

Le but final est de proposer des schémas thérapeutiques adaptés à chaque programme national de lutte antipaludique.

## 1.3 Le CSPS de SARFALAO

Il est situé en périphérie de la ville (Sud-Est), en zone semi-urbaine et en grande partie non lotie .Il fait partie du district 15 de la direction régionale de la santé du HOUET .Il couvre les secteurs 17, 24, 25 , et accessoirement le secteur 15 de la ville (figure 3).

C'est en outre un nouveau CSPS qui a ouvert ses portes seulement en AOUT 1994. Il comprend :

- un local administratif pour l'infirmier major du service;
- une SMI où travaillent une sage-femme, deux accoucheuses; une infirmière brevetée, un agent itinérant de santé et une fille de salle,
- un dispensaire avec: deux infirmiers diplômés d'état dont le major, trois infirmiers brevetés, et une fille de salle.

- le CSPS comprend en outre un dépôt de médicaments génériques; un projet de récupération nutritionnelle des groupes à risque, et un foyer récréatif.

Depuis son ouverture il reçoit en moyenne par an 6000 malades dont environ 3000 enfants de 1 à 14 ans (50%) avec 2000 cas de paludisme (33%). Parmi les sujets impaludés 700 sont des enfants de 1 à 14 ans. En 1997 le CSPS a reçu au total pour 10 mois 5105 malades dont 2014 enfants de 1 à 14 ans (39.5%) ; les cas de paludisme présumés représentaient 37.5% des consultations avec 1914 cas dont 624 cas (soit 32,6%) chez les 1 à 14 ans.

Pendant la durée de notre étude le CSPS a reçu 1960 malades dont 843 enfants de 1 à 14 ans. Le nombre de cas de paludisme était estimé à 671 cas (soit 34,23 des consultations). 301 cas présomptifs de paludisme (soit 35,7%) étaient retrouvés chez les enfants de 1 à 14 ans.

Le tableau III donne le détail des consultations mensuelles du CSPS

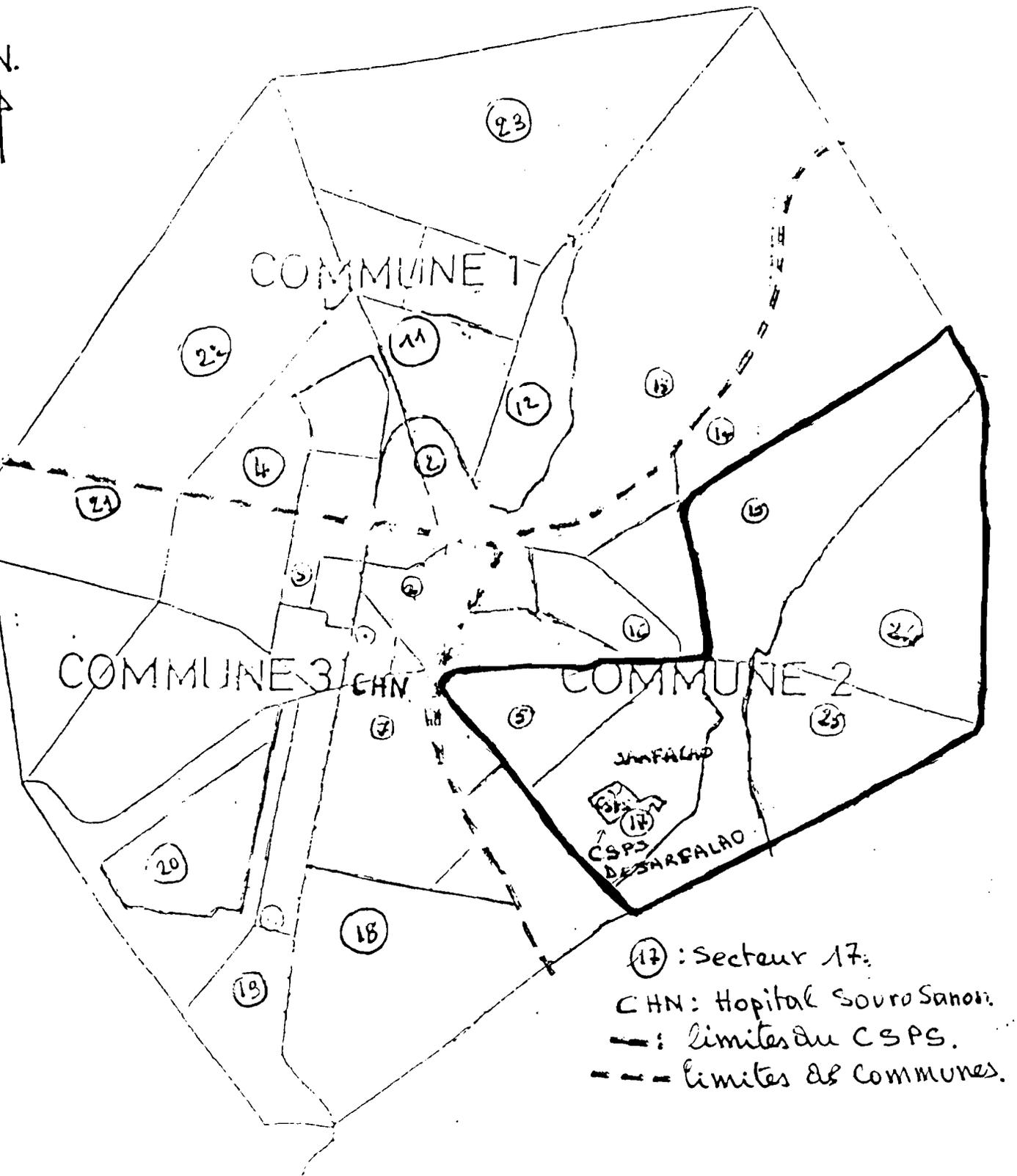
**Tableau III : Part du paludisme dans les consultations mensuelles du CSPA de SARFALAO en 1997\***

MOIS	paludisme simple		paludisme grave		total des consultations	
	ens.	1à14ans	ens.	1à14ans	ens.	1à14ans
JANVIER	128	51	8	3	502	200
FEVRIER	115	38	5	2	626	213
MARS	130	50	18	11	678	256
AVRIL	150	68	16	12	756	295
MAI	70	28	2	1	239	99
JUIN	nd	nd	nd	nd	nd	nd
JUILLET	76	38	3	1	344	108
AOUT	108	53	21	9	370	193
SEPTEMBRE	nd	nd	nd	nd	nd	nd
OCTOBRE	231	111	9	8	521	251
NOVEMBRE	201	82	6	3	609	231
DECEMBRE	131	55	0	0	460	168
<b>total 5 mois</b>	<b>671</b>	<b>301</b>	<b>36</b>	<b>20</b>	<b>1960</b>	<b>843</b>
<b>total année</b>	<b>1340</b>	<b>574</b>	<b>88</b>	<b>50</b>	<b>5105</b>	<b>2014</b>

\* année 1997 sans les mois de Juin et de Septembre

ens = ensemble des consultants

nd = données non disponibles.



**Figure N°3:** Carte de la commune de Bobo-dioulasso localisant le CSPS de SARFALAO et son aire de couverture.

---

## 2 PERIODE DE L'ETUDE:

---

Notre étude s'est déroulée d'août 1997 à décembre 1997, période correspondant à l'hivernage, et à la grande transmission palustre dans la région [21,35]

---

## 3 PROTOCOLE

---

### 3.1 LE TEST IN VIVO

Le protocole utilisé a été celui du nouveau test standard OMS de 14 jours, avec suivi des malades à J0, J1, J2, J3, J7, et J14 et auquel nous avons apporté de légères modifications, notamment en ce qui concerne l'âge, la température à J0 et la densité parasitaire à J0.

#### 3.1.1 .Sélection des sujets

L'étude a concerné les enfants malades de 1 à 15 ans consultant au CSPS et chez qui était suspecté cliniquement accès palustre.

Chez tout patient reçu, une goutte épaisse et un frottis mince ont été réalisés, colorés au FIELD et lus sur place au microscope photonique binoculaire au grossissement 100 avec l'huile à immersion. Si le malade présentait plus de 2000 GRP/mm<sup>3</sup>, et s'il répondait aux critères d'inclusion ci-dessous, il était retenu et dès lors une fiche d'enquête était remplie à son intention.

Lorsque le malade ne satisfaisait pas aux critères d'inclusion, il était retourné vers les infirmiers du dispensaire pour être pris en charge.

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

- Température axillaire comprise entre 37°5 et 39°5 inclus, ou histoire fébrile dans les 24 à 48 heures précédentes.

- Avoir une infection monospécifique à *Plasmodium falciparum* avec une densité parasitaire supérieure à 2000 GRP/mm<sup>3</sup> de sang .

- Ne pas avoir de signes de gravité tels que: vomissements importants, convulsions, anémie importante ...

- Avoir le consentement éclairé des parents ;

- Possibilité de se présenter aux différents rendez-vous .

Ces critères différaient des critères OMS par les points suivant :

- âge compris entre 6 mois et 59 mois
- densité parasitaire comprise entre 1000 grp/ml
- température axillaire supérieure a 37,5°C mais inférieure à 39,5°C

Les sujets ont été répartis en deux groupes selon le traitement administré: un groupe amodiaquine et un groupe chloroquine

La distribution entre les deux groupes s'est faite alternativement selon que le malade signalait une notion d'intolérance au médicament proposé ou non .

Un minimum de 30 malades était imposé pour chaque groupe.

### 3.1.2 La fiche d'enquête (annexe I)

Elle comportait pour chaque malade, son adresse la plus complète possible permettant de le retrouver par la suite,

ses nom et prénoms, âge, sexe, renseignements cliniques et biologiques à J0 J1 J2 J3 J7 et J14 .

Un interrogatoire minutieux était réalisé à J0 pour s'enquérir des circonstances de début de la maladie et les signes fonctionnels d'accompagnement, et enfin pour avoir des renseignements sur la prise antérieure d'antipaludiques; A J1 J2 J3 J7 et J14 l'interrogatoire recherchait la présence de vomissements et de signes d'intolérance aux médicaments administrés.

Un examen clinique était effectué, à J0 à la recherche d'une autre pathologie associée (pulmonaire ou ORL ) de splénomégalie et d'hépatomégalie.

La température était systématiquement prise à tous les rendez-vous tandis que la mesure de la parasitémie était réservée aux jours J0 J3 J7 et J14.

### **3.1.3 . Les examens complémentaires :**

Il s'agissait d'examens d'hématologie (numération formule sanguine et taux d'hémoglobine ) pratiqués à J0; J7; et J14 à partir de prélèvement de sang veineux sur tube EDTA.

Des examens de chimie (transaminases hépatiques ,SGOT et SGPT ; créatininémie et bilirubinémie ), réalisés à J0 et J7 à partir de sang veineux recueilli sur tubes secs.

Les examens étaient réalisés par le laboratoire d'analyses médicales du Centre Muraz le jour même du prélèvement .

Du sang veineux était prélevé à J3 pour le dosage des antimalariques; ces prélèvements étaient congelés pour être plus tard transportés et analysés à Rouen,Service du Pr Philippe BRASSEUR, en France.

### 3.1.4 .Les médicaments utilisés

#### 3.1.4.1 les antipaludiques:

- la Chloroquine

Nous avons utilisé la chloroquine sulfate en comprimés dosés à 100 mg. Afin de minimiser les biais dus à la qualité du médicament administré, la chloroquine était donnée sous sa forme NIVAQUINE<sup>®</sup> des laboratoires Rhône Poulenc Rorer.

La NIVAQUINE<sup>®</sup> était donnée à la dose de 25 mg /kg de poids corporel réparti en trois jours , comme suit :

J0 10 mg/kg

J1 10mg/kg

J2 5 mg/kg

L'administration se faisait en une prise unique le matin en notre présence.

- L'amodiaquine:

C'est l'amodiaquine des laboratoires PARKE-DAVIS, en comprimés dosés à 200mg sous le nom de CAMOQUIN<sup>®</sup> qui a été utilisée à la posologie de 30mg/kg à raison de 10mg/kg à J0 10mg/kg à J1 et 10mg/kg à J2.

La prise était unique le matin en notre présence aussi.

#### 3.1.4.2 Les autres médicaments antipaludiques

- La sulfadoxine-pyrimétamine (FANSIDAR<sup>®</sup>) et l'halofantrine (HALFAN<sup>®</sup>)

Ils étaient administrés en deuxième intention aux enfants inclus dans l'étude et chez qui on notait secondairement une mauvaise tolérance de l' amino 4 quinoléine ou chez l'enfant chez qui on notait un échec thérapeutique.

- **La Quinine**

Elle rentrait dans le cadre de la prise en charge de l'enfant par l'infirmier du dispensaire et était réservée aux cas de paludisme grave d'emblée ou secondairement

### **3.1.4.3 Les autres médicaments :**

#### **3.1.4.3.1 Les antipyrétiques**

Ils étaient associés au traitement des enfants ayant une température axillaire au dessus de 38,5°C.

Il s'agissait de paracétamol pour les enfants de mois de 4 ans et de VEGANINE<sup>®</sup> (triple association d'aspirine, de paracetamol et de codéine) pour les plus grands , tous fournis gracieusement par le laboratoire PARKE DAVIS.

#### **3.1.4.3.2 L'anti-anémique (Le fer ( FERROSTRANE<sup>®</sup> ))**

Il était administré aux enfants chez qui le contrôle du taux d'hémoglobine à j14 montrait un taux de moins de 8g/dl

#### **3.1.4.3.3 L'anti-helminthique (VERMINTEL<sup>®</sup> )**

Il a été réservé aux enfants chez qui l'hémogramme montrait une hyperéosinophilie à J14.

### **3.1.4.4 Réalisation de l'épreuve et suivi des malades**

L'épreuve standard a donc comporté un suivi de 14 jours après l'administration sous contrôle de la posologie recommandée du médicament en fonction du poids corporel.

Au début de l'épreuve (J0) lorsque le consentement des parents est obtenu et que l'enfant est inclus dans l'étude, sa température ainsi que les résultats de l'examen sont consignés

sur la fiche de suivi puis il lui est pratiqué des prélèvements veineux au pli du coude pour :

- l'étude *in vitro*
  - une numération avec formule sanguine complète
  - un dosage des enzymes hépatiques (SGOT et SGPT )
  - un dosage de la bilirubinémie et de la créatininémie
- Une deuxième lame avec frottis mince et goutte épaisse est réalisée pour une lecture sur 100 champs microscopiques.

Un prélèvement d'urine a été effectué afin d'y doser la concentration en chloroquine avant le début du traitement.

Enfin le médicament a été administré au patient en fonction de son poids corporel par nous même et un temps de trente minutes est observé pour s'assurer de l'absence de vomissement du médicament et d'effets secondaires immédiats.

A J1, J2 et J3 le malade a été reconvoqué pour le contrôle de la température corporelle, des signes cliniques, et la survenue éventuelle d'effets secondaires et enfin la prise du médicament.

En plus, à J3 un prélèvement de sang veineux dans un tube hépariné a été fait pour le dosage des antimalariques dans le sang, et le contrôle de la densité parasitaire.

A J7 le malade a été encore revu pour:

- une mesure de la température et de la densité parasitaire
- une prise de sang pour l'hématologie (numération et hémogramme complet) et pour la chimie (transaminases hépatiques bilirubine et créatinine )
- un prélèvement d'urine pour y doser les antipaludiques.

A J14, dernier rendez-vous du malade, on mesure la température et la densité parasitaire et on contrôle de nouveau la numération et la formule sanguine.

### 3.1.5 Arrêt du test, sortie de l'étude.

Lors des visites de contrôle, les patients fébriles (température axillaire supérieure à 37,5°C ) avec une parasitémie positive sans causes de la fièvre ont reçu un autre traitement antipaludique et leur test a été arrêté.

Lorsque la maladie évoluait en paludisme grave ou compliqué, le patient était orienté vers un niveau de référence supérieure en l'occurrence le Centre Hospitalier SOURO SANON et il était exclu de l'étude.

Lors d'une des visites, si on diagnostiquait une autre cause des symptômes et signes cliniques présentés par le sujet, et en particulier de la fièvre, celui-ci était orienté vers le service compétent correspondant et exclu de l'enquête.

### 3.1.6 Les tests urinaires

C'est l'adaptation du test colorimétrique de SAKER et SALOMON proposée par MOUNT et al.[65] qui a été utilisée pour rechercher la présence de chloroquine dans les urines à J0 et à J7.

