

BURKINA FASO
UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE (F.S.S)
Section Médecine

Année Universitaire : 1997 - 1998

Thèse N°29

ETUDE DE LA CHIMIOSENSIBILITE *IN VIVO* / *IN VITRO* DE *PLASMODIUM FALCIPARUM* A LA CHLOROQUINE ET A LA SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE EN MILIEU URBAIN DE BOBO-DIOULASSO EN 1997

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 20 Mai 1998

Pour obtenir le

GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

Par : **Hyacinthe OUEDRAOGO**

Né le 6 juin 1969 à Kongoussi (BURKINA FASO)

Directeur de Thèse :
Professeur T.R. GUIGUEMDE

Président du Jury:
Professeur Ag. Alphonse SAWADOGO

Co-Directeur de Thèse :
Docteur J.B. OUEDRAOGO

Membres:
Professeur T.R. GUIGUEMDE
Professeur Ag. Blaise SONDO
Docteur Nicole KYELEM
Docteur Rasmata OUEDRAOGO

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 / Rasmata TRAORE
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

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA F.S.S.

ENSEIGNANTS PERMANENTS

Professeurs titulaires

Rambré Moumouni OUMINGA	Anatomie organogénèse et chirurgie
Hilaire TIENDREBEOGO	Sémiologie et Pathologies médicales
Tinga Robert GUIGUEMDE	Parasitologie
Bobilwindé Robert SOUDRE	Anatomie-Pathologique
Amadou SANOU	Chirurgie Générale et Digestive
Innocent Pierre GUISSOU	Pharmacologie & Toxicologie

Professeurs associés

Ahmed BOU-SALAH	Neuro-chirurgie
Blaise KOUDOGBO	Toxicologie

Maîtres de Conférences

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-Assistants associés

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

Assistants associés

Caroline BRIQUET

Valérie MURAILLE

Chimie -Analytique, Pharmacologie
et Toxicologie

Galénique et Chimie-Analytique

Maîtres-Assistants

Lady Kadidiatou TRAORE

Parasitologie

Mamadou SAWADOGO

Biochimie

Jean LANKOANDE

Gynécologie-Obstétrique

Issa SANOU

Pédiatrie

Ludovic KAM

Pédiatrie

Adama LÉNGANI

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

Assistants Chefs de cliniques

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

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 mémoriam)	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 médic.
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

Je dédie ce travail...

A Dieu le Père, à son *Fils Jésus-Christ*, à l'*Esprit* qui habite dans nos coeurs, à *Marie* notre Mère!
«Si le Seigneur ne bâtit pas la maison, c'est en vain que les ouvriers travaillent.»

A Mon Père

Tu as tout donné pour le succès de tes enfants. Ce travail est le fruit de tes multiples sacrifices et de la rigoureuse éducation que j'ai reçue de toi. Accepte-le en signe de ma profonde reconnaissance et de mon sincère amour filial.

A Ma Mère

Tu m'as toujours choyé, tu m'as toujours encouragé, tu m'as toujours fait confiance. Tu m'as permis de réaliser mon rêve : devenir médecin. Mille fois merci. Je t'aime tant maman!

A Monseigneur Marius OUEDRAOGO (in memorium).

Je garde à coeur vos encouragements et vos brillants conseils. Repos éternel!

A Mes frères Gaëtan, Bruno, David, Séverin, Séraphin, Roland ; à ma soeur Wend-Kuuni ; et à mes cousines Anne, Véronique, Angélique... : Vous avez chacun contribué à sa manière à l'aboutissement de ce travail. Que l'amour et l'entente qui nous unissent aujourd'hui se perpétue à jamais!

A Clarisse

Par ton amour, tes encouragements et la confiance que tu me fais, tu m'as toujours poussé à aller de l'avant. Que notre amour aille toujours grandissant!

A Jonathan

Accepte ce travail comme signe de mon amour paternel? Puisse-tu faire mieux que ton père.

Au frère Jérôme SAWADOGO

Vous avez toujours eu en moi une confiance qui ne me permettait pas l'échec. Je n'oublierai jamais vos conseils et vos soutiens multiformes.

A Issa

«Associés» depuis la Terminale, nous sommes devenus plus que des amis : des frères. Ta générosité, ta disponibilité et ta grande foi, m'ont toujours séduit. Que rien ne nous sépare!

A ta femme Zourata : tu as toujours pris soin de moi avec une tendresse et une gentillesse que je n'oublierai jamais.