C'est une méthode colorimétrique d'évaluation de la chloroquinurie basée sur la propriété qu'a l'esther éthylique de tétrabromophénolphtaléine de virer au rouge pourpre en présence de chloroquine et de ses métabolites, en milieu contenant du chloroforme et de l'acide chlorhydrique. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la teneur en chloroquine ou en ses métabolites.

Les résultats étaient lus de façon optique, en comparaison avec une gamme de 7 étalons:

étalon 1 = 0µg/ml

étalon 2 = 0 à 1 µg/ml

étalon 3 = 1 à 2 µg/ml

étalon 4 = 2 à 3.75 µg/ml

étalon 5 = 3.75 à 7.5 µg/ml

étalon 6 = 7.5 à 15 µg/ml

étalon 7 = 15 à 30 µg/ml

### 3.1.7 Expression des résultats.

#### 3.1.7.1 Résultats cliniques

Les résultats cliniques sont exprimés en Echec thérapeutique précoce (ETP) ou tardif (ETT) ou en réponse clinique satisfaisante (RCS)[47]:

##### - Echec thérapeutique précoce (ETP):

Tout patient présentant au cours des 3 premiers jours de suivi l'un des signes suivants :

- apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave à j1, j2, ou j3 en présence d'une parasitémie positive.
- température axillaire supérieure ou égale à 37.5°C à j2 avec une parasitémie supérieure à celle de J0;
- température axillaire supérieure ou égale à 37.5°C à j3 en présence d'une parasitémie positive;
- parasitémie à j3 supérieure d'au moins 25% à celle de j0.

##### -Echec thérapeutique tardif (ETT) :

La réponse au traitement est classée comme échec thérapeutique tardif (ETT) si le malade présente l'un des signes suivants entre j4 et j14 :

- apparition de signe de danger ou d'un paludisme grave en présence d'une parasitémie quelque soit le jour entre j4 et j14, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce;
- Température axillaire supérieure ou égale à 37.5°C en présence d'une parasitémie entre j4 et j14 sans que le malade n'ait auparavant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce.

**- Réponse clinique satisfaisante (RCS):**

La réponse au traitement est classée comme réponse clinique satisfaisante(RCS) si le malade présente l'un des signes suivants au cours de la période de suivi ( jusqu'au jour 14 ):

- absence de parasite à j14 quelle que soit la température axillaire, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce ou tardif;

- Température axillaire inférieure strictement à 37.5°C avec ou sans parasitémie , sans que le malade ait répondu au paravent aux critères d'échec thérapeutique précoce ou tardif.

**3.1.7.2 Résultats parasitologiques :**

Le résultat parasitologique traduit le niveau de résistance et sont classés en résistance de type RI précoce ou tardif; en résistance de type RII ; en résistance de type RIII :

- **Sensibilité (S) :** absence de parasite de J4 à J7 et sans réapparition ultérieure.

- **Résistance de type RI tardif (RIT):** absence de parasite de J4 à J7 et réapparition à j14

-**Résistance de type RI précoce (RIP):** absence de parasite à J4 J5 J6 et réapparition à J7 .

- **Résistance de type RII :** présence de parasite à J3 avec densité parasitaire inférieure ou égale à 25% de celle de J0, la parasitémie restant positive jusqu'à J7;

- **Résistance de type RIII :** présence de parasite de J3 à J7 avec une densité supérieure à 25% de celle de J0.

### 3.1.7.3 autres résultats biologiques :

Ont été considérés comme anémiques à traiter les enfants dont la valeur du taux d'hémoglobine est inférieure à 8 g/dl

Ont été considérés comme taux normaux de SGOT les taux inférieurs à 40 UI/l et anormaux les taux au delà ;

Ont été considérés comme taux normaux de SGPT les taux inférieurs à 45UI/l et anormaux les taux au dessus;

Les valeurs normales de la créatininémie étaient comprises entre 12 et 17 mg/ml.

## 3.2 LE TEST IN VITRO

### 3.2.1 Sélection des échantillons

Pour chaque malade reçu, 5ml de sang veineux ont été prélevé dans un tube hépariné .

Ces échantillons étaient conservés au maximum 24 heures au réfrigérateur.

### 3.2.2 Critères d'inclusion dans le test:

- infection monospécifique à *Plasmodium falciparum*
- densité parasitaire d'au moins 4000 GRP/mm<sup>3</sup> de sang (exigée pour des raison de réussite technique ).

### 3.2.3 Réalisation du test

La technique utilisée a été celle du microtest isotopique de DESJARDIN ,dans sa version complète [34].

Les échantillons sont lavées puis distribués dans les puits de plaques de culture contenant un milieu nutritif pour le parasite, des concentrations variables d'antipaludiques et un isotope radioactif. Après incubation de 24 à 48 heures les ci50 sont déterminése par régression des droites de CPM (coups par

minute) obtenus par la lecture au compteur à scintigraphie Béta.

Les seuils de sensibilité utilisés pour les médicaments étaient les suivants :

CHLOROQUINE : (S)  $90 < I < 120$  (R)  
QUININE : (S)  $600 < I < 800$  (R)  
AMODIAQUINE : (S)  $40 < I < 60$  (R)  
HALOFANTRINE: (S)  $4 < I < 6$  (R)

---

#### **4 INTERPRETABILITE, ANALYSE ET VALIDITE DES TESTS**

---

##### **4.1 LES TESTS IN VIVO**

Seuls ont été pris en compte et considérés comme interprétables les tests dont les données cliniques et parasitologiques étaient complètes aux différents jours de contrôle.

##### **4.2 LES TESTS IN VITRO**

Le test *in vitro* était dit interprétable si au comptage isotopique on retrouvait pour les puits terminus (11 et 12) des valeurs d'au moins 500 CPM; dès lors les résultats étaient saisis à l'ordinateur et analysés à partir d'un programme préétabli sur le logiciel Dbase et Epi info.

##### **4.3 LES TESTS URINAIRES**

Il n'existait pas de critères de validité établis mais leurs résultats étaient pris en compte dans l'interprétation des résultats des tests *in vivo*

#### 4.4 L'ANALYSE DES RESULTATS

Le test de Chi 2 a été utilisé dans les différentes comparaisons des effectifs observés avec un seuil de signification de 95%.

Pour comparer les moyennes nous avons utilisé le Chi 2 de KRUSKAL WALLIS.

Lorsque les effectifs étaient petits c'est le test exact de Fisher que nous avons utilisé.

Enfin c'est le test de corrélation linéaire de Spearman que nous avons utilisé afin de déterminer s'il existait une liaison significative entre deux variables données.

---

### 5 LIMITES ET BIAIS DE L'ETUDE.

---

L'absence de dosage sanguin d'antimalariques à J0 et la non fiabilité du test urinaire, du fait des difficultés rencontrées dans sa réalisation, ne permettent pas de détecter les cas de surdosage afin d'en tenir compte dans l'analyse des résultats .

Chez les jeunes enfants ,le fait de devoir fractionner les comprimés et de les écraser souvent a pu réduire les doses réellement absorbées par les enfants.

Le mode d'échantillonnage et la taille même de notre échantillon ne permettent pas de généraliser le problème de la chimiorésistance du paludisme.

La longueur de la période d'observation a pu permettre des réinfestations qui vont être considérées à tort comme des cas de résistance tardive.

## **VII RESULTATS**

---

## 1. DONNEES GENERALES.

---

### 1.1 RECRUTEMENT DES PATIENTS

Au total, ce sont 206 enfants de 1 à 15 ans qui ont été reçus en consultation au cours de notre étude. Ils étaient 112 garçons pour 94 filles .

Le nombre de sujets fébriles (température corporelle supérieure ou égale à 38°C) était de 151 enfants. La température la plus faible était de 36,6°C et la plus forte 41,5°C.

Cent trente neuf patients étaient porteurs de *Plasmodium* avec des densités parasitaires allant de 200 à 977000 GRP/mm<sup>3</sup>. L'indice plasmodique observé était de 67,5%.

Parmi ces 139 enfants porteurs de parasites 110 répondaient à nos critères d'inclusion dans l'étude.

Pour les 29 autres, 15 enfants avaient une densité parasitaire de moins de 2000, 3 étaient sous un traitement à la quinine, 4 avaient un paludisme grave ; Chez 4 autres les parents ont refusé de participer à l'étude, et 2 avaient une autre pathologie ne permettant pas de les inclure.

Cent six échantillons de sang ont été cultivés *in vitro*; 42 tests étaient interprétables soit un taux de réussite de 40%.

## 1.2 CARACTERISTIQUES GENERALES DES SUJETS INCLUS

### 1.2.1 Le sexe

Cent dix enfants ont été inclus dans l'étude, dont 61 garçons(55,5%) et 49 filles(44,5%).

### 1.2.2 L'âge

L'âge moyen de ces enfants était de 4,9 ans; Les enfants de 1 à 5 ans étaient les plus nombreux avec 68% de l'effectif total (Figure 4).

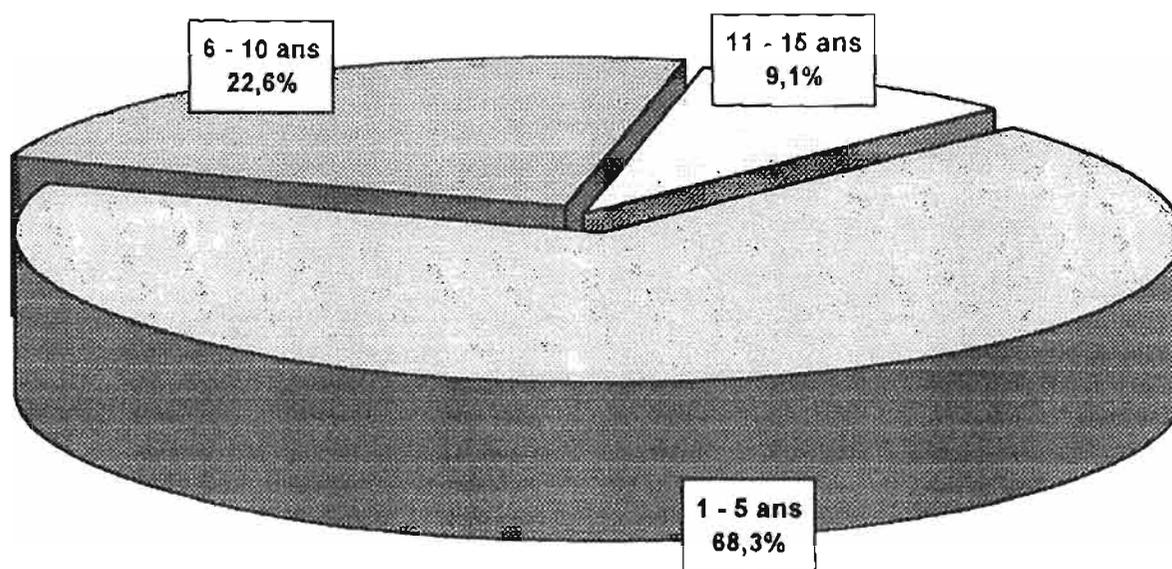


Figure 4: Distribution des sujets inclus selon l'âge.

### 1.2.3 Les signes cliniques à J0.

- Les signes fonctionnels

L'interrogatoire a révélé chez les patients la prépondérance des frissons (65,5%) devant les douleurs abdominales (56,4%), les vomissements (50%) et les céphalées (41,8%) (Tableau IV).

**Tableau IV: Distribution des signes fonctionnels retrouvés chez les 110 enfants inclus.**

	friss.	doul. abdo	vomis.	cépha.	nausé.	diarr.	myalg.	courb.
effec.	72	62	55	46	14	11	8	6
%	65,5	56,4	50	41,8	12,7	10	7,3	5,5

La notion de fièvre dans les 72 heures précédants la consultation a été retrouvée chez 58 patients (soit 54,7%).

Chez 56% des malades on a retrouvé la notion de prise médicamenteuse dans les 48 heures au moins précédant la consultation.

- La fièvre (température corporelle supérieure ou égale à 38,0°C) était retrouvée dans 86,4% des cas avec une température moyenne de 38,8°C

**Tableau V:** Répartition des enfants en fonction de la température à J0.

TEMPERATURE	APYRETIQUES	FEBRILES		
	<38°C	38°C-38,9°C	39°C-39,9°C	40°C-41,5°C
EFFECTIFS	15	45	37	13
POURCENTAGE	13,6%	41%	33,6%	11,8%
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>15(13,6%)</b>	<b>95(86,4%)</b>		

Comme on peut le constater 82 patients seulement sur les 110 satisfaisaient aux critères de température établis par l'OMS soit 75,5%. Parmi ceux qui ne remplissaient pas les normes de température, 15 (soit 13,6%) étaient apyrétiques et 13 (soit 11,8%) dépassaient les 39,5°C de température axillaire admise.

▪ - Les autres signes de l'examen:

Une hépatomégalie a été retrouvée dans 12,7% des cas (14 cas).

Une splénomégalie a été retrouvée dans 5,5% des cas.

Des adénopathies, surtout inguinales étaient retrouvées dans 20% des cas ;

Une rhinite purulente a été retrouvée chez 5,5% des sujets

Chez 9,1% des enfants on retrouvait une autre pathologie associée en l'occurrence une toux sèche dont seulement un seul avait un retentissement pulmonaire à type de râles fins crépitants. Ils ont été exclus par la suite selon que ces signes persistaient dans les jours suivants le jour de la consultation. (tableau VI)

**Tableau VI:** Autres signes cliniques associés à la fièvre et observés chez les 110 enfants inclus .

S. clin.	spléno.	hépat.	Adéno.	inf. ORL	pneumo.	autres*
effectif	6	14	22	6	1	10
pourcent	5,5	12,7	20	5,5	0,9	9.1

\*autres: autres infections pouvant être responsables de la fièvre et ayant entraîné l'arrêt du test.

#### 1.2.4 Données Biologiques:

##### 1.2.4.1 La densité parasitaire

A J0 la moyenne géométrique des densités parasitaires observées chez les sujets inclus était de 35.481 GRP/mm<sup>3</sup>.

La médiane était de 32.100 GRP/mm<sup>3</sup> et la densité parasitaire modale de 10.400 GRP/mm<sup>3</sup>.

Les densités parasitaires les plus fréquemment retrouvées se situaient entre 10.000 et 100.000 GRP/mm<sup>3</sup> avec 59 cas (soit 53,6%)

Les densités parasitaires les plus fortes se situaient au dessus de 500.000 GRP/mm<sup>3</sup> avec 2 cas (1,8%):(555.600 GRP/mm<sup>3</sup> retrouvés chez une fillette de 3 ans et 977.000 GRP/mm<sup>3</sup> retrouvés chez une fillette de 1 an.(Tableau VII)

**Tableau VII:** Répartition des sujets inclus selon la densité parasitaire à J0.

classes de densités parasitaires (GRP/mm <sup>3</sup> de sang)	effectif	pourcentage
2000 - 10.000	21	19,1%
10.000 - 50.000	43	39,1%
50.000 - 100.000	16	14,5%
100.000 - 500.000	28	25,5%
> 500.000	2	1,8%
total	110	100%

#### 1.2.4.2 Le taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine a été réalisé chez 104 sujets à J0. Le taux d'hémoglobine moyen était de 9,7 g/dl pour une médiane de 10,1 g/dl et un mode de 8,5 g/dl.

Soixante dix-neuf sujets (soit 76%) présentaient un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl; parmi eux 21 avaient un taux d'hémoglobine en dessous de 8g/dl.

Les taux d'hémoglobine observés ont montré une différence selon l'âge ( $\chi^2 = 7,5$  ;  $p = 0,02$ ), semblant augmenter avec celui-ci (tableau VIII). Cependant les tests de corrélation indiquent que cette liaison n'est pas significative. ( $r = 0,53$  pour  $0,37 > R > 0,65$   $p = 39,2$ )

**Tableau VIII:** Distribution du taux d'hémoglobine selon l'âge à J0.

	1 - 5 ans	6 - 10 ans	11 - 15 ans
Tx d'Hb < 8g/dl	23 (21%)	3 (3%)	0 (0%)
Tx d'Hb > 8g/dl	51 (46%)	23 (21%)	10 (1%)
Tx d'Hb moyen	8,9g/dl	10,7g/dl	11,8g/dl
total	74	26	10

Enfin la densité parasitaire semble avoir une influence sur le taux d'hémoglobine; en effet plus la densité parasitaire est élevée et plus le taux d'hémoglobine semble faible (tableau IX) mais ici encore les tests de corrélation indiquent que cette liaison n'est pas significative ( $p = 5.3$  ,  $r = -0,22$ ;  $-0,40 < R < -0,03$ ). Ce résultat paradoxal est peut être le fait de la petite taille de notre effectif.

**Tableau IX: Distribution du taux d'hémoglobine selon la Densité Parasitaire**

	2000 à 10.000	10.000 à 50.000	50.000 à 100.000	100.000 à 500.000	>500.000
Tx d'Hb<8g	5(4,5%)	10(9,1%)	3(2,7%)	7(6,4%)	1(0,9%)
Tx d'Hb>8g	16(14,6%)	33(30%)	13(11,8%)	21(19,1%)	1(0,9%)
TOTAL	21(19,1%)	43(39,1%)	16(14,5%)	28(25,5%)	2(1,8%)
Tx d'Hb moyen	10,4 g/dl	9,9 g/dl	9,6 g/dl	9 g/dl	8,6 g/dl

#### 1.2.4.3 Les autres données biologiques

##### 1.2.4.3.1 Les transaminases

- Les SGOT:

À j0 30% des patients avaient des SGOT à plus de 40 UI/l et les taux allaient de 7 UI/l à 89 UI/l avec une moyenne de 37,93 UI/l

- Les SGPT :

La moyenne des taux observés était de 29,6 UI/L et 13% des mesures étaient élevées

##### 1.2.4.3.2 La bilirubinémie

Le taux de bilirubine totale dans le sang était élevé chez 7,1% des sujets, la moyenne des dosages étant de 7  $\mu$ mol/l

##### 1.2.4.3.3 La créatininémie

Elle n'a pas non plus connu de grandes anomalies chez les enfants testés avec seulement 2,4% des cas où on notait une élévation avec une moyenne de 6 mg/l pour l'ensemble.

### 1.3 LES TESTS URINAIRES:

Les tests urinaires effectués chez les patients selon la méthode de SAKER et de SALOMON ont montré :

- sur 90 tests effectués à J0 , 37 d'entre eux (soit 41,1%) étaient négatifs (absence d'antimalarique dans les urines ).

**Tableau X:** Distribution des enfants selon le taux résiduel de chloroquine dans les urines à j0 .

chloroquinurie (concentrations en $\mu\text{g/ml}$ )						
0	0 - 1	1 - 2	2-3.75	3,75- 7,5	7,5-15	15-30
37(41,1%)	8(8,9%)	5(5,6%)	8(8,9%)	6(6,7%)	8(8,9%)	18(20%)
37(41,1%)	53(58,9%)					

### 1.4 REPARTITION SELON LE MEDICAMENT

Au total 51 enfants ont été traités avec l'amodiaquine et 59 avec la chloroquine.

En fin d'étude seulement 86 tests étaient interprétables, dont 40 à la chloroquine et 46 à l'amodiaquine. ; 24 sujets ayant été sortis de l'étude pour diverses raisons.

La figure 5 présente les effectifs des enfants revus aux différents contrôles (Figure 5).

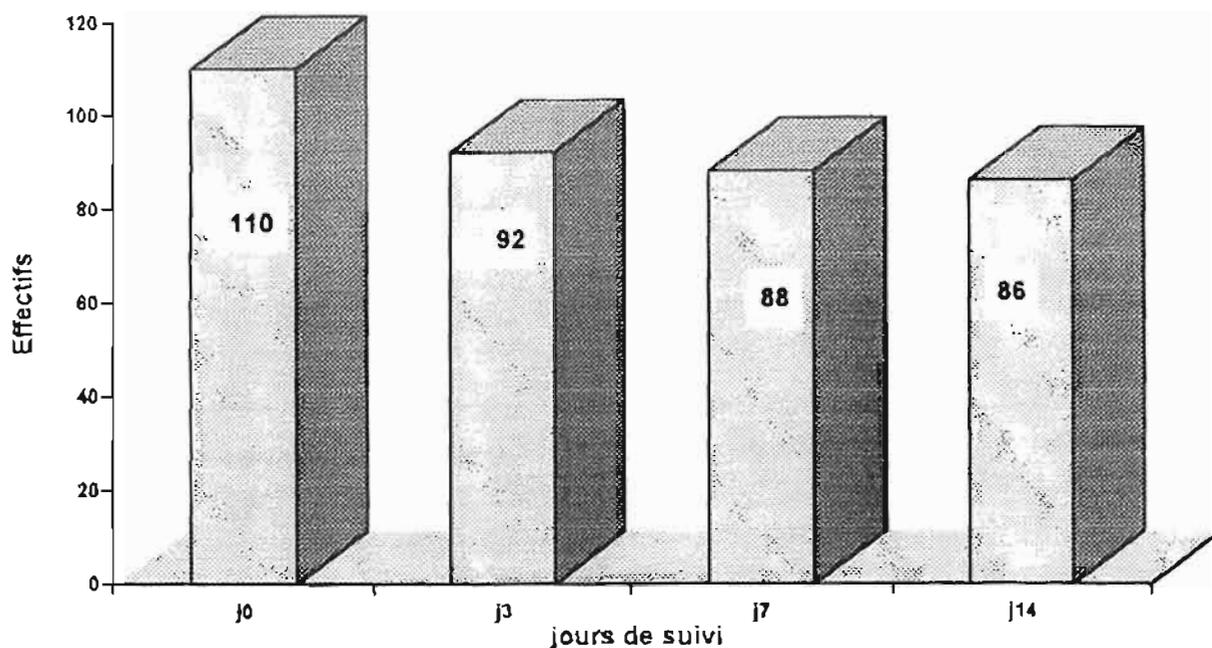


Figure 5 : Effectif des sujets revus aux différents jours de contrôles

### 1.5 LES SUJETS SORTIS DE L'ETUDE.

Vingt quatre sujets ont été sortis de l'études soit parce qu'ils ne se sont pas présentés aux contrôles (perdus de vue) soit parce qu'ils ont présenté une aggravation clinique ; soit encore pour diverses autres raisons.

Selon la date de sortie de l'étude on constate qu'il y a eu le plus grand nombre de sortie de l'étude avant J7 : 18 cas (soit 87,5%), dont 15 avant J3. (tableau XI)

Selon la cause le plus grand nombre de perdus de vue se recrute parmi les cas d'aggravation et les cas de perdus de vue (tableau XI)

**Tableau XI : Distribution des sortis de l'étude selon le jour et la cause de sortie d'étude.**

DATE DE SORTIE	PERDUS DE VUE	AGGRAVATION	REFUS	AUTRES CAUSES	TOTAL
J0	0	1	1	0	2
J1	1	2	1	1	5
J2	2	4	2	0	8
J3	2	2	1	1	6
J7	3	0	0	0	3
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>24</b>

Selon l'âge la tranche d'âge des moins de cinq ans semble avoir été la plus pourvoyeuse de sujets sortis de l'étude (tableau N°XII). Cependant la différence observée n'est pas significative (  $p = 0,3$  ;  $\chi^2 = 2,14$  )

**Tableau XII : Distribution des sujets sortis de l'étude selon l'âge et la cause de sortie**

AGE	PERDUS DE VUE	AGGRAVATION	REFUS	AUTRES	TOTAL
<5 ans	5	9	3	2	19
6-10 ans	2	0	1	0	3
>11 ans	1	0	1	0	2
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>24</b>

Enfin, il y a eu plus de sujets sortis de l'étude dans le groupe des enfants traités par la chloroquine que dans celui des enfants traités par l'amodiaquine ( $p=5,63$  ;  $\chi^2 = 0,02$ ) (tableau XIII)

**Tableau XIII : Répartition des sujets sortis de l'étude selon le médicament administré et la cause de sortie.**

MEDICAMENT	PERDUS DE VUE	AGGRAVATION	REFUS	AUTRES	TOTAL
CHQ	5	8	4	1	18
ADQ	3	1	1	1	6
total	8	9	5	2	24

Toutes ces constatations suggèrent que la cause majeure des sortis de l'étude et donc des arrêts de test est un échec du traitement administré. Mais en l'absence de preuve biologique (parasitémie positive) il est difficile de conclure.

---

## 2 RESULTATS DES TESTS IN VIVO

---

### 2.1 REPONSE A L'AMODIAQUINE

Quarante six sujets ont été traités par l'amodiaquine.

#### 2.1.1 Réponses cliniques

##### 2.1.1.1 Evolution de la température

La défervescence thermique a été très rapide (dès j1 avec 45 cas d'apyrexie sur 46 malades soit 97,8%) et elle s'est maintenue jusqu'à j7 au même niveau. C'est seulement à j14 que l'on a noté une recrudescence thermique avec 7.7% des sujets (4 sujets) qui sont redevenus fébriles (tableau XIV et figure 9)

Aucun de ces quatre sujets n'était fébrile ni à J1, J2, J3 et J7 .

L'heure de la prise de la température était très variable lorsqu'il s'agissait des contrôles (parfois et même très souvent en fin de matinée ou en début d'après-midi) et pourrait expliquer ces résultats.

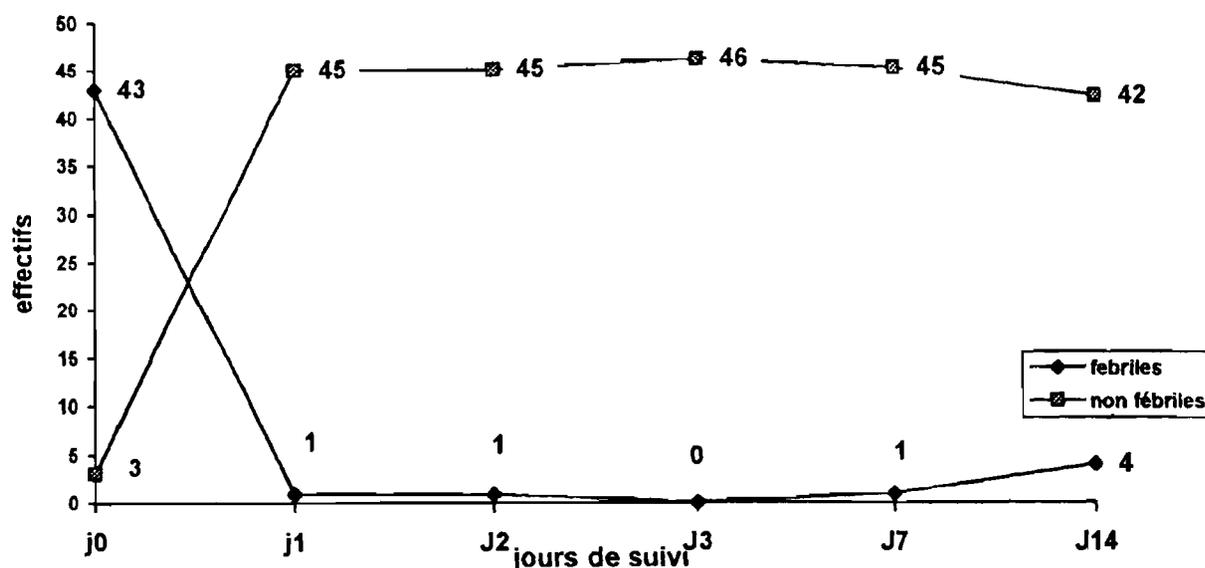
**Tableau XIV: Distribution des enfants traités par l'amodiaquine selon la température et le jour de contrôle**

	j0	j1	j2	j3	j7	j14
Apyret.	3 (6,5%)	45 (97,8%)	45 (97,8%)	46 (100%)	45 (97,8%)	42 (92,3%)
Pyret.	43 (93,5%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)	0	1 (2,2%)	4 (7,7%)
Total	64	46	46	46	46	46
T° moy.	38,9 °C	37,3 °C	37,1 °C	37 °C	37,2 °C	37,4 °C
T° méd.	39 °C	37,3 °C	37 °C	37 °C	37,3 °C	37,4 °C

Apyret.: sujets apyrétiques

Pyret.: sujets fébriles

T° moy.: températures moyennes; T° méd.: températures médianes



**Figure 6:** Evolution de l'effectif des sujets fébriles sous ADQ selon le temps.

### 2.1.1.2 Les signes fonctionnels

Dès j1 (après un seul jour de traitement) il ne persistait que quatre signes dans des proportions assez faibles: des vomissements dans 5 cas (soit 10,9%), des frissons dans 2 cas (soit 4,3%), des nausées et des douleurs abdominales dans un cas chacun; seules les douleurs abdominales ont été retrouvées à j2, tous les signes ont disparu après ce jour (tableau XV)

**Tableau XV:** Distribution des enfants traités par l'amodiaquine selon les signes fonctionnels observés et le jour de contrôle.

	1	2	3	4	5	6	7	8
j0	22 (47,8%)	33 71,7%	16 34,8%	3 6,5%	5 10,9%	6 13%	4 8,7%	24 52,2%
j1	5 10,9%	2 4,3%	0	0	0	1 2,2%	0	1 2,2%
j2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2,2%)

1: Vomissements; 2: Frissons; 3: Céphalées; 4: Courbatures;  
5: Myalgies; 6: Nausée; 7: Diarrhée; 8: Douleurs abdominales.

### 2.1.1.3 Effet secondaires observés chez les enfants sous amodiaquine.

Nous avons observé à J1 3 cas de prurit léger qui ont spontanément régressé à j3. Il n'a rien été observé de plus.

### 2.1.1.4 Types de réponse cliniques observés à l'épreuve *in vivo* avec l'amodiaquine.

Un seul cas d'échec sur les 46 a été trouvé à l'amodiaquine (soit donc 97,8% de succès clinique).

Il s'agit d'un cas d'échec thérapeutique tardif, chez une fillette de 1 an qui avait 212000 GRP/mm<sup>3</sup> à j0.

A J0 elle avait une chloroquinurie négative et ne vomissait pas. L'examen physique à J0 était sans particularité malgré une température à 39,5°C.

Les dosages sanguins montraient un syndrome biologique d'insuffisance hépatique léger avec 88 UI/l de SGOT et 55 UI/l de SGPT; la bilirubine et la créatinine étaient normales. Le dosage dans le sang de l'amodiaquine a montré un taux de 540 ng/ml qui est légèrement supérieure à la moyenne géométrique des taux obtenus pour les sujets du même groupe (503 ng/ml) témoignant d'une bonne biodisponibilité du médicament.

A j14 elle avait une densité parasitaire à 62000 GRP/mm<sup>3</sup> de sang et une température de 39°C et présentait des vomissements et une apathie dont le début remontait à la veille; alors son évolution avait été jusque là sans particularité. Ce qui suggère qu'il s'agisse probablement d'une fausse résistance par réinfestation.

### 2.1.2 Réponses parasitologiques

#### 2.1.2.1 .Evolution de la densité parasitaire

Sous amodiaquine, nous avons noté une rapide négativation de la parasitémie. Dès J3 on avait une clairance parasitologique de 98% : un seul sujet était demeuré positif au contrôle.

A J7, aucun contrôle de parasitémie n'était positif; cependant à J14 on notait une recrudescence parasitaire chez deux sujets (4,3%), mais avec des densités parasitaires qui restaient en dessous de 25% de la densité parasitaire initiale.

**Tableau XVI: Distribution des enfants du groupe amodiaquine selon la densité parasitaire et le jour de contrôle .**

densités parasit.	J0	J3	J7	J14
< 10000	10	1	0	1
10000 - 50000	19	0	0	0
50000 - 100000	8	0	0	1
> 100000	9	0	0	0
TOTAL	46	1	0	2
moyenne géométrique*	30200	200	0	1000

\* calculée uniquement pour les parasitémies positives

#### 2.1.2.2 Types de résistances parasitologiques observées:

Selon la classification des niveaux de résistance proposée par l'OMS (1973) nous avons trouvé 02 cas de résistance de type RIT(4,3%) chez une fillette d'un an et un garçon de 4 ans. Le tableau XXX donne leurs caractéristiques respectives.

### 2.1.2.3 caractéristiques des porteurs de *P. falciparums* résistants à l'amodiaquine:

#### a) l'âge

Tous nos patients porteurs de *P. falciparum* résistants à l'amodiaquine avaient entre un et cinq ans (1 an et 4 ans).

#### b) la densité parasitaire à j0

L'un des enfants avait une DP très élevée (212.000 GRP/mm<sup>3</sup> de sang) et l'autre une parasitémie un peu plus modérée (42.400 GRP/mm<sup>3</sup> de sang. )

### 2.1.3 Modifications biologiques

Sous amodiaquine les constantes biologiques ont bien évolué .

Les mesures moyennes des transaminases (SGOT et SGPT) ont connu des diminutions notables (de 39,2 à J0 25,7UI/L à J7 et 29,1 à 21,7, respectivement)

La bilirubinémie est passée de 7,3µg/l à 4,5µg/l, tandis que la créatininémie n'a pas beaucoup varié( 6,8 à J0 contre 6,9 à J7)

Enfin le taux d'hémoglobine a subi une baisse à J7 pour remonter à J14 tout en restant en dessous de la mesure de J0.