Que Dieu bénisse votre foyer.

A André

J'ai découvert en toi le vrai ami : toujours présent, toujours efficace. Je n'oublierai jamais tout ce que tu as fait pour moi au cours de ma formation.

Restons toujours unis.

A Appolinaire

Près de toi, la joie, le bonheur. Ta compagnie me redonne toujours courage.

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi.

A ta femme Gifty et à ton fils Frank : Que Dieu vous bénisse!

A mes Amis

Nana Jérôme, Sawadogo Léon, Nagabila Issouf ; nous avons réussi notre pari.

Restons toujours unis.

A Tinto Alidou

En souvenir de nos moments de joie mais aussi de peine. Merci pour ton soutien.

A mes collègues de Bobo

Eric, Robert, Ali, Tasséré, Amed, Georges...

A mes promotionnaires de la Fac.

Tiémoko, Doli, Aline, Léopold, Gilgert, Yobi

A tous mes Amis

Dao Yssou, Koudougou Ousséni, Sawadogo Eric, Kaboré Samuel, Tou Missa, Bancé, Daouda, Ernest, Tanga, Firmin...

A mes camarades de la «PROMOTION»

Plus qu'une troupe de théâtre, nous constituons une famille. Grace à vous j'ai pu vivre souvent ma passion pour le théâtre.

JE REMERCIE...

Mon oncle Nestor, sa femme Pauline et leurs enfants. Vous m'avez accueilli comme un fils. Mon séjour chez vous a été très édifiant. Acceptez ce travail comme l'expression de ma profonde gratitude et de mon amour indéfectible.

Mes oncles Fidel, Etienne, Siméon et leur famille.

Mes tantes soeur Célestine, Odile et famille.

Les frères de la Sainte famille, pour l'éducation et la formation reçues chez VOUS.

Mr L'Abbé Louis Ouédraogo , pour votre amitié et votre soutien constant.

Mr Zoungrana Antoine, sa femme Berth et leurs enfants : Votre gentillesse et votre générosité m'ont séduit. Mille fois merci.

Sawadogo Désiré, sa femme Laurentine et sa soeur Agnès.

Mme Dao, Cécile, Charles, et tout le personnel du SESIS

Bintou et toute la famille Diallo à Bobo.

Honorine Sédogo pour ta disponibilité, ta générosité, et la gaieté de ta compagnie.

Albert Ouédraogo avec qui j'ai réalisé l'enquête ; j'ai passé avec toi des moments inoubliables. Ce travail est aussi le tien.

Le personnel du laboratoire de parasitologie du Centre Muraz, en particulier : Dr Coulibaly, Bakary, Demba, Bicaba, Dominique, Odile, Patrice, Mme Traoré... Alice, Placide, Adissa ; Merci pour votre disponibilité et votre soutien.

Tout le personnel du Centre Muraz, en particulier : Diallo Ibrahim, Alphonse, Emmanuel, Jean, Mr Simporé, Mr Compaoré, Mme Ouattara, Dr Ouangaré et son personnel.

Les médecins et tout le personnel de la maternité du CHNSS de Bobo.

Mme Somé Agnès et famille à Bobo.

A NOS MAITRES ET JUGES

A notre maître et président du Jury
Monsieur le Professeur Agrégé Alphonse Sawadogo

Vos connaissances et vos immenses qualités humaines n'ont cessé de nous séduire tout au long de notre formation.
En acceptant la présidence de cette thèse, vous nous faites un grand honneur.
Veuillez-bien, au delà de nos insuffisances et de nos lacunes, considérer ce modeste travail comme un hommage, trop faible à notre gré, à votre personnalité.

A notre maître et directeur de thèse
Monsieur le Professeur Robert T. Guiguemdé

Nous avons été honoré de travailler avec vous. Vous avez conduit ce travail avec dextérité en lui imprimant toute la rigueur qui soit. Avec vous, l'âpreté de la parasitologie se transforme en un passionnant voyage au coeur de la biologie.
Travailler avec vous nous a édifié dans l'amour du travail bien fait. Nous avons pu apprécier l'immensité de vos qualités humaines et d'homme de science.
Malgré vos multiples occupations, vous nous avez toujours soutenu avec une promptitude et une disponibilité inouïes. Tout simplement merci.