### 2.2 REPONSE A LA CHLOROQUINE.

Quarante enfants ont été traités par la chloroquine. On a observé les résultats suivants :

## 2.2.1 Réponse Clinique.

### 2.2.1.1 Evolution de la température.

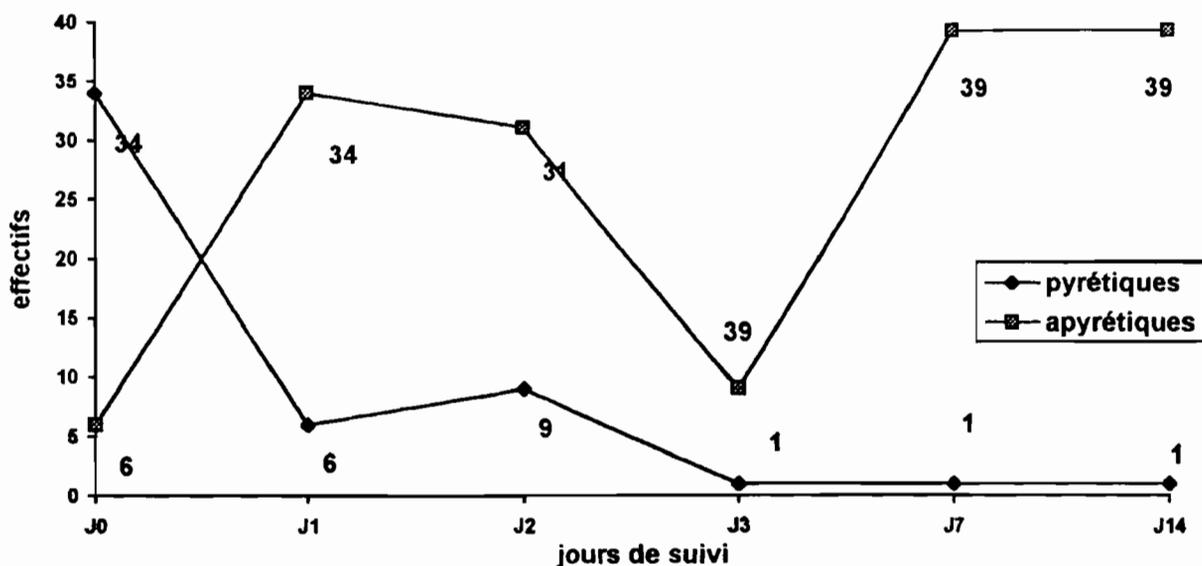
Contrairement à l'amodiaquine, la chloroquine ne semble pas avoir été très efficace sur la fièvre. En effet, jusqu'à j2 la proportion de fébriles restait élevée (15% à J1 et 21% à J2).

Par contre, les trois derniers jours de contrôle, on a noté une chute nette de la proportion des fébriles, qui est restée constant à 2,5%. (tableau XVII)

**Tableau XVII: Répartition des sujets traités par la chloroquine en fonction de la température et du jour de suivi.**

	J0	J1	J2	J3	J7	J14
sujets apyrét.	6 (15%)	34 (85%)	31 (78,9%)	39 (97,5%)	39 (97,5%)	39 (97,5%)
sujets pyret.	34 (85%)	6 (15%)	8 (21,1%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)
<b>total</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>
T° moy.	38,8	37,6	37,5	37,1	37,3	37,2
T° méd.	38,7	37,4	37,5	37	37,4	37,3

Dans l'ensemble, la chloroquine a été d'une efficacité acceptable sur la température car les températures corporelles moyennes ont baissé et sont demeurées en dessous de 38°C dès J1.



**Figure 7** : Evolution de l'effectif des sujets fébriles sous chloroquine en fonction du temps.

### 2.2.1.2 Evolution des signes fonctionnels:

Les signes fonctionnels ne semblent pas avoir évolué différemment de ceux obtenus avec le traitement par l'amodiaquine. Cependant on peut remarquer que ces signes persistent un peu plus longtemps avec la chloroquine qu'avec l'amodiaquine. Après J2, on a pu noter une remission de ces signes fonctionnels.

**Tableau XVIII:** Distribution des enfants traités par la chloroquine selon les signes fonctionnels observés et le jour de contrôle.

	1	2	3	4	5	6	7	8
j0	19 47,5%	23 57,5%	19 47,5%	3 7,7%	3 7,7%	7 17,5%	2 5%	22 55%
j1	1 (2,5%)	1 (2,5%)	2 (5%)	0	0	0	0	1 (2,5%)
j2	1 (2,6%)	2 (5,1%)	0	0	0	1 (2,6%)	0	1 (2,6%)

1: Vomissements; 2: Frissons; 3: Céphalées; 4: Courbatures;  
5: Myalgies; 6: Nausée; 7: Diarrhée; 8: Douleurs abdominales.

### 2.2.1.3 Effets secondaires observés

Seulement deux cas de prurit ont été observé et qui ont bien régressé et disparus à J3, sans que l'on ait eu besoin d'interrompre le test.

### 2.2.1.4 Types de réponses cliniques observées à l'épreuve in vivo avec la chloroquine

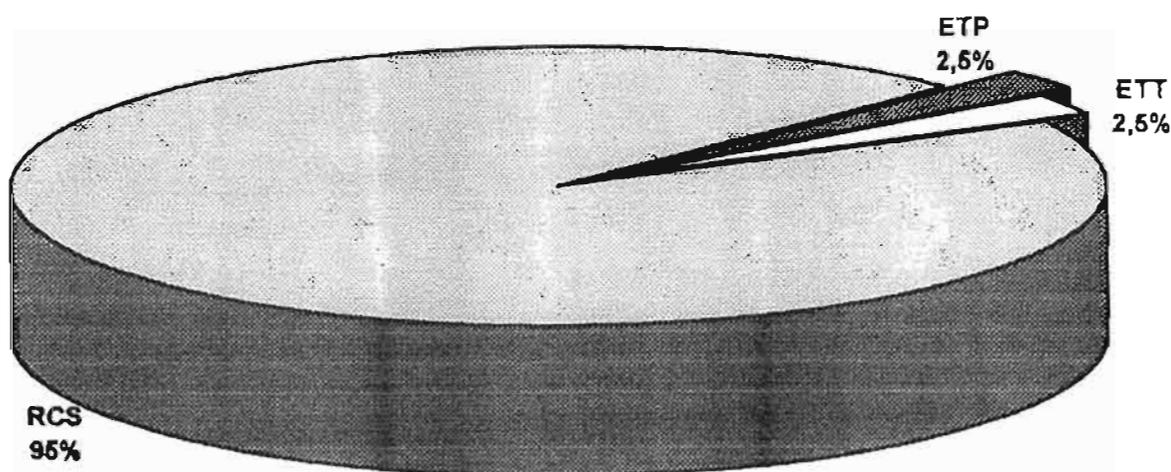


Figure 8 : Types de réponses cliniques observées sous chloroquine

Nous avons observé deux cas d'échecs thérapeutiques ; l'un précoce et l'autre tardif. L'échec précoce a été observé, chez une fillette de 4 ans, qui n'avait pas de chloroquine dans les urines à J0 et qui ne vomissait pas. Elle avait une densité parasitaire de 292 000 GRP/mm<sup>3</sup> à J0, pour une température initiale de 40,4°C.

A J3, elle avait une température de 38,8°C et un densité parasitaire de 1600 GRP/mm<sup>3</sup> de sang. Les dosages sanguins effectués à ce même moment révèlent un taux d'antimalariques à 1600 (inférieur à 2005 qui était la moyenne géométrique des taux observés dans le même groupe). Les autres constantes étant normales.

L'autre cas d'échec observé était un cas d'échec thérapeutique tardif chez un garçon de 2 ans avec une température initiale de

38°C et une densité parasitaire de 12600 GRP/mm<sup>3</sup>. Ses urines contenaient de la chloroquine et il vomissait. A J14 il avait une température de 38,7°C avec 74000 GRP/mm<sup>3</sup> de sang. Le dosage de la chloroquine dans son sang à J3 révélait un taux de 9000, taux très au dessus de la moyenne géométrique des taux observés pour les enfants du même groupe.

### 2.2.2 Réponses parasitologiques

#### 2.2.2.1 Evolution de la parasitémie

**Tableau XIX:** Distribution des enfants du groupe chloroquine en fonction de la densité parasitaire et du jour de suivi.

densités parasit.	J0	J3	J7	J14
< 10000	5	5	0	8
10000 - 50000	20	2	1	0
50000 - 100000	4	0	0	1
> 100000	11	0	0	0
TOTAL	40	7	1	9
moyenne géométrique*	31.623	724	1000	776

\* calculée pour les parasitémies positives

La parasitémie a persisté dans 7 cas à J3 (17,5%) et dans un cas à J7 (2,5%)

Elle est réapparue dans 9 cas à J14. cependant aucune recrudescence parasitaire au dessus de 25% de la densité parasitaire initiale n'a été observée.

#### 2.2.2.2 Types de résistances observées

Nous avons observé au total 10 cas de résistances ( soit 25%) dont un cas de résistance de type RII (2,5%) et 9 cas de résistances de type RIT (soit 22,5%). aucun cas de RIII n'a été observé. (figure 9)

Notre seul patient RII était une fillette de 2 ans qui avait une température initiale de 39°5 avec une densité parasitaire initiale de 21430 GRP/mm<sup>3</sup>. A j3 elle avait un taux de chloroquine dans le sang beaucoup trop faible par rapport à la moyenne géométrique observée pour les enfants du même groupe.

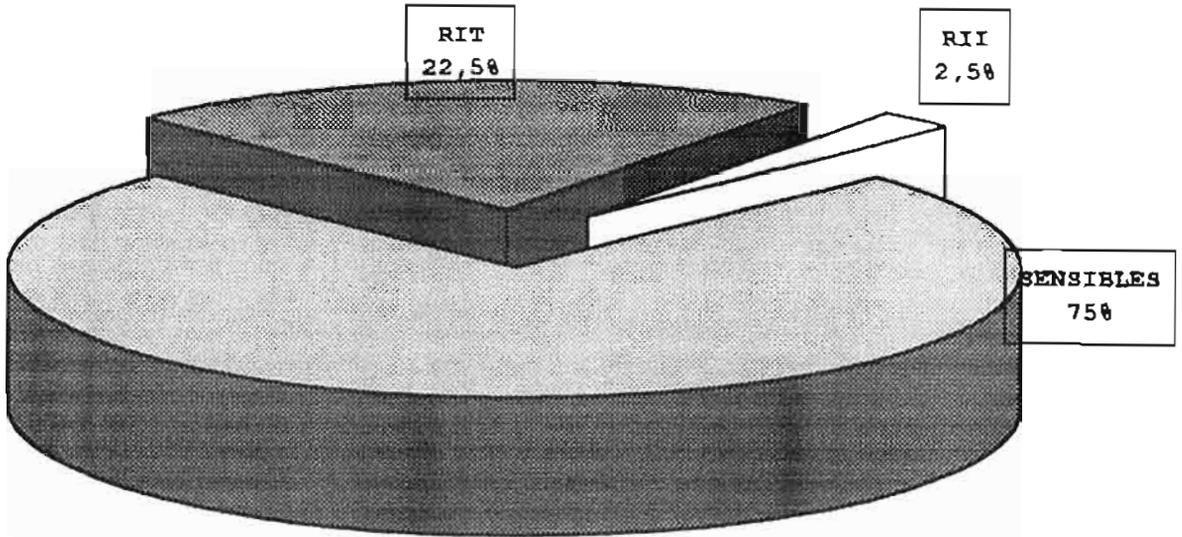


Figure 9: Types de réponses parasitologiques observées sous chloroquine

### 2.2.2.3 Caractéristiques des porteurs de *P. falciparum* chloroquinorésistants

#### a) l'âge

Tableau XX: Distribution des cas de chloroquinorésistance selon l'âge:

CLASSES D'AGE	RESISTANTS		TOTAL
	RIT	RII	
1 A 5 ANS	6	1	7
PLUS DE 5 ANS	3	0	3
TOTAL	9	1	10

Les cas de chloroquinorésistance ont été retrouvés aussi bien chez les enfants de moins de 5 ans que chez les plus grands ( $p = 0,7$ )

b) La densité parasitaire à J0 :

**Tableau XXI:** Répartition des sujets porteurs de *plasmodium* chloroquinorésistants en fonction de la parasitémie à J0 et des types de résistance

DENSITES PARASITAIRES à J0	TYPES DE RESISTANCE		TOTAL
	RIT	RII	
<10.000	0	0	0
10.000-50.000	3	1	4
50.000-100.000	2	0	2
>100.000	4	0	4
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>10</b>

Nous n'avons pas retrouvé de cas de chloroquinorésistance chez les sujets ayant moins de 10.000 GRP/mm<sup>3</sup> de sang (représentant 12,5% des sujets sous chloroquine) tandis que de l'autre côté chez les sujets ayant plus de 100.000 GRP/mm<sup>3</sup> (soit 27,5% des sujets sous chloroquine) on retrouvait 4 cas de chloroquinorésistance (soit 10% des cas de chloroquinorésistance) La différence observée n'est cependant pas significative ( $p = 0,1$ ). De même, il n'a pas été observé de différence significative entre les taux de chloroquinorésistance dans la population des moins de 50.000 GRP/mm<sup>3</sup> et ceux qui sont au delà ( $p = 0,5$ ). La chloroquinorésistance ne semble donc pas être influencée par la parasitémie de départ.

## c) la chloroquinurie à J0

**Tableau XXII:** Distribution des porteurs de *P. falciparum* chloroquinorésistants en fonction de la chloroquinurie à j0 et des types de résistance.

CHLOROQUINURIE A J0	TYPES DE RESISTANCES		TOTAL
	RIT	RII	
NEGATIVE	2	0	2
POSITIVE	7	1	8
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>10</b>

Les sujets à chloroquinurie positive ont été tout aussi pourvoyeurs de chloroquinorésistance que ceux à chloroquinurie négative ( $p = 0,45$ ) (tableau XXII). La présence antérieure de chloroquine dans les urines ne semble pas avoir influencé le résultat du test.

**Tableau N°XXIII:** Distribution des cas de chloroquinorésistance en fonction de la chloroquinurie à j7 et des types de résistance.

chloroquinurie à j7	types de résistances			total
	rit	rii	sensibles	
négative	0		10	10
positive	9		21	30
<b>total</b>	<b>9</b>		<b>31</b>	<b>40</b>

Par contre à j7 tous les cas de chloroquinorésistance étaient observés dans la population des sujets à chloroquinurie positive (tableau N°XXI). Cette différence observée est statistiquement significative ( $p = 0,05$ )

Bien que le test urinaire ait présenté des résultats quelque peu discordants ce résultat confirmerait bien qu'il s'agit de cas de chloroquinorésistance vraie.

### 2.2.3 Modifications biologiques

Les constances biologiques ont connu dans l'ensemble une évolution favorable mais moindre que sous amodiaquine.

C'est ainsi que la moyenne des SGOT est passée de 33,1UI/l à J0 à 27,2UI/L à J7 avec 12,8% dont les taux étaient perturbés contre 30,8 à J0

Les SGPT sont passés de 28UI/l en moyenne à 24,9 UI/l avec une amélioration du taux dans 10% des cas.

la bilirubinémie a très peu varié passant de 2,6 à 2,5 $\mu$ g/l

La créatininémie qui était normale pour tous les patients au départ n'a pas connu de grandes variations.

Enfin le taux d'hémoglobine a baissé à 8,2 g/dl à J7 pour remonter à 10,6 g/dl à J14

### 3 RESULTATS DES TESTS IN VITRO

106 tests ont été effectués en tout dont 42 ont été interprétables (taux de réussite = 40%).

#### 3.1 REPONSE A L'AMODIAQUINE.

C'est la monodeséthylamodiaquine, métabolite actif de l'amodiaquine qui a été testée.

Sur 106 réalisés 41 tests étaient interprétables. Toutes les souches testées ont montré une très grande sensibilité à ce médicament avec des seuils de sensibilité allant de 2,4 nmol/l à 12,7 nmol/l avec une moyenne de 3,2 nmol/l; seuils très en deçà du seuil de sensibilité limite de 60nmol/l.

Au total donc on a observé 100% de sensibilité.

#### 3.2 REPONSE A LA CHLOROQUINE.

Seuls 39 tests sur 106 étaient interprétables et ont montré un taux de résistance de 30,8%

Nous avons dénombré 26 souches sensibles (soit 66,7%), avec un seuil de sensibilité moyen de 15,5 nmol/l;

- Douze souches (30,8%) étaient résistantes avec un seuil moyen de 171,7 nmol/l;

- Une souche (2,5%) était intermédiaire avec un seuil de 107,9 nmol/l.

### 3.3 REPOSE A LA QUININE ET A L'HALOFANTRINE

#### 3.3.1 Réponse à la quinine:

Se sont 41 tests sur 106 réalisés qui ont été interprétés ici .

Une seule souche a été trouvée résistante ce qui donne un taux de résistance de 2,4% ; une souche a été trouvée intermédiaire (2,4%) et 39 sensibles (95,2%)

#### 3.3.2 Réponse à l'halofantrine

Quarante deux tests toujours sur 106 réalisés étaient interprétables, avec 5 souches résistantes soit un taux de résistance de 11,9% , et 37 souches sensibles (88,1%).

Dans l'ensemble donc on a noté une très bonne sensibilité des souches testées aux quatre antimalariques. Cependant l'amodiaquine s'est montrée nettement plus efficace que son homologue, la chloroquine.

Seules 2 souches ont été retrouvées résistantes à plus d'un antimalarique à la fois; et dans les deux cas il s'agissait d'une résistance à la chloroquine et à l'halofantrine.

Chez un des porteurs de ces souches ( N° 055) il a été retrouvé une résistance parasitologique à l'amodiaquine *in vivo* avec 6 GRP/mm<sup>3</sup> retrouvés dans le sang à J14 .

Toutes les souches de sensibilité intermédiaires à un médicament donné se sont retrouvées être sensibles aux autres antimalariques .

Quatorze souches étaient résistantes à un seul antimalarique.

**Tableau XXIV:** Tableau récapitulatif des résultats des tests *in vitro*.

	CHLOROQUINE	QUININE	AMODIAQUINE	HALOFANTRINE
Tests réalisés	106 tests ont été réalisés			
Tests lus	42	42	42	42
Interprétab	39	41	41	42
<b>SENSIBLES</b>	26 (66,7%)	39 (95,2%)	41 (100%)	37 (88.1%)
<b>RESISTANTS</b>	12 (30,8%)	1 (2,4%)	0	5 (11,9%)
<b>INTERMEDIARI</b>	1 (2,6%)	1 (2,4%)	0	0

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre les différentes Ci50 regroupées deux à deux ni même la classique corrélation entre l'amodiaquine et la chloroquine; seulement nous avons trouvé une corrélation négative non significative entre l'amodiaquine et la quinine (Tableau XXIV) Cette absence de corrélation entre les différents médicaments est sûrement le fait de la petite taille de notre échantillon.

**Tableau XXV:** Corrélation entre les différentes ci50 des médicaments appariés deux à deux

log ci50	coefficient r	R critique	p de fisher	interprétation
CHQ/AD	-0.07	-0.38 à 0.25	0.19	pas de corrélation
CHQ/Q	-0.01	-0.32 à 0.31	0.01	pas de corrélation
CHQ/HF	-0.14	-0.19 à 0.43	0.10	pas de corrélation
ADQ/HF	0.00	-0.30 à 0.31	0.00	pas de corrélation
ADQ/Q	-0.17	-0.45 à 0.15	1.14	corrélation négative non signif.
Q /HF	-0.05	-0.35 à 0.26	0.1	pas de corrélation

#### 4 RESULTATS DES REPONSES COUPLEES IN VIVO/IN VITRO

##### 4.1 REPONSE A L'AMODIAQUINE.

Dix huit enfants sous amodiaquine ont pu bénéficier à la fois d'un test *in vivo* et d'un test *in vitro*.

seize souches sensibles *in vivo* à l'amodiaquine se sont révélées être aussi sensibles *in vitro* à ce médicament ; tandis que les 2 souches résistantes *in vivo* se sont trouvées être sensibles *in vitro*

A l'analyse des résultats des dosages effectués à j3 pour une moyenne géométrique de 506 nmol/l d'amodiaquine dans le sang pour tous les enfants du groupe nos deux sujets porteurs de plasmodiums résistant à l'amodiaquine on trouve un taux de 900 pour l'un et 540 pour l'autre. Ces taux devraient être suffisants pour faire disparaître les parasites du sang et c'est probablement ce qui a dû se passer car ces patients n'ont présenté ni signe clinique ni parasitémie jusqu'à J14. ce résultat *in vitro* viendrait confirmer l'hypothèse de la réinfestation plutôt que celle de la résistance au médicament.

##### 4.2 REPONSE A LA CHLOROQUINE

Pour la chloroquine, 11 souches sensibles *in vivo* se sont révélées sensibles aussi *in vitro* ; et une seule souche résistante *in vivo* a été confirmée *in vitro* soit donc un taux de concordance de 63,1%.

Par ailleurs 5 souches résistantes *in vivo* étaient sensibles *in vitro* et 2 souches résistantes *in vitro* étaient sensibles *in vivo*.

Pour les deux souches résistantes *in vitro* et sensibles *in vivo* cela pourrait s'expliquer par le facteur de l'immunité qui interviendrait dans la réponse *in vivo*.

Tandis que s'agissant des cinq sujets porteurs de souches résistantes *in vivo* et sensibles *in vitro* deux d'entre eux avaient un taux sanguin d'antimalarique plus bas que la moyenne géométrique observée (2058 ng/ml) contre deux autres qui avaient un taux supérieur (tableau XXXII). Un des sujets avait un taux de 40ng/ml qui était vraiment très bas par rapport à la moyenne ; et c'était une fillette de 2 ans chez qui on a noté aussi une grande difficulté à accepter le médicament. Il fallait lui redonner plusieurs fois sa dose car la rejetait sans cesse. Le fait qu'elle ait constitué un cas de résistance de type RII pourrait ainsi se justifier par une insuffisance de la dose d'antimalarique absorbée.

**Tableau XXVI:** Résultats des tests couplés *in vivo/ in vitro* à l'amodiaquine et à la chloroquine.

	AMODIAQUINE	CHLOROQUINE
Vivo-S / Vitro-S	16	11
Vivo-S / Vitro-R	0	2
Vivo-R / Vitro-S	2	5
Vivo-R / Vitro-R	0	1
total	18	19

## 5 COMPARAISON DES REPONSES A L'AMODIAQUINE ET A LA CHLOROQUINE.

### 5.1 DONNEES GENERALES COMPAREES DES DEUX GROUPES A J0

**Tableau XXVII: Comparabilité des paramètres à J0 des deux groupes d'enfants étudiés.**

paramètres à J0	ADQ	CHQ	p
% garçon	37	52	0,11
Age(ans ± SD)	4,8 ± 3,2	5 ± 3,5	0,9
T° moy. (°C ± SD)	38,8° ± 0,9	38,9° ± 0,9	0,95
Tx moy.d'Hb (g/dl ± SD)	9,5	9,8 ± 2,4	0,33
% d'anémie	21%	19%	
Poids moyen (kg ± sd)	16,3 ± 7	16,3 ± 7	0,9
Moyenne géométrique des DPJ0 (GRP/mm3)	37757	32885	0,8
sgot (ui/l ± sd)	38,9 ± 20,1	34,6 ± 17,6	0,3
sgpt(ui/l ± sd)	30,4 ± 14,6	29,1 ± 14,2	0,6
creat(mg/l ± sd)	6,77 ± 2,1	7,06 ± 2,8	0,96
bili(μmol/l ± sd)	7,5 ± 5,1	6,6 ± 4,5	0,4

SD =déviation standard

χ<sup>2</sup>= chi carré de Kruskal Wallis

p= seuil de signification

Les tests statistiques effectués sur les différents paramètres à J0 indiquent que les deux groupes d'enfants ont les mêmes caractéristique de départ et que les différences de réponses aux différents traitements peuvent être effectivement imputables au traitement reçu.

## 5.2 COMPARAISON DES REPONSES IN VIVO A L'AMODIAQUINE ET A LA CHLOROQUINE

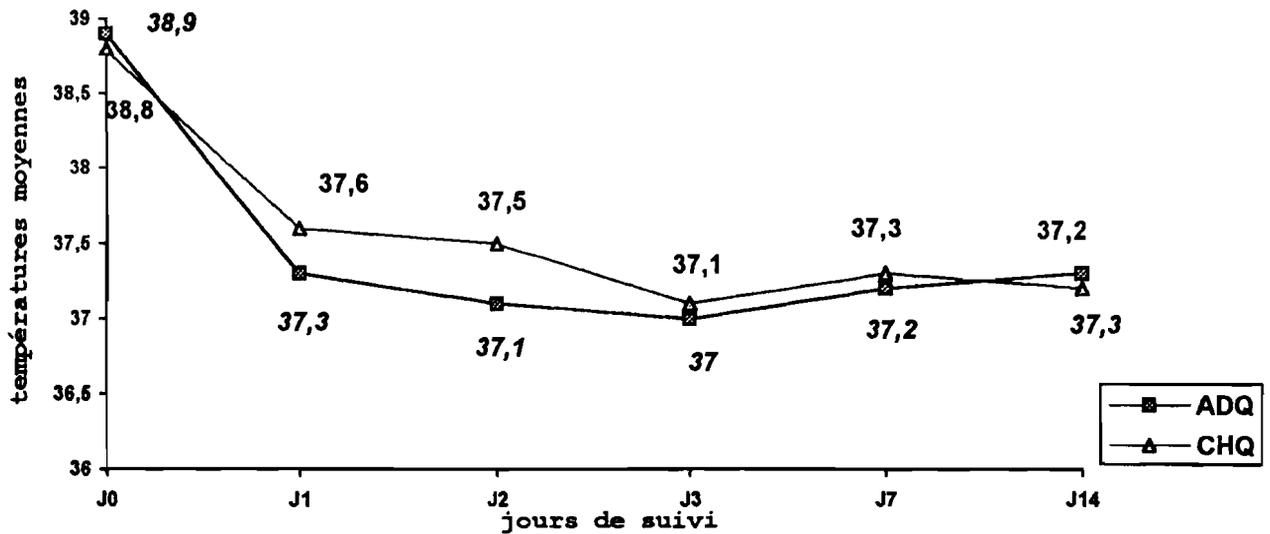
### 5.2.1 Réponses Cliniques

L'amodiaquine s'est montrée plus prompte à faire disparaître la fièvre que la chloroquine; en effet on a noté une différence significative entre la proportion des sujets fébriles à J1 sous amodiaquine et celle des sujets sous chloroquine et fébriles à ce même jour (tableau XXVIII).

**Tableau XXVIII: Comparaison entre les proportions de sujets fébriles selon le médicament administré et le jour de suivi.**

	J1	J3	J7	J14
fébriles sous ADQ	1 (2,2%)	0	1 (2,2%)	4 (8,9%)
fébriles sous CHQ	6 (15%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)
total des fébriles	7 (8,1%)	1 (1,2%)	2 (2,4%)	5 (11,1%)
p	0,03	0,46	1,00	0,36
signification	différence significat.	diff. non significat.	diff. non significat.	diff. non significat.

Mais lorsque l'on considère les températures moyennes, elles ont connu une chute très rapide dès J1 pour les deux groupes d'enfants sans qu'il n'ait été observé de différence significative ( $\chi^2 = 0,696$  pour ddl= 1 et p= 0,4).



**Figure 10** : Evolution dans le temps des moyennes des températures des enfants selon le médicament reçu.

AU total, bien que l'amodiaquine ait montré une meilleure efficacité que la chloroquine sur la température la différence observée entre les réponses cliniques à ces deux médicaments n'est pas significative. (p de Fisher = 0,6) (tableau XXIX)

**Tableau XXIX**: Tableau récapitulatif des Réponses cliniques observées sous amodiaquine ou sous chloroquine, à l'épreuve *in vivo*

résultats	médicaments	
	ADQ	CHQ
total des échecs thérapeutiques	1 (2,2%)	2 (5%)
Réponses cliniques satisfaisante	45 (97.8%)	38 (95%)
total	46	40

Le tableau XXX récapitule les caractéristiques des cas d'échec thérapeutiques observés à l'épreuve *in vivo* avec l'amodiaquine et la chloroquine.

**Tableau N°XXX: Caractéristiques des échecs thérapeutiques observés à l'épreuve *in vivo*, à l'amodiaquine et à la chloroquine.**

NUM	AGE	MDT	TJ0	DPJ0	VOM	CHU0	TJ3 (°C)	DPJ3	TJ7	DOS	DP J7	CHUJ7	TJ14	TYPES D'ECHC	DPJ14
053	01	ADQ	39,5	212000	NON	NON	37,7	0	37,4	540	0	NON	39	ETT	62000
102	02	CHQ	38	12600	OUI	OUI	37,4	0	37,6	9000	0	OUI	38,7	ETT	74000
077	04	CHQ	40,4	292000	NON	OUI	38,8	1600	37,0	760	0	OUI	37,4	ETP	0

Mdt :médicament

tj0 :température à j0

dpj0 = densité parasitaire à J0

vom.= présence de vomissements à l'interrogatoire à J0

chU0 = présence d'antimalarique dans les urines à J0

tj3 et tj7 = températures à J3 et à j7

dpj3 et dpj7 = densités parasitaires à j3 et à j7

chU7 = présence d'antimalarique dans les urines à j7.

Dos = taux sanguin de l'antimalarique administré

### 5.2.2 Réponses parasitologiques.

Dans l'ensemble on a donc observé un plus grand nombre de résistances avec la chloroquine (10 cas sur 40 , 25%) à la dose de 25 mg/kg en 3 jours qu'avec l'amodiaquine (2 cas sur 46, soit 4,3%) à la dose de 30 mg/kg en 3 jours ( $p=0,006$  ;  $\chi^2=7,6$ ) (tableau XXXI).

**Tableau XXXI: Répartition des types de Réponses parasitologiques observées à l'épreuve *in vivo* à la chloroquine ou à l'amodiaquine**

MEDICAMENT	TYPES DE REPONSES		TOTAL
	SENSIBLES	RESISTANTS	
CHLOROQUINE	30	10	40
AMODIAQUINE	44	2	46
TOTAL	74	12	86

Le tableau XXXII résume les caractéristiques des sujets ayant présenté une résistance parasitologique à la chloroquine et à l'amodiaquine.

**Tableau XXXII: Caractéristiques générales des sujets porteurs de *P. falciparum* chimiorésistants**

NUMERO	AGE	SEXE	TJ0	DPJ0	DOSAGES	MDT	DPJ3	DPJ7	DPJ14	CHUJ0	CHUJ7	RESI
015	01	F	38.1	977000	5000	CHQ	0	0	84	OUI	OUI	RIT
053	01	F	39.5	212000	540	ADQ	0	0	62000	NON	NON	RIT
054	06	F	37.5	57400	1600	CHQ	0	0	4200	NON	OUI	RIT
055	04	M	39.9	42400	900	ADQ	0	0	6	OUI	NON	RIT
083	03	M	38.4	309000	2200	CHQ	0	0	200	NON	OUI	RIT
093	07	M	38.3	19400	5800	CHQ	0	0	2500	OUI	OUI	RIT
102	02	F	38	12600	9000	CHQ	0	0	74000	OUI	OUI	RIT
121	09	M	38.6	49200	ND	CHQ	0	0	2000	N.P.	NP	RIT
034	02	F	39.5	21430	40	CHQ	200	16000	0	OUI	NON	RIT
135	01	F	39,0	97000	5000	CHQ	200	0	2400	NP	NP	RIT
124	02	F	39,0	176000	6200	CHQ	2000	0	400	OUI	OUI	RIT
65	03	F	38,6	176400	760	CHQ	200	0	12	OUI	OUI	RIT

### 5.3 COMPARAISON DES REPONSES IN VITRO OBSERVEES AVEC L'AMODIAQUINE ET LA CHLOROQUINE

La sensibilité in vitro de l'amodiaquine (monodeséthyl-amodiaquine) sur les souches testées a été nettement supérieure à celle de la chloroquine ( $p=0,5 \cdot 10^{-5}$ ) (tableau XXXIII).

**Tableau XXXIII: Types de réponses obtenus in vitro pour chaque médicament.**

MEDICAMENT	RESISTANT	SENSIBLE	TOTAL
AMODIAQUINE	0	42	42
CHLOROQUINE	12	26	38
TOTAL	12	68	80

#### 5.3.1 Comparaison des modifications biologiques sous l'effet de l'amodiaquine ou de la chloroquine.

IL n'a pas été observé de différence significative entre les moyennes des constantes biologiques des patients sous amodiaquine et ceux sous chloroquine. Ces deux médicaments auraient donc les mêmes effets sur ces constantes. (tableau XXXIV).