A notre maître et juge
Monsieur le Professeur Agrégé Blaise Sondo

Nous avons été votre élève ; nous avons toujours été frappé par vos qualités de rigueur et d'organisation, qui resteront pour nous un modèle.
En acceptant de juger ce modeste travail malgré vos lourdes charges, vous nous faites un grand honneur.
Veuillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et co-directeur de thèse
Le docteur Jean-Bosco Ouédraogo

Toujours disponible et généreux, vous avez par vos conseils et votre investissement personnel, permis la réalisation de ce travail. Trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et juge
Le Docteur Nicole Kyelem

Vous avez accepté de juger notre travail. Nous en sommes honorés et profondément reconnaissants. Nous sommes convaincus que ce travail gagnera toutes les qualités requises après avoir été soumis à la lumière de vos jugements et de vos conseils. Cela nous vaut de vous présenter nos hommages respectueux et notre profonde gratitude.

A notre maître et juge
Le Docteur Rasmata Ouédraogo

En acceptant de juger ce travail, vous nous faites un grand honneur. Vous contribuez ainsi à la perfection de ce travail et nous vous en sommes très reconnaissants. Veuillez accepter nos hommages respectueux et notre profonde gratitude.

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.

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

CSPS : Centre de Santé et de Promotion Sociale

PAM : Programme Alimentaire Mondial

DITRAME : Diminuer la Transmission Mère Enfant

SMI/PF : Santé Maternelle et Infantile/Plannig Familial

DRS : Direction Régionale de la santé

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OCCGE : Organisation de Coordination et de coopération pour la lutte Contre les Grandes Endémies

CRCP : Centre de Référence de la Chimiorésistance du Paludisme

PCR : Polymerase Chain Reaction

J0 J1...J14 : Premier jour Deuxième jour ...Quatorzième jour

GE : Goutte Epaisse

A-4-Q : Amino-4-Quinoléine

MEG : Médicaments Essentiels Génériques

CREN : Centre de Récupération et d'Education Nutritionnelle

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

ACD : Acide Citrique Dextrose

GRP/ μ l : Globules Rouges Parasités par Microlitre

DP : Densité Parasitaire

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION.....	4
2. ENONCE DU PROBLEME	7
3. RAPPELS SUR LE TRAITEMENT DU PALUDISME	10
3.1 LES ANTIPALUDIQUES	11
3.2 SCHEMA THERAPEUTIQUE DU PALUDISME SIMPLE AU BURKINA FASO.....	13
4. CHIMIORESISTANCE DANS LE PALUDISME	14
4.1 DEFINITION	15
4.2 MODES D'ACTION DES ANTIPALUDIQUES ET MECANISMES DE CHIMIORESISTANCE	15
4.2.1 <i>Les lysosomotropes</i>	15
4.2.2 <i>Les antimétaboliques</i>	18
4.2.3 <i>Les antibiotiques</i>	19
4.2.4 <i>Les polychimiorésistances</i>	19
4.3 FACTEURS D'APPARITION ET D'EXTENSION DES CHIMIORESISTANCES	21
4.3.1 <i>Chez le parasite:</i>	21
4.3.2 <i>Facteurs anthropiques:</i>	22
4.3.3 <i>La transmission vectorielle</i>	22
4.3.4 <i>La pression médicamenteuse</i>	22
4.4 TECHNIQUES D'ETUDE DE LA CHIMIORESISTANCE.....	23
4.4.1 <i>Les tests in vivo: la détermination de l'efficacité thérapeutique</i>	23
4.4.2 <i>Les tests in vitro: la mesure de la chimiorésistance du parasite</i>	25
4.5 METHODES DE SURVEILLANCE DE LA CHIMIORESISTANCE	28
4.5.1 <i>Surveillance passive:</i>	28
4.5.2 <i>Surveillance active:</i>	29
5. REVUE DE LA LITTERATURE	31
5.1 DANS LE MONDE.....	32
5.1.1 <i>En Amérique</i>	33
5.1.2 <i>En Asie</i>	33
5.1.3 <i>En Afrique</i>	34
5.2 EN AFRIQUE DE L'OUEST.....	34
5.3 AU BURKINA FASO	37