**Tableau XXXIV: Comparaison entre les effets de l'amodiaquine et de la chloroquine sur les constantes biologiques à J7**

Constantes biologiques	ADQ	CHQ	p
sgot	25,7	27,2	0,5
sgpt	21,7	24,9	0,16
bili. total	4,5	5,2	0,18
créatininémie	6,9	6,7	0,5
taux d'hémoglobine	8,2	9,4	0,5

## **VIII. DISCUSSION**

---

## 1 DE LA METHODOLOGIE

---

### 1.1 LES CRITERES D'INCLUSION

Nous avons utilisé un protocole qui s'inspirait du nouveau protocole d'étude *in vivo* que préconise l'OMS mais dont nous avons modifié les critères, qui nous paraissaient trop limitatif et difficilement réalisable.

Les résultats que nous avons trouvés ont confirmé qu'il n'existait pas de liaison significative entre l'âge et la réponse au traitement antipalustre d'une part [57] et entre la parasitémie initiale et cette même réponse clinique d'autre part. La réponse au traitement est d'abord et avant tout drogue dépendante comme l'a montré la différence significative observée avec l'amodiaquine et la chloroquine.

De plus les résultats thérapeutiques que nous avons obtenus n'ont pas été significativement différents de ceux que l'on obtiendrait en utilisant les critères OMS tels quels, comme l'a déjà montré OUEDRAOGO [70] dans une étude menée simultanément à la nôtre en milieu urbain de Bobo. Au contraire, nos critères permettent d'avoir une idée plus grande sur le phénomène de la chimiorésistance du paludisme.

### 1.2 LE SUIVI DE 14 JOURS

Il constitue un juste milieu entre le tests de 28 jours qui est trop long et trop exigeant pour être utilisé dans notre contexte épidémiologique [8], et le test de 7 jours qui par sa durée ne permet pas de distinguer les « résistants tardifs » et les « sensibles ».

Dans notre étude nous avons observé beaucoup de cas de réapparition de parasites à J14 et que nous avons classé comme résistants de type RIT mais qui se justifieraient mieux par une possible réinfestation du sujet. Une étude de biologie moléculaire est prévue sur des confétis réalisés à partir des échantillons de sang prélevés pour notre étude; elle pourra

aider à faire la distinction entre les cas de résistances vraie et les cas de réinfestation.

Ce protocole était proposé pour limiter le nombre de perdus de vue mais dans notre étude nous avons constaté que 1/3 des perdus de vue (soit 3/8) l'ont été après J7 ce qui ne serait probablement pas arrivé avec le test de 7 jours. En fait même le nombre de perdus après J7 aurait été plus élevé si nous n'avions pas noté les adresses très exactes des malades pour aller les chercher quand ils ne venaient pas aux contrôles. Quelques fois même avec les adresses nous ne les retrouvions pas. Et quelques fois aussi pendant l'interrogatoire l'adresse plus ou moins facile à trouver du malade constituait un biais pour l'étude en devenant involontairement « critère d'inclusion dans le test »

Des fois, enfin le sujet à J14 pouvait se présenter à n'importe quel moment de la journée ce qui pouvait avoir une influence sur sa température et expliquerait les « fièvres » à J14 sans signe clinique ni parasitologique.

Dans son application actuel le test de 14 jour ne paraît pas très indiqué pour nos régions. Le test simplifié de 7 jours[77] lui est préférable.

## 2 .DE L'EFFICACITE CLINIQUE DES DEUX MEDICAMENTS :

Notre étude a montré que l'amodiaquine et la chloroquine ont la même efficacité clinique appréciable dans le traitement du paludisme simple. KABORE à OUAGA [50] et BRASSEUR en Afrique centrale[15] ont aussi noté cette remarquable efficacité clinique de la chloroquine ;alors que OUEDRAOGO à Bobo note une efficacité moindre[70]

Ces résultats confirment que l'amélioration clinique n'est pas le seul fait du médicament et qu'il y interviendrait des facteurs immunitaires propres aux individus ; d'où souvent des individus à forte parasitémie sans fièvre ou autres symptômes cliniques . Le médicament n'aiderait qu'à vaincre ces symptômes.

Cependant, avec l'amodiaquine on a une disparition plus rapide de la fièvre et des autres signes du paludisme.

### **3 DE L'EFFICACITE PARASITOLOGIQUE DES DEUX MEDICAMENTS**

La supériorité de l'efficacité de l'amodiaquine sur la parasitémie est rapportée par presque tous les auteurs [15,22,33,54,57,58,59]

On pourrait penser que la différence observée est imputable dans une certaine mesure aux doses de médicaments utilisées (25mg/kg pour la chloroquine et 30mg/kg pour l'amodiaquine) mais cela est peu probable. En effet, des auteurs ont montré que l'augmentation de la dose de médicament jusqu'à 35mg/kg améliorerait la réponse parasitaire dans le cas de l'amodiaquine et avec la même tolérance [15,22,54 96] mais elle n'entraînait pas de bénéfice notable dans le cas de la chloroquine [33]. L'augmentation même des doses à 50mg/kg ne modifie pas la réponse [87].

Dans notre cas la dose de 30mg/kg a donné de bons résultats avec en plus presque pas d'effets secondaires.

Elle pourrait en cas de forte chloroquinorésistance constituer le médicament de premier recours.

De plus TCHUINKAM et al [91] ont montré que l'amodiaquine était aussi efficace que la sulfadoxine-pyrimétamine et avait l'avantage d'être moins gamétocytogène que celle-ci.

### **4 DE LA PERIODE D'ETUDE**

La période d'AOUT à DECEMBRE est une période où on enregistre ,pour la région de Bobo-dioulasso, une forte incidence du paludisme . En effet c'est la période dite de l'hivernage qui correspond à la saison des pluies et donc où les conditions géoclimatiques sont favorables à une forte transmission palustre.

L'utilisation du suivi de 14 jours pendant cette période peut avoir favorisé des réinfestations et être à l'origine des 25% de résistance observés *in vivo*.

---

## 5 DE L'AGE DES PATIENTS

---

Habituellement les études de chimiorésistance portent sur des sujets d'âge scolaire c'est-à-dire d'âge compris entre 6-7 ans et 15 ans. Notre étude a inclus les enfants du groupe de 1 à 5 ans qui correspond au groupe de sujets non encore immuns. Cette tranche d'âge a constitué 62,4% de notre échantillon définitif (54 cas). C'est classiquement la population la plus vulnérable au paludisme et c'est dans cette population qu'apparaît, en premier lieu le problème de la chimiorésistance. Mais notre étude a montré 8 cas de résistance dans cette population contre 3 cas dans le groupe des plus de 5 ans sans que cette différence ne soit significative

Par contre, tous les cas d'échec thérapeutique ont été observés dans cette tranche d'âge de moins de 5 ans ce qui rendrait bien compte de leur vulnérabilité due à leur manque d'immunité .

---

## 6 DU TEST URINAIRE

---

La présence de chloroquine dans les urines chez les sujets traités à la chloroquine à J7 traduit bien une biodisponibilité ou une bonne absorption de la molécule puisqu'on a pu observer de la chloroquine chez certains sujets même au delà de 100 jours [18]

Par contre la positivité du test de SAKER et SALOMON à j7 chez des patients initialement à chloroquinurie négative et traités par l'amodiaquine indique qu'il n'est pas très spécifique. Sa sensibilité est aussi remise en cause par son incapacité à détecter tous les sujets réellement positifs, à moins que ces sujets n'aient une élimination rapide du médicament ?

Il serait intéressant de mener des études pour préciser sa spécificité et sa sensibilité pour une meilleure utilisation ultérieure .

Néanmoins en détectant la chloroquine dans les urines des patients à j0 il donne une idée de l'importance du phénomène d'automédication dans la population.

## **7 DE LA REPOSE IN VITRO**

L'amodiaquine a montré une très nette efficacité sur les souches testées (100%) ce qui la confirme dans sa place d'antimalarique de première intention dans le traitement de l'accès palustre simple de l'enfant ,comme l'ont aussi trouvé d'autres auteurs(15,24,21,38,78,89).

La résistance à l'halofantrine se confirme et reste assez stable (11,9% dans notre étude contre 9% en 1996 dans l'étude de OUEDRAOGO[77]) et 11.2%que trouvait TINTO[92]; elle gagnerait à être surveillée car l'halofantrine est une nouvelle molécule qui constitue dans certains pays une alternative à la chloroquinorésistance .Des études devraient être entreprises *in vivo* dans l'optique de confirmer l'existence de cette résistance et prendre des mesures appropriées car comme le faisait remarquer GUIGUEMDE[49] la résistance *in vitro* annonce celle *in vivo* si des mesures ne sont pas prises pour la prévenir. Le CRCP semble avoir bien perçu le problème et une étude a été menée, parallèlement à la notre ,et du même genre pour évaluer l'efficacité thérapeutique de l'halofantrine. Les résultats préliminaires tendent à confirmer les observations antérieures car trois cas de résistance ont été trouvés pour un cas d'échec thérapeutique.

La quinine conserve une bonne sensibilité sur les souches avec seulement 2% de résistance. Cette bonne sensibilité est aussi retrouvée par d'autres auteurs [77,92,70] .Elle garde ainsi sa place de médicament de l'urgence et du paludisme grave.

L'important taux de discordance observé avec la chloroquine entre les résultats *in vitro* et *in vivo* (16,9%)

serait surtout le fait de fausses résistances que nous avons observé ; nous avons constaté un grand nombre de résistances *in vivo* avec sensibilité *in vitro* . Ces « résistances », comme nous l'avons montré, sont certainement le fait de biais de l'étude ,à savoir la non précision des doses absorbées; le fractionnement des comprimés pour les tout petits pouvant entraîner des pertes. Ceci devrait amener à revoir les modalités de réalisation des études *in vivo* surtout chez ces tout petits. L'importance de ces discordances qui n'est pas retrouvée avec TINTO [92] ni avec LE BRAS[54] pourrait aussi bien être imputable à la faiblesse de notre échantillon qu'à la durée de notre observation; OUEDRAOGO[70] dans les mêmes conditions que nous souligne la même importance des discordances..

Enfin le manque de corrélation *in vitro* entre les différentes drogues dans notre étude n'a pas été retrouvé dans la littérature. En effet TINTO[92] trouvait en 1995 de fortes corrélations entre la chloroquine et la quinine ,entre la quinine et la méfloquine,.observations qui confirmaient des observations faites avant lui par LE BRAS et al.[54] et par RINGWALD[81,82] qui signalait l'apparition de souches résistantes à l'halofantrine mais sans corrélation avec les autres antipaludiques.La taille restreinte de notre effectif expliquerait le fait que nous n'ayons pas observé de corrélations. Des échantillons plus grand devraient être testés notamment avec l'amodiaquine afin de mesurer le degré de corrélation avec la chloroquine et les autres antipaludiques. En effet l'existence de corrélation entre deux drogue doit conduire à plus de vigilance dans l'utilisation de ces drogues car l'apparition d'une résistance à l'une peut entraîner le développement d'une résistance à l'autre.

---

**8 DE LA TOLERANCE DES DEUX MEDICAMENTS :**

---

Les deux médicaments ont été dans l'ensemble bien tolérés . IL n'a pas été observé d'effet secondaire majeur ayant pu obliger à arrêté le test .

Sur le plan biologique la tolérance de l'amodiaquine a été légèrement au-dessus de celle de la chloroquine ; et les désordres biologiques légers observés avant le traitement se sont vite amendés sous amodiaquine .

Aucun médicament n'a induit de désordre biologique.

## **IX. CONCLUSION**

Cette étude, menée d'Août 1997 à Décembre 1997, période de forte transmission palustre en zone urbaine périphérique de Bobo-dioulasso, chez des enfants malades de 1 à 15 ans (population non encore immune) a confirmé des résultats d'enquêtes antérieures effectuées dans la région.

La chloroquine a montré qu'elle était encore cliniquement efficace sur le paludisme simple avec 95% de succès clinique, efficacité clinique qu'elle partage avec son homologue structurale l'amodiaquine (97,8% de succès clinique).

Cette étude donne une idée du niveau de sensibilité actuel des souches de *Plasmodium* aux amino-4-quinoléines et en particulier de l'amodiaquine, souches qui se révèlent être très sensibles à cet amino-4-quinoléine avec 4,3% de résistance de type RI *in vivo* et 0% *in vitro*. Par ailleurs l'amodiaquine s'est montré beaucoup plus efficace que la chloroquine qui a généré 22,5% de résistance de type RI (9 cas sur 40) *in vivo* et 30,8% *in vitro*; elle a montré qu'elle était non seulement plus efficace sur les symptômes de la maladie que son homologue, mais que son efficacité à éradiquer le parasite du sang lui était nettement supérieure.

Ces deux médicaments ont été d'une remarquable tolérance dans l'ensemble.

*In vitro*, la résistance à la chloroquine a montré une tendance à la hausse par rapport aux années antérieures, tandis que la résistance à l'halofantrine se confirme et devient préoccupante (11,8%) appelant à plus de surveillance.

Des cas de discordance entre les réponses *in vivo* et *in vitro* ont été observés et pourraient être dus à des insuffisances de dose ingérée ou à des cas de réinfestation du fait de la méthodologie utilisée (suivi de 14 jours); remettant en cause sa fiabilité.

La chloroquine reste l'arme thérapeutique de premier recours dans le traitement de l'accès palustre simple en zone

de transmission moyenne et l'amodiaquine pourrait la remplacer si son efficacité venait à être remise en cause.

## **X. SUGGESTIONS**

A l'issue de notre étude nous voulons faire ces quelques suggestions :

**- Aux responsables du CRCP/ CENTRE MURAZ :**

vulgariser davantage les résultats des études de chimiosensibilité menées à travers le pays par la création d'un périodique qui rendrait compte régulièrement de la situation de la chimiorésistance dans les zones de surveillance.

**-Aux autorités sanitaires des pays membres de l'OCCGE**

- - Encourager et aider à la poursuite des travaux de recherche par l'accroissement des possibilités du CRCP et du centre MURAZ en Général par la fourniture en personnel et en matériels pour une contribution plus efficiente à la résolution des problèmes de santé publique des pays
- Donner plus de moyens au CRCP pour la réalisation des tests de chimiosensibilité plus fiables pour une meilleure surveillance de cette chimiorésistance notamment en ce qui concerne les nouvelles molécules

**Aux autorités sanitaires du Burkina Faso,**

- Maintenir la chloroquine et/ou l'amodiaquine comme traitement de première intention dans l'arsenal thérapeutique contre le paludisme

## **XI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## 1 - AMBROISE THOMAS. .-

La place des dérivés du quinghao dans le traitement du paludisme en 1995.

Med. Trop. 1995; 55: 18S-20S

## 2 - AOUBA A.

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

Thèse méd. FSS Université de Ouagadougou, 1992; (11): 127

## 3 - ANONYME

Généralités sur les résistances dans le monde.

Pub. Méd. Afr. 1988; 91, (8): 13-17

## 4 - ANONYME.

Le visage changeant de la malaria.

Ann. Soc. Belge Med. Trop. 1989, 69: 161-169

## 5 - BASKO L. K., LE BRAS J., GILLOTIN C., RINGWALD P., RABENJARSON E., GIMEN Z.F., et al.

Type RI resistance to halofantrine in west Africa

Trop. Med. Parasitol. 1991; 42: 413-414

## 6 - BASKO 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

## 7 - BAUDON D., ROUX J., CARNEVALE P., GUIGUEMDE T. R.

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

Med. trop. 1983; 43: 341-345.

## 8 - BAUDON D. ROUX J., BENTHEIN F., CARNEVALE P., MOLEZ J. F.

. Etude de la sensibilité de *P. 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 jours en zone de transmission continue .