6. OBJECTIFS	39
6.1 OBJECTIF GENERAL	40
6.2 OBJECTIFS SPECIFIQUES	40
7. METHODOLOGIE	41
7.1 MODALITES DE RECRUTEMENT	42
7.2 EXAMEN CLINIQUE DES PATIENTS	43
7.3 EXAMENS COMPLEMENTAIRES	44
7.4 TEST <i>IN VIVO</i>	45
7.4.1 <i>Les médicaments utilisés</i>	45
7.4.2 <i>Le traitement</i>	46
7.4.3 <i>Le suivi des malades</i>	47
7.4.4 <i>Interprétation des résultats</i>	47
7.5 TEST <i>IN VITRO</i>	48
7.6 METHODE D'ANALYSE DES RESULTATS	49
7.7 FACTEURS LIMITANTS	50
8. CADRE D'ETUDE	51
8.1 LE CSPS D'ACCART-VILLE	52
8.1.1 <i>Organisation du CSPS</i>	52
8.1.2 <i>Personnel</i>	52
8.1.3 <i>Activités sanitaires</i>	53
8.2 LE PALUDISME A BOBO-DIOULASSO EN 1997	53
9. RESULTATS.....	55
9.1 RESULTATS GLOBAUX	56
9.2 RESULTATS SELON NOS CRITERES	59
9.2.1 <i>Chez les sujets traités avec la chloroquine</i>	59
9.2.2 <i>Chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine</i>	77
9.3 RESULTATS SELON LES CRITERES DE L'OMS	83
9.3.1 <i>Chez les sujets traités avec la chloroquine</i>	84
9.3.2 <i>Chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine</i>	93
9.4 COMPARAISON DES RESULTATS SELON LES CRITERES OMS ET CRCP	94
9.5 CONCORDANCE DE LA REPONSE <i>IN VIVO/IN VITRO</i>	96

10. DISCUSSION	98
10.1 METHODOLOGIE.....	99
10.2 LA REPONSE CLINIQUE.....	100
10.3 LA REPONSE PARASITOLOGIQUE.....	101
10.4 L'EPREUVE DE 14 JOURS.....	103
10.5 LES EFFETS SECONDAIRES	103
10.6 LA PERIODE D'ETUDE	104
10.7 L'AGE DES PATIENTS	104
10.8 LES TESTS URINAIRES	105
10.9 LE DOSAGE DE L'HEMOGLOBINE	105
10.10 ABSENCE DE TEST <i>IN VITRO</i> A LA SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE.	106
10.11 LE TEST <i>IN VITRO</i>	106
11. CONCLUSION	110
12. RECOMMANDATIONS	112
13. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	114

1.INTRODUCTION

Le paludisme ou malaria est une maladie parasitaire, endémo-épidémique, tropicale et intertropicale, provoquée par un protozoaire du genre plasmodium qui est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique: l'anophèle femelle (18).

C'est l'une des plus vieilles maladies de l'humanité.

Depuis le deuxième siècle avant Jésus-Christ où les Grecs et les Romains firent la relation entre la fièvre et la proximité des terrains marécageux, les connaissances sur le paludisme n'ont cessé de s'accroître.

En 1630 Francisco Lopez s'était déjà aperçu de l'action de l'écorce de quinquina sur les fièvres intermittentes (46).

En 1880 Laveran décrit le *Plasmodium falciparum* dans le sang d'un sujet paludéen.

En 1895 Ross démontra en Inde que le paludisme était provoqué par la piqûre de 3 moustiques.

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de pauvreté du monde.

Il demeure en 1997, l'un des problèmes majeurs de santé en Afrique, avec 350 à 450 millions de cas cliniques par an (28).

Dans les pays où le paludisme sévit à l'état d'hyperendémie, environ 6 à 8% (extrême : 20-30% dans certaines zones) des cas de décès du nourrisson sont dus à la malaria. Le paludisme est responsable de la fièvre dans un cas sur trois, toutes causes confondues, et représente environ 25 à 40% des cas d'hospitalisations (56).

Parmi les hématozoaires humains, c'est le *Plasmodium falciparum* qui est le plus important, et de loin, du point de vue de la santé publique (75). Tout d'abord il est le plus répandu puisqu'il est présent dans 90% des examens de sang positifs de l'Afrique sub-saharienne et dans 50% de ceux des régions impaludées d'Asie ou d'Amérique (75). Ensuite il cause des infections plus graves que les trois autres espèces et il est le seul responsable des décès (75). Enfin sa prévention et

son traitement sont de plus en plus difficiles du fait de l'extension croissante des chimiorésistances (75).

En effet, le *Plasmodium falciparum* chloroquinorésistant s'est étendu maintenant dans tous les pays de l'Afrique sub-saharienne depuis son apparition en Afrique orientale (Kenya et Tanzanie) en 1978. La propagation et l'intensification rapides du plasmodium chloroquinorésistant, mettent en question les stratégies thérapeutiques mises en oeuvre dans les pays qui ont choisi la chloroquine comme médicament de choix dans le traitement du paludisme simple.

Actuellement en Afrique, la résistance du *Plasmodium falciparum* aux médicaments antipaludiques a été démontrée surtout vis-à-vis de la chloroquine, de la pyriméthamine et du proguanil, des sulfamides, de la quinine et récemment vis-à-vis de nouvelles molécules comme la méfloquine (56).

Les stratégies de lutte contre le paludisme ont évolué au fil des années, passant de l'illusion au désarroi (46).

La prise en charge des cas de paludisme constitue à l'heure actuelle une stratégie fondamentale dans la lutte antipaludique. Si cette nouvelle stratégie s'est révélée efficace sur plusieurs points, il n'en demeure pas moins que le développement des chimiorésistances exige que nous demeurions sur le pied de guerre; car faut-il le rappeler, l'arsenal thérapeutique reste maigre.

Il convient à ce titre de mesurer constamment le degré d'efficacité des médicaments couramment utilisés dans les formations sanitaires (59). C'est dans cette optique que nous avons entrepris la présente étude d'Août à Décembre 1997 dans le C.S.P.S d'Accart-ville, à Bobo-Dioulasso.

2.ENONCE DU PROBLEME

En cette fin du XXème siècle, alors que le SIDA explose, on serait tenté de se demander s'il est encore opportun de se consacrer à cette maladie millénaire qu'est le paludisme!

Si cette question se pose au commun des mortels, elle ne se pose pas du tout au paludologue, car non seulement le paludisme reste l'une des premières affections parasitaires dans le monde, mais surtout parce que sa prise en charge est aujourd'hui rendue difficile par les résistances du parasite aux médicaments.

Au Burkina Faso, le paludisme représente l'une des principales causes de morbidité et de mortalité, surtout chez les enfants de moins de cinq ans. Le schéma thérapeutique du paludisme est consigné dans un algorithme qui consacre la chloroquine comme médicament de première intention dans le traitement des accès palustres simples, et la sulfadoxine-pyriméthamine comme antipaludique de deuxième intention.

Le premier cas de chloroquinorésistance *in vitro* a été découvert dans la région de Koudougou en 1982, alors que celui de la sulfadoxine-pyriméthamine a été décrite à Bobo-Dioulasso en 1990 (1).

Le phénomène de la chimiorésistance n'est pas statique. Il fluctue d'une année à l'autre et d'une région à l'autre, et cette évolution se fait généralement dans le sens de l'aggravation et de l'extension.

Si le niveau de résistance à la chloroquine a été régulièrement surveillé, il n'en est pas de même pour la sulfadoxine-pyriméthamine. Les études de chimiorésistance qui ont porté sur ce médicament, montrent néanmoins qu'il n'est pas épargné par le phénomène.

Au moment où les critères de changement de schémas thérapeutiques se fondent sur des cas d'échec thérapeutique basés sur des arguments cliniques et parasitologiques fiables, il est primordial de mesurer constamment le niveau de sensibilité des souches locales de *Plasmodium falciparum* aux principaux antipaludiques utilisés dans les schémas nationaux avant que la résistance n'atteigne des proportions importantes (41).

En pratique, les antipaludiques représentent la principale stratégie de lutte contre le paludisme, devant la difficulté d'appliquer d'autres mesures.

C'est pourquoi le Centre de Référence de la Chimiorésistance du Paludisme (CRCP) du Centre Muraz, a fait de la surveillance régulière du niveau de sensibilité des souches de *Plasmodium falciparum*, son principal cheval de bataille.

Notre étude qui s'inscrit dans ce cadre, voudrait contribuer à une meilleure analyse de la tendance évolutive de la chimiorésistance du *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine dans la ville de Bobo en 1997. Elle pourrait également contribuer à stimuler la politique de surveillance nationale de la chimiorésistance et aider à la maîtrise de ce fléau.

3.RAPPELS SUR LE TRAITEMENT DU PALUDISME

3.1 Les antipaludiques

De toute la gamme de médicaments antipaludiques qui ont été étudiés et utilisés, moins d'une dizaine de produits sont actuellement disponibles.

On peut classer les antipaludiques en fonction de divers critères (Tableau I):

-selon l'origine, naturelle ou de synthèse, du produit : seule la quinine et les dérivés du quinghaosu sont extraits de plantes, tous les autres, en premier lieu les amino-4-quinoléines, sont des produits de synthèse.