Doc. WHO/MAL/84 . 1011

## 9 - BAUDON D., DEVOUCOUX R., ROUX J., SONDO B.

Etude de la sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine dans une savane de Haute-Volta à paludisme hyper-endémique: Utilisation des tests *in vivo* et *in vitro*. -

Bull. Soc. Path. Ex. 1984; 77: 658-665

- 10 - BAUDON D. , GUIGUEMDE T. R. , OUEDRAOGO J. B.  
Sensibilité *in vivo* de *P. falciparum* à la chloroquine ( étude de 483 tests effectués de 1982 à 1984 au B F )  
OCCGE inf. 1985 ; 95: 55-54 .
- 11 - BAUDON D. , GUIGUEMDE T. R. , OUEDRAOGO J. B.  
Surveillance de la sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine, en Afrique de l'Ouest : intérêt de l'utilisation de test *in vivo* à 5 et à 10 mg / kg  
Bull. Soc. Path. Exo 1987; 80.
- 12- BAUDON D. , CARNEVALE P. , GAZIN . , P. OUEDRAOGO L. , KAGONE M. , GALAUP P. , et al.  
Morbidité palustre et faciès épidémiologiques en Afrique subsaharienne.  
« Symposium international sur le paludisme IMTSSA MARSEILLE, 1991 » 61
- 13- BERRQVIST Y. , HED C . , FUNDING L. , SUTHER A. ,  
Determination of chloroquine and its metabolite in urine : a field method based on ion pair extraction.  
Bull. World Hlth. Org. 1985 ;63 (5) :893-898.
- 14- BRANDICOURT O. , DRUILHE P. , DIOUF F. , BRASSEUR P. , TURK P , DANIS M.  
Decreased sensitivity to chloroquine and quinine of some *P. falciparum* strains from Senegal in 1984.  
Am. J. Trop. Hyg. 1986; 35: 717-721
- 15- BRASSEUR P. , AGNAMEY A. , SAME EKOBO , SAMBA G. , FAVENNEC L. , KOUAMOUO J.  
Etude comparative de la sensibilité *in vivo* et *in vitro* de *P falciparum* à la chloroquine et à l'amodiaquine en Afrique centrale.  
Med. Trop. 1995, 55 4s : 36-40
- 16- BRASSEUR P. , KOUAMOU D. J. , MOYOU-SOMOR. , DRUILHE P.  
Multi drug resistant falciparum malaria in Cameroon in 1987-1988 II: Mefloquine resistance confirmed *in vivo* and *in vitro* and its correlation with quinine resistance.  
Am. J. Trop. Med. Hyg.;1992,46(1):8-14
- 17- BREMAN J.  
Une analyse de la résistance aux médicaments contre le paludisme  
Actes de la conférence internationale sur les stratégies de lutte sur les paludismes, OCCGE 1988 71- 74.

18- BRYSKIER A., LABRO M. T.  
Paludisme et médicaments  
Arnette 1988

19- CAMPBELL C.L., CHIN W., COLLINS W.E., TENTSH S.M., MOSS  
Chloroquine résistance of *P. falciparum* from East Africa:  
cultivation and drug sensitivity of the strains.  
Lancet 1979 ii , 1151-1154

20 - CARME B., HAYETTE M. P. , MBITSI A. , MOUDZEO H. ,  
BOUQUETY J. C.  
Parasitemie à *Plasmodium falciparum* valeur diagnostique et  
pronostique chez l'Africain au CONGO.  
Bull soc path. Exo. 1994 87, 940-943

21 - CARNEVALE P., ROBERT V., MOLEZ J. F., BAUDON D.  
Faciès épidémiologiques des paludismes en Afrique  
subsaharienne  
Etudes médicales 1984 ; 3 :123- 133 .

22 - CARME B. SATHOUMKAZI C. , MBITSI A. , NDOUNGA M., GAY F.,  
CHANDENIER J., et al.  
Efficacité comparée de la chloroquine et de l'amodiaquine(25  
et 35 mg / kg ) chez des écoliers porteurs de *P. falciparum*  
(BRAZZAVILLE MARS 1990 )  
Bull. Soc. Path. Exot. 1991, 84;(1) 77 - 79 .

23 - CHARMOT G.  
Les facteurs de résistance.  
Doc. Tech. O.C.C.G.E.; N°9494

24 - CHARMOT G., RHODMAIN F.  
La chimiorésistance chez *P. falciparum*: Analyse des facteurs  
d'apparition et d'extension.  
Med. Trop. 1982; 42, (3): 417-426

25 - CHARMOT G.  
Les antipaludiques en 1987  
Pub. Méd. Afr. 1988; 91, (8): 48-54

26 - CHARMOT G., AMA ROSE J.M., RODHAIN F., LE BRAS J.,  
COULAUD J. P.  
Abord géographique de l'épidémiologie de la  
chloroquinorésistance de *P. falciparum* en Afrique tropicale  
Anales de la société BELGE de médecine tropicale. 1991 71 (3)

27.-CHIPPAUX J. P., MASSOUGBODJI A., OLLIARO P., GAY F., CALIGARIS S., DANIS M.

Sensitivity *in vitro* of *P. falciparum* to chloroquine and mefloquine in two regions of Benin.

Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1989; 83 ;(5): 584-585

28 - CHILDS G.E., BOUDREAU E. F. MILHOUS W.K. WIMON WATTATEE T. POOYINDEE, et al.

A comparison of Amodiaquine and desethylamodiaquine against isolates of *Plasmodium falciparum*.

Am. J. Trop. Med. Hyg.;1989,40,(1):7-11

29 - 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: 1543-1549

30 - COULIBALY S. O., LAMIZANA L. K., PENALI K. L., GAYIBOR A., COMLANVI C. E., GAYE O., et al.

La situation de la chimiorésistance du paludisme dans les Etats membres de l'OCCGE de 1991 à 1994.

Bulletin OCCGE info. 1994; 71: 199-207

31 - COWMAN A.

The P. glycoprotein homologue of *Plasmodium falciparum*: are they involved in chloroquinorésistance ?

Parasitology today 1991; 7,(4): 70-75

32 - DEL NERO L., LAMIZANA L., PIETRA V., NEBIE I.

Sensitivity to antimalarial drugs by *P. falciparum* in Goundry, Oubritenga province, Burkina-Faso.

Parasitologia 1994; 36: 287-293

33 - DELORON P., LE BRAS J., RAMANMIRIJA J.A.

Amodiaquine and chloroquine efficacy against *Plasmodium* in Madagascar

Lancet, 1984,i,1303-1304.

34 - DESJARDIN R.E., CANFIELD 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: 710-18

35 - GAZIN P.

La morbidité palustre

Actes de conférence internationale sur les stratégies de lutte contre le paludisme. Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, 11-14 Avril

1988: 67

## 36 - GAZIN P.

Le paludisme au Burkina-Faso: Etude épidémiologique de la transmission des indices parasitologiques; de la morbidité; de la létalité

Thèse de l'université de Montpellier 1990

## 37 - GBARY A. R., GUIGUEMDE T. R., OUEDRAOGO J. B., BAUDON D., DOUCHET C. J. J., LE BRAS J., BREMAN J.

L'O.C.C.G.E. et la surveillance de la chimiosensibilité de *P. falciparum* aux antipaludéens.

Bull. Soc. Path. Exot. 1987; 80: 461-468

## 38 - GBARY A. R., OUEDRAOGO J. B., GUIGUEMDE T. R.

Enquête sur la chimiosensibilité du paludisme et formation d'une équipe nationale aux tests de chimiosensibilité au Niger (Niamey).

Doc. Tech. OCCGE N°9 / 72 / 87

## 39 - GBARY A. R. GUIGUEMDE T. R., OUEDRAOGO J. B.

Emergence du paludisme chloroquino-résistant en Afrique de l'Ouest: Cas de Sokodé (TOGO).

Trop. Méd. Parasit. 1988; 39: 142-144

## 40 - GUIGUEMDE T. R., DELORON P., BAUDON D., GBARY A. R., OUEDRAOGO J. B.

Etude *in vitro* de la pharmacosensibilité de *P. falciparum* au Burkina-Faso par une méthode isotopique.

Le pharmacien d'Afrique 1986; 13: 5-10

## 41 - GUIGUEMDE T. R., LE BRAS J., BAUDON D., OUEDRAOGO J. B., GBARY A. R., DOUCHET C.

Baisse de sensibilité et résistance de *P. falciparum* en Afrique de l'Ouest.

Pub. Méd. Africaines 1988; 91bis: 25-32

## 42 - GUIGUEMDE T. R., GBARY A. R., OUEDRAOGO J. B., DOUCHET C. J. J., BAUDON D.,

Le Centre de Référence de la Chimiorésistance du Paludisme (C.R.C.P /O.C.C.G.E)

Actes de la conférence internationale sur les stratégies de lutte contre le paludisme. Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, 11-14 Avril 1988: 240

## 43 - GUIGUEMDE T. R., GBARY A. R., OUEDRAOGO J. B.

Résultats des enquêtes de chloroquino-sensibilité menées par le C.R.C.P./ O.C.C.G.E en Afrique de l'Ouest au cours de l'année 1987.

Actes de la conférence internationale sur les stratégies de lutte contre le paludisme: OCCGE 1988; p250

- 44 - GUIGUEMDE T. R., GBARY A. R., OUEDRAOGO J. B.  
Rapport final du projet C.E.E., TSD-M-399 / OMS-TDR, 85017:  
Surveillance de la chimio-résistance des souches de *P. falciparum* en Afrique de l'ouest: Transfert de la technologie aux équipes nationales  
Doc. Thech. O.C.C.G.E.: 1991; 9: 805-891
- 45 - GUIGUEMDE T. R., GBARY A. R., OUEDRAOGO J. B., GAYIBOR A., LAMIZANA L., MAIGA S. A., BOUREIMA S.A., COMLAVI C. E., FAYE O., NANG D.  
Point actuel sur la chimio-résistance du paludisme des sujets autochtones dans les Etats de l' O.C.C.G.E.(Afrique de l'Ouest).  
Ann. Soc Belge Méd. Trop. 1991, 71, 199-207
- 46 - GUIGUEMDE T.R., AOUBA A , OUEDRAOGO J-B., LAMIZANA L.  
Ten-year surveillance o drug-resistant malaria in burkina Faso (1982-1991)  
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1994; (50) :699-704.
- 47 - GUIGUEMDE T.R., GBARY A. R., COULIBALY S. O., OUEDRAOGO J. B.  
Comment réaliser et interpréter les résultats d'une épreuve de chimiorésistance de *P. falciparum* chez les sujets malades en zone tropicale.  
Cahiers santé 1996; 6: 187-91
- 48 - INSTITUT NATIONAL DE LA STATISTIQUE ET DE LA DEMOGRAPHIE (INSD), DIRECTION DE LA DEMOGRAPHIE.  
Recensement général de la population et de l'habitation du Burkina-Faso ( du 10 au 20 décembre 1996 )  
INSD, 1996,
- 49 - JACKSON D.V., MARCARELLI P., SEGAL G.  
Chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* in West Africa.  
Morb. Mort. Rep. 1987, 36, (2) 13-14.
- 50 - KABORE B.  
Surveillance de l'efficacité Thérapeutique de la chloroquine à Ouagadougou en 1989-1990.  
Thèse méd. ,1991; Université de Ouagadougou ,(6) :109
- 51 - KROGSTAD D. J., SCHLESINGER P. H.  
The basis of antimalarial action: Non-weak base effets of chloroquine on acid vesicle pH.  
Am. J. Trop. Med. Hyg., 1987, 36, (2): 213-220
- 52 - LE BRAS J.  
Mécanismes biochimiques des résistances.  
Doc. Tech. O.C.C.G.E N°09496

53 - LE BRAS J., CLAUSSE J.L., CHARMOT G. , LE HESRAN J.Y. AVENEC M.F.

Emergence épidémique d'un foyer de paludisme chloroquinorésistant au Sud-Cameroun en Février 1985.  
Bull. Epidém. Hebdo. Mini.Santé, Paris, 1985; 22: 15.

54 - LE BRAS J., SIMON F., RAMANAMIRIJA J.A., CALMEL M.B., HATIN I., DELORON P., et al.

Sensibilité de *P.falciparum* aux quinoléines et stratégie thérapeutique : comparaison de la situation en Afrique et à Madagascar en 1983 et 1986.

Bull. Soc. Path. Exo.1987, 80: 447-489.

55 - LE BRAS J., BASKO L. K., CHARMOT G.

Les bases de la chimiorésistance de *P. falciparum* et ses différents profils.

Cahiers santé 1993; 3: 293-301

56 - LE BRAS J., DELORON P.

*In vitro* study of drug sensitivity of *P. falciparum*: Evaluation of a new semi-microtest.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 1993; 32: 447-53

57 - LE HESRAN J.Y., BOUDIN C., PERSONNE P., VERHAVE J.P., DEVRIES C., CHAMBON R., FOUMANE V.

Chimiorésistance *in vivo* de *P. falciparum* à la chloroquine et à l'amodiaquine et relation avec l'âge chez des enfants de 1 à 15 ans dans le Sud Cameroun.

Bull. liais. OCEAC, 1997; 30 (3): 48

58 - LEPERS J.P., DELERON P., ANDRIAMANGATIANA RASON M.D., RAMANAMIRIJA J.A., COULANGES P.

Sensibilité de *P. falciparum* à divers antimalariques dans un village des hauts plateaux Malgaches.

Bull. Soc. Path. exot. 1989, 82 650-657

59 - LOUIS F.J., LOUIS J.P., FADAT G., MAUBERT B., HENGY C., TREBUCQ A. Interêt de l'amodiaquine dans le traitement des accès palustres simples à *P.falciparum* en zone de chloroquinorésistance.

Bull. OCEAC 1992, (100): 14- 16

60 - MAKLER M. T., HINRICHS D. J.

Measurement of the lactate déshydrogenase: Stage-specific lactate production in synchronized culture.

Exp. Parasitol 1993; 54: 391-396

61 - MENANE I. H. , ADOU BRYN K. D. , MOBIO S. P. , CISSE M. ,  
PENALI K. , KONE M ;

Bilan des examens parasitologiques du sang pour la recherche  
du paludisme à l'IPCI en 1992 : impact de la chimiothérapie  
sur les résultats de laboratoire

Med. d'Afr. Noire , 1996, 43, (3) 129-133

62 - MESHNICK S. R.

Chloroquine as intercalator: A hypothesis revised.

Parasitology today, 1990, 6, (3): 77-79

63 - MICHEL R.

Conditions et modalités de la chimioprophylaxie antipaludique  
en Afrique intertropicale.

Rapp. Final 14ème conférence techn. OCEAC, Yaoundé, Avril 1982.

64 - MICHEL R.

L'amodiaquine ,antipaludique de première intention

Afrique Médecine et SANTE 1991 ; 58, 7 : 43-44

65 - MOUNT D.L., NAHEN B.L., PATCHEN L.C., CHURCHIL L.F.C

Adaptation o the SAKER-SALOMONS test: Simple, reliable  
colorimetric field assays for chloroquine and its metabolites  
in urine

Bull. World Health Organisation: 1989, 67, 3: 296-300

66 - NGUYEN-DIHH P.

Etudes sur la chimiorésistance de *P. falciparum* en Afrique:  
données actuelles.

Ann. Soc. Belge Méd. trop. 1985, 65: 105-113.

67 - ODUOLA A. M. J., MILHOUS W. K., SALAKO L. A., WALKER O.,  
DESJARDIN R. E.,

Reduced *in vitro* susceptibility to méfloquine in west African  
isolates of *P. falciparum*.

Lancet 1987; ii: 1304-1305

68 - OLATUNDE A. , SALAKO L. A. , WALKER O.

The *in vivo* sensibility of *P falciparum* to chloroquine and to  
sulfadoxine- pyriméthamine combination in IBADAN , Nigéria

Trans. Roy. Soc. Trop. med. Hyg , 1981, 75: 848 -50

69 - OMS

Situation du paludisme dans le monde en 1994

REH OMS, 1997, (36)

70 - OUEDRAOGO H.

Etude de la chimiorésistance in vivo/in vitro de *P. falciparum* à la chloroquine et à la Sulfadoxine-pyriméthamine en milieu urbain de Bobo-dioulasso,  
Thèse méd., 1998, Université de Ouagadougou FSS ( ) :137

71 - OUEDRAOGO J. B., GUIGUEMDE T. R., SOMDA A., GBARY A. R., BAUDON D.

Une méthode simplifiée de surveillance active de la chloroquinosensibilité de *P. falciparum* par les centres de santé périphériques.

Med. Afr. Noire 1984; 24: 712-717

72 - OUEDRAOGO J. B., GUIGUEMDE T. R., GBARY A. R.

Enquête sur la chimiosensibilité du paludisme et formation d'une équipe nationale aux tests de chimiosensibilité au Burkina-Faso (Ouaga).

Doc. Tech. OCCGE N° 9173 /87

73 - OUEDRAOGO J. B., GUIGUEMDE T. R., GBARY A. R.,

Enquête sur la chimiosensibilité du paludisme et formation d'une équipe nationale au Sénégal (Thiès).

Doc. Tech. OCCGE N°9329 /88

74 - OUEDRAOGO J. B.,

Point sur l'endémie palustre au Burkina-Faso et résultats des programmes de lutte.