-selon le point d'impact du médicament sur l'un des stades du parasite chez l'homme, on distingue des schizontocides actifs sur les formes asexuées intra-érythrocytaires, les plus nombreux, et les gamétocytocides, actifs sur les gamétocytes sanguins, mais aussi les formes intra-hépatiques dont il n'existe en pratique qu'un seul représentant: la primaquine.

On distingue souvent parmi les schizontocides, 2 groupes d'antipaludiques:

- le groupe I serait caractérisé par des produits d'action rapide et pour lesquels les chimiorésistances seraient longues et difficiles à apparaître: il comprend classiquement la quinine et les amino-4-quinoléines.

- le groupe II comprendrait des médicaments d'action lente et dont l'usage génère rapidement et aisément des résistances, ce sont les antifoliques et les antifoliniques (antimétabolites).

TABLEAU I : Principaux antipaludiques

SCHIZONTOCIDES	<p>ANTIPALUDIQUES NATURELS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alcaloïdes du quinquina Quinine, Quinidine, Cinchonine, Cinchonidine • Dérivés du Quinghaosu (Armoise) Artémisinine, Artémether, Artésunate <p>ANTIPALUDIQUES DE SYNTHESE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amino-4-Quinoléines Chloroquine, Amodiaquine, Amopyroquine • Aryl-Amino-Alcools Méfloquine, Halofantrine • Antifoliques, antifoliniques Sulfamides, Sulfones, Pyriméthamine, Proguanil • Antibiotiques et divers Cyclines, Macrolides, Fluoroquinolones, Hydroxynaphtoquinolones
GAMETOCYTOCIDES	<ul style="list-style-type: none"> • Amino-8-quinoléines Primaquine

3.2 Schéma thérapeutique du paludisme simple au Burkina Faso

Le traitement du paludisme au Burkina Faso est consigné dans un algorithme basé sur la possibilité ou non d'un examen microscopique. La chloroquine est utilisée comme antipaludique de première intention. La sulfadoxine-pyriméthamine est utilisée en deuxième intention. La quinine étant l'antipaludique de troisième intention.

4. CHIMIORESISTANCE DANS LE PALUDISME

4.1 Définition

La chimiorésistance *in vivo* se définit comme étant «l'aptitude d'une souche de parasites du paludisme à survivre ou à se reproduire, malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées mais comprises dans les limites de tolérance du sujet».

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

4.2 Modes d'action des antipaludiques et mécanismes de chimiorésistance

Les antipaludiques, selon leur mode d'action, peuvent se diviser schématiquement en deux classes selon J. Le Bras et coll.(51).

- les lysosomotropes, qui agissent sur la digestion de l'hémoglobine par le parasite: quinine, chloroquine, amodiaquine, méfloquine, halofantrine et artémisinine.

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

4.2.1 Les lysosomotropes

4.2.1.1 Mode d'action :

Les lysosomotropes se concentrent de façon sélective dans la vacuole digestive du parasite pour y bloquer la dégradation enzymatique de l'hémoglobine, principale source d'acides aminés du parasite intra-érythrocytaire.

Ce phénomène serait lié à l'existence d'un récepteur dans le parasite et/ou l'effet d'un gradient de pH.

L'hypothèse d'une interaction des lysosomotropes avec l'ADN du parasite fut d'abord évoquée par Kwakye-Berko et *al.* (45,57).

Ensuite la ferriprotoporphyrine (FP), produit de la digestion de l'hémoglobine pour le plasmodium et constituant à 90% de l'hémozoïne, fut identifiée par Chou et Fitch (12) comme étant le récepteur à forte affinité pour la chloroquine, la quinine, la méfloquine, *in vitro*.

La FP se lie normalement à une protéine formée par le parasite pour former le pigment non toxique pour le parasite. En présence de la chloroquine, il y aura une compétition entre l'antipaludique et la protéine pour la FP au bénéfice de la chloroquine pour produire un complexe lytique qui provoque une perméabilité anormale et une fuite du potassium du parasite et de l'hématie (50).

Cette modification de la perméabilité entraîne la destruction des membranes et la mort du parasite.

Une autre hypothèse VanderJagt, stipule que la cible du complexe FP-CQ serait les protéases acides de dégradation de l'hémoglobine et non les membranes (76). Cette proposition repose sur l'effet inhibiteur *in vitro* de la FP-CQ sur l'enzyme extraite de la vacuole digestive plasmodiale (76).