Acte de conférence internationale sur les stratégies de lutte contre le paludisme Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, 11-14 Avril 1988: 272

75 - OUEDRAOGO J. B., GUIGUEMDE T. R., GBARY A. R.,.

Résistance à la méfloquine des souches plasmodiales du sahel Ouest-Africaine.

Actes de la conférence internationale sur les stratégies de lutte contre les paludismes. O.C.C.G.E. 1988: 258

76 - OUEDRAOGO J. B., GUIGUEMDE T. R., GBARY A. R.

Surveillance passive de la chimiosensibilité palustre à Bobo-dioulasso (B-F).

Méd. d'Afr. Noire 1990; 35, (5) 259-265

77 - OUEDRAOGO J. B. , DUTHEIL Y ; , TINTO H. , TRAORE B. , ZAMPA H . , TALL P. , COULIBALY S. O. , GUIGUEMDE T. R.

*In vitro* sensitivity of *P. falciparum* to Halofantrine compared with chloroquine , quinine and Mefloquine in the région of Bobo-dioulasso Burkina Faso (WEST AFRICA)

Méd. Trop. Intle Health,(sous presse)

78 - PETERS W.

Chemotherapie and drug resistant in malaria  
London Academic Press, 1987

79 - PRADINES B. TALL A., FUSALT, et al.

Sensibilité *in vivo* d'isolats sénégalais de *P. falciparum*:  
Etude des principaux antimalariques actuels ou proposés.  
Bull. OCEAC; 1997, 30 (3):49

80 - RACCURT C. P., DUMESTRE-TOULET V., ABRAHAM E., LE BRAS M., BRAKET-LIERMAIN A., RIPERT C.

Failure of *falciparum* malaria prophylaxis by mefloquine in  
travelers from west Africa  
Am.J. Trop. Méd. Hyg. 1991; 45: 319-324

81 - RAPUODA R.A., OUMA J.H., NAJAGI K., OTIENO J.A., KHAN B., OMAR S.,

Status of antimalarial drugs sensitivity in kenya  
Paludisme et maladies inectieuses en Afrique 1998, 8: 25-44

82 - RINGWALD P., LE BRAS J., VOYER C., COULAUD J. P.

Reduced *in vitro* susceptibility to halofantrine of *P. falciparum* in west Africa.  
Lancet 1990; 335,(8686): 421-422

83 - RINGWALD P., RABENJARSAN E., DOURY J-C., LE BRAS J.  
Chimiosensibilité du paludisme d'importation à *P. falciparum*  
en France en 1990.

B.E.H. 1991; 18: 76-77

84 - RONINSON I. B., CHIN J. E., CHOI K., GROS P., HOUSMAN D. E., FOJO A., SHEN D. W., GOTTESMAN M. M., PASTAN I.

Isolation of human mdr D.N.A sequences amplified in multi  
drug-resistant K B carcinoma cells.  
Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 1986, 86: 4538-4542

85 - ROUX J., BAUDON D., CARNEVALE P., GUIGUEMDE T. R., PICQ J. J.

La chimioprophylaxie collective du paludisme: Ses objectifs,  
ses limites, ses difficultés.  
Méd. Trop. 1983, 43: 347-354

86 - SABATINELI G., BOSMANA A., LAMIZANA L., ROSSI P.  
Prévalence du paludisme à ouagadougou et dans le milieu  
limitrophe en période de transmission maximale.

Parasitologia 1986, 28, N°2: 17-32

87 - SEXTON J.D., DELORON , BUGILIMURA L., NTILIVAMUNDA A., NEILL M.,  
Parasitologic and clinical efficacy o 25 and 50mg/kg of chloroquine against falciparum malaria in Rwanda children.  
Am. J. Trop. Med. Hyg., 1988; 38: 237-243.

88 - SIMON F., LE BRAS J., GAUDEBOUT C., GIRARD P. M.  
-Reduced sensitivity of *P. falciparum* to mefloquine in west Africa.  
Lancet, 1986; i, 8583: 467-468

89 - SOKHNA C.S., MOLEZ J.F. N'DIAYE P., SANE B., TRAPE J.F.  
Test *in vivo* de chimiosensibilité de *P.falciparum* à la chloroquine au Sénégal: Evolution de la résistance et situation de l'efficacité thérapeutique.  
Bull soc. Path. Exot. 1997, 90,(2): 83-89.

90 - SOMDA A.  
-Etude de la chloroquinosensibilité *in vivo* de *P. falciparum* dans trois zones bioclimatiques au Burkina Faso.  
Thèse de médecine: Ouagadougou: E S S A: 1986; N°7

91 - TCHUINKAM T., GOUAGNA L.C., GOUNOUE R., SAEUKUI I., BONNET S., VERHAVE J.P., BOUDIN C.,  
Effets de l'amodiaquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine sur la gamétogénèse de *P.falciparum*  
Bull. liais. doc. OCEAC 1997; 30 (3)

92 - TINTO H.  
Comparaison du microtest isotopique et le semi microtest isotopique dans leur version s complètes et simplifiée  
Thès. pharmacie Université bamako Mali

93 - TOUZE J E , JEANDEL P.  
Approche clinique et thérapeutique du *P. falciparum* chez un sujet non immun.  
Dialogue et événement medical. 1989 ;17,(2):261-265.

94 - W.H.O.  
Advance in malaria chemotherapy.  
W.H.O. technical report series, World health organization, Geneva, 1984, 711

95 - W.H.O.  
Chimiothérapie du paludisme et résistance aux antipaludiques  
W.H.O. technical report series, World Health Organization, Geneva, 1963

96 - WERNSDORFER W. H.  
Paludisme pharmacorésistant: Situation d'urgence chronique  
Bull. OMS ,1983; 37: 12-15.

## **XII ANNEXES**

## ETUDE AMODIAQUINE / CHLOROQUINE

J3 ( -- / -- / 97 )

N° .....

Nom ..... Prénoms ..... Sexe/Âge .....

Adresse des parents: Quartier ..... Rue ..... N° de porte .....  
Voisin ou Repère ..... Téléphone .....

J0 ( -- / -- / 97 )

Densité Parasitaire ..... mm<sup>3</sup> Température axillaire ..... °C Pouls .....-Frissons [ ] -Nausées [ ] -Vomissements [ ] -Diarrhée [ ]  
-Myalgies [ ] -Courbatures [ ] -Céphalées [ ] -Douleurs abdominales [ ]

Notions de fièvre dans les 72 heures [ ] Date de début des signes ci-dessus : -- / -- / 97

.Hépatomégalie [ ] .Splénomégalie [ ] .Adenopathies [ ] .Infections ORL [ ]

.Auscultation pulmonaire : .....

.Autres pathologies ou signes cliniques : .....

-Prélèvements : Urines [ ] : Sang : \*Chimio [ ] ; NF [ ] ; Chimie [ ] ; Confetti [ ]

-Poids : .....kg Médicament : ..... Nombre de comprimés : .....

J1 ( -- / -- / 97 )

-Température axillaire .....°C

-Frissons [ ] -Nausées [ ] -Vomissements [ ] -Diarrhée [ ]  
-Myalgies [ ] -Courbatures [ ] -Céphalées [ ] -Douleurs abdominales [ ]

.Autres pathologies ou signes cliniques : .....

.Observations(effets secondaires).....

Nombre de comprimés : .....

J2 ( -- / -- / 97 )

-Température axillaire .....°C

-Frissons [ ] -Nausées [ ] -Vomissements [ ] -Diarrhée [ ]  
-Myalgies [ ] -Courbatures [ ] -Céphalées [ ] -Douleurs abdominales [ ]

.Autres pathologies ou signes cliniques : .....

.Observations(effets secondaires).....

Nombre de comprimés : .....

Densité Parasitaire .....mm<sup>3</sup> Température axillaire .....°C-Frissons [ ] -Nausées [ ] -Vomissements [ ] -Diarrhée [ ]  
-Myalgies [ ] -Courbatures [ ] -Céphalées [ ] -Douleurs abdominales [ ]

.Autres pathologies ou signes cliniques : .....

.Observations(effets secondaires).....

-Prélèvement : Sang hepatic [ ]

J7 ( -- / -- / 97 )

Densité Parasitaire ..... mm<sup>3</sup> Température axillaire .....°C-Frissons [ ] -Nausées [ ] -Vomissements [ ] -Diarrhée [ ]  
-Myalgies [ ] -Courbatures [ ] -Céphalées [ ] -Douleurs abdominales [ ]

.Autres pathologies ou signes cliniques : .....

.Observations(effets secondaires).....

-Prélèvements : Sang : NF [ ] ; Chimie [ ] ; Confetti [ ] ; Urines [ ]

J14 ( -- / -- / 97 )

Densité Parasitaire ..... mm<sup>3</sup> Température axillaire .....°C-Frissons [ ] -Nausées [ ] -Vomissements [ ] -Diarrhée [ ]  
-Myalgies [ ] -Courbatures [ ] -Céphalées [ ] -Douleurs abdominales [ ]

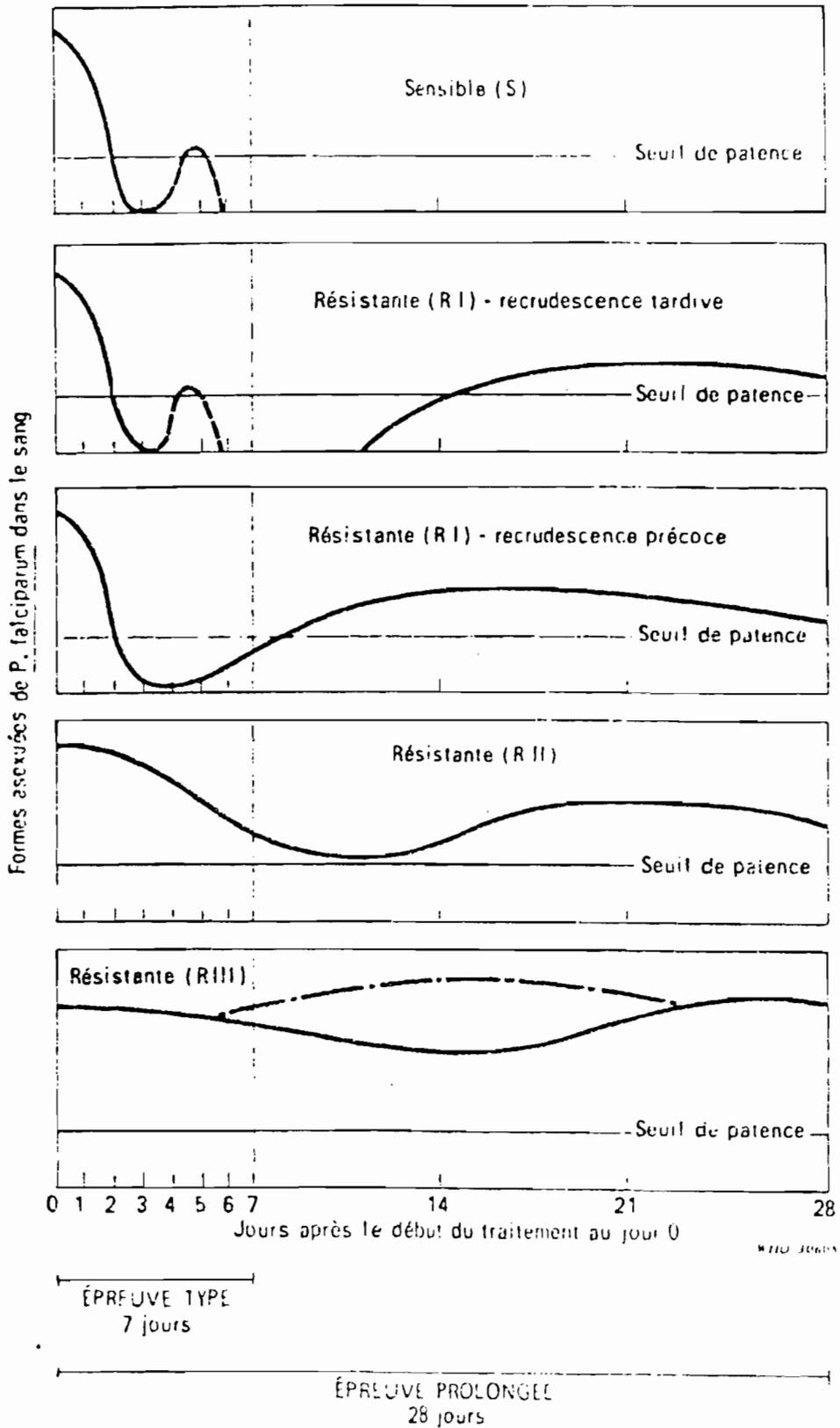
.Autres pathologies ou signes cliniques : .....

.Observations : .....

Prélèvements de sang : NF [ ] ; Confetti [ ]

## ANNEXE II : Interprétation des tests in vivo et in vitro.

## TYPES DE RÉPONSE À L'ÉPREUVE PRATIQUE DE SENSIBILITÉ DES SOUCHES DE FALCIPARUM À LA CHLOROQUINE\*



\* Administration de la chloroquine pendant les trois premiers jours.

— — — La parasitémie patente peut réapparaître au 5<sup>e</sup> jour ; toutefois, chez les souches sensibles (S) elle disparaît le 6<sup>e</sup> jour et les jours suivants.

— · — · — Il peut y avoir augmentation de la parasitémie dans le cas d'une résistance R III.

Il est à noter que l'épreuve type (7 jours) ne permet pas de distinguer S et R I.

## *SERMENT D'HIPPOCRATE*

« En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais de salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

---

Année 1998

---

**TITRE :**

ETUDE COUPLEE *IN VIVO/IN VITRO* DE LA SENSIBILITE DE *PLASMODIUM FALCIPARUM* A L'AMODIAQUINE VERSUS CHLOROQUINE EN MILIEU PERI-URBAIN DE BOBO-DIOULASSO

---

**RESUME :**

La chloroquine et l'amodiaquine constituent au Burkina Faso les médicaments de première ligne dans le traitement du paludisme simple. La chloroquinorésistance de *P. falciparum* a été confirmée *in vivo* depuis 1988 et est restée jusque là à des taux acceptables. La résistance à l'amodiaquine a rarement été décrite. Mais devant la chloroquinisation de plus en plus importante de la population, la surveillance de la chimiorésistance de *P. falciparum* devient une impérieuse et permanente nécessité afin de réajuster de façon adéquate et à temps les stratégies de lutte.

C'est dans ce cadre que nous avons mené avec le CRCP cette étude chez 110 enfants malades âgés de 1 à 15 ans dans un dispensaire de la ville de Bobo-dioulasso d'août à décembre 1997 avec pour objectif de déterminer le niveau de sensibilité de *P. falciparum in vivo/in vitro* à la chloroquine et à l'amodiaquine.

Ainsi 59 enfants traités par de la chloroquine à 25mg/kg en 3 jours et 51 par l'amodiaquine à 30mg/kg en 3 jours ont été suivis pendant 14 jours avec des contrôles cliniques et parasitologiques à J3, J7 et J14. Ces enfants présentaient tous un paludisme simple monospécifique à *P. falciparum*.

Sur 40 enfants traités par la chloroquine et suivis jusqu'à j14, 2 (soit 5%) ont présenté un échec thérapeutique dont 1 (2,5%) précoce et 1 (2,5) tardif, tandis que sur le plan parasitologique 10 (25%) enfants étaient porteurs de *Plasmodiums* chloroquinorésistants dont 1 cas de résistance de type RII (2,5%) et 9 cas de résistance de type RIT(22,5%).

L'amodiaquine a montré une efficacité clinique voisine de celle de la chloroquine avec 1 seul cas d'échec thérapeutique (2,8%) mais avec une action plus rapide sur les signes cliniques. Sur le plan parasitologique seuls 2 cas de résistance de type tardifs (4,3%) ont été retrouvés.

Dans l'ensemble la tolérance aussi bien clinique que biologique à ces deux médicaments a été très bonne (seulement 5 cas de prurit bénin)

*In vitro* l'amodiaquine s'est montré plus efficace que les autres drogues avec 0% de résistance contre 30,8% pour la chloroquine, 2,4% pour la quinine et 11,9% pour l'halofantrine.

Ces résultats montrent bien que la chloroquine conserve sa place d'antipaludique de première intention et que l'amodiaquine pourrait lui être substituée en cas de forte chloroquinorésistance.

---

**MOTS CLES :** *Plasmodium falciparum*- Chimiorésistance *in vivo/in vitro* - Chloroquine - Amodiaquine Burkina Faso

**Auteur :** Serge Eric ZABRE , FSS U. O BP 7021 Ouagadougou ( BF)

---