L'hypothèse des phospholipides membranaires est également évoquée par Chevli, (10), pour expliquer le mode d'action des lysosomotropes. La chloroquine pourrait se lier aux membranes parasitaires et érythrocytaires compte-tenu de son effet stabilisant sur les membranes. Mais c'est la méfloquine qui est la mieux connue pour son affinité avec les phospholipides membranaires (10) et pourrait expliquer l'efficacité supérieure de la méfloquine contre les plasmodiums chloroquinorésistants.

L'hypothèse du gradient de pH, proposée par Krogstad (44) suggère que les bases faibles dont font partie les lysosomotropes, pénètrent par diffusion simple dans la vacuole parasitaire, augmentant ainsi le pH vacuolaire avec pour conséquence l'arrêt des fonctions de la vacuole plasmodiale, en particulier la digestion de l'hémoglobine.

4.2.1.2 Mécanismes de résistance:

La résistance consiste en un déficit de la concentration de l'antipaludique dans la vacuole digestive parasitaire, du fait d'une sortie trop rapide du médicament et non d'une diminution de la pénétration (53).

Plusieurs hypothèses expliquent également le mécanisme des chimiorésistances.

Une séquestration plus efficace de la FP, diminuant ainsi la formation du complexe FP-CQ, expliquerait la chloroquinorésistance de *P. falciparum* selon Fitch, dans le cadre de l'hypothèse faisant intervenir la FP comme récepteur des schizontocides (21).

Quant à Warhurst, la modification du gradient de pH par l'arrêt de l'activité de la pompe à protons ou par changement de perméabilité des membranes, de même que la modification quantitative ou qualitative de la perméase dans les membranes plasmiques et vacuolaires, expliqueraient les mécanismes de la résistance (78).

Par ailleurs, l'efflux des lysosomotropes de la vacuole digestive parasitaire, serait probablement en rapport avec une liaison avec une ou plusieurs protéines de transfert dont la P-glycoprotéine 170 (Pgp).

Cette Pgp 170 a été identifiée dans des cellules cancéreuses humaines capables d'expulser des cytostatiques sans relation structurale ou fonctionnelle entre eux, leur donnant ainsi un phénotype de multi-résistance. Ces Pgp 170 sont codées par des gènes *mdr* (multi drogue résistance), au nombre de deux, et nommées *Pfmdr1* et *Pfmdr2* chez *P. falciparum* (53).

4.2.2 Les antimétabolites

Il est généralement admis que les antifoliques (sulfamides et sulfones) et les antifoliniques (biguanides, diamino-pyrimidines) agissent sur la voie de biosynthèse de l'acide folique chez le plasmodium. Les sulfamides et les sulfones sont donc des analogues de l'acide amino-benzoïque et sont donc en concurrence avec l'acide para-amino-benzoïque pour la même enzyme. Ils inhibent la synthétase de l'acide dihydrofolique (DHFS), l'enzyme de la première étape de synthèse de l'acide folique.

Les antifoliniques (pyriméthamine, proguanil) inhibent la réductase de l'acide dihydrofolique (DHFR), l'enzyme de la deuxième étape de la synthèse .

Les deux sous familles des antimétaboliques combinées agissent séquentiellement sur la même voie métabolique du parasite. Le plasmodium ne peut pas utiliser l'acide folique de l'hôte. La spécificité d'action des antimétaboliques contre les plasmodies est basée sur la haute affinité de ces antipaludiques pour les enzymes plasmodiales par rapport aux enzymes des différents hôtes.

La résistance repose sur une mutation génétique de l'enzyme: la sérine en position 108 est remplacée par une asparagine pour la pyriméthamino-résistance, par une thréonine pour la résistance au cycloguanil (53).

D'autres mutations ont pu être notées pour la résistance aux biguanides. Plusieurs mutations peuvent être cause d'une polychimiorésistance aux antimétaboliques.

4.2.3 Les antibiotiques

Ils utilisent la synthèse protéique au niveau des ribosomes 70 s des mitochondries plasmodiales (17). Cet effet est lent, et n'affecte pas la première génération des parasites mais plutôt la deuxième.

4.2.4 Les polychimiorésistances

Une amplification génique a été observée pour le gène *Pfmdr1* dans certaines souches de *Plasmodium* chloroquinorésistantes, avec augmentation de la taille du chromosome. Mais cette amplification n'est pas constante et existe aussi dans des clones chloroquinosensibles. Elle est toutefois incompatible avec l'expression d'un haut niveau de résistance.

D'autres études ont montré des mutations ponctuelles dans le gène *Pfmdr1* (57). Mais ces mutations ne peuvent pas expliquer à elles seules la fréquence de la chloroquinorésistance. Toutefois elles permettraient à la Pgp de *P. falciparum* de reconnaître la chloroquine comme substrat et de la transporter hors de la vacuole. Il se pourrait que cette reconnaissance soit en relation avec une modification de la conformation de la protéine, ce qui expliquerait alors l'efficacité des autres A-4-Q sur les souches chloroquinorésistantes de *P. falciparum*.

Par ailleurs, la transmission du phénotype d'«*efflux rapide*» qui caractérise la chloroquinorésistance, semble dépendre d'un gène ou d'un groupe de gènes étroitement liés, faisant probablement intervenir, d'une part, une ou plusieurs mutations au niveau du gène *Pfmdr1* et d'autre part, un ou plusieurs autres gènes, dont les produits interféreraient avec l'activité de la Pgp (51).

La participation d'un système *mdr* a été également mise en évidence dans les résistances à la méfloquine et à la quinine. La polychimiorésistance à des molécules différentes comme la méfloquine, l'halofantrine, la quinine et l'artémisinine serait due à l'acquisition par certaines souches de *P. falciparum*, d'une résistance multiple facilitant l'expression de plusieurs composés (51).

Multirésistance et résistance croisée *in vitro*:

Les arguments épidémiologiques ne permettent pas de discriminer le rôle d'un mécanisme de résistance commun vis-à-vis de divers antipaludiques, de celui d'une sélection indépendante de la résistance à chaque composé.

In vitro, il est en revanche possible d'apprécier la réponse d'une même souche vis-à-vis de plusieurs antipaludiques et de rechercher une éventuelle corrélation entre l'action des différents antipaludiques sur une population de parasites. Les arguments *in vitro* sont en faveur d'un mécanisme commun de résistance entre la chloroquine et l'amodiaquine d'une part, et entre la méfloquine et l'halofantrine d'autre part (2).

L'artémisine n'a pas de résistance croisée avec la chloroquine ou la pyriméthamine. Du fait du mode d'action différent entre l'artémisine dont la résistance est due à une modification de la composition membranaire, et les autres antipaludiques, une résistance associée peut exister (7). L'existence de souches multirésistantes à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine a été signalée par Charmot (8,9).

4.3 Facteurs d'apparition et d'extension des chimiorésistances

De nombreux facteurs semblent jouer un rôle dans l'éclosion et la propagation des souches résistantes de *P. falciparum* aux médicaments antipaludiques.

4.3.1 Chez le parasite:

L'émergence de résistance se produit lorsque les parasites se multiplient très rapidement et font l'objet de mutations spontanées ayant pour effet de les transformer en souches légèrement différentes en un bref laps de temps.

Les mutants résistants ont un génome modifié qui leur permet de survivre soit en utilisant des voies métaboliques alternatives à celles bloquées par le médicament, soit en bloquant l'entrée du médicament dans la cellule.

4.3.2 Facteurs anthropiques:

La densité et les mouvements de populations, du fait de l'urbanisation, augmentent la transmission des souches résistantes à cause de la baisse du niveau d'immunisation lié à la diminution de la faune anophélienne. Elle est inversement corrélée avec la prolifération des culex, véritables «indicateurs d'urbanisation en Afrique» (70).

La diminution des anophèles entraîne en effet une réduction du taux de piqûres infestantes/homme/nuit et par voie de conséquence, une faible immunisation des individus en milieu urbain. Les mouvements de populations par le portage asymptomatique, favorisent la diffusion des souches résistantes.

4.3.3 La transmission vectorielle

Elle est conditionnée par les facteurs géographiques: saisons des pluies, aménagement hydro-agricole, urbanisation. La lutte antivectorielle à grande échelle par les insecticides, a favorisé l'émergence puis l'extension d'anophèles résistants au DDT, puis à d'autres insecticides organochlorés et organophosphorés.

4.3.4 La pression médicamenteuse

L'échec de la lutte antivectorielle a conduit à la mise en place d'un vaste programme de chimioprophylaxie de masse par la chloroquine. La prescription de doses infracuratives, l'automédication et la contre façon des médicaments qui s'en suivirent, favorisèrent la sélection et l'émergence des souches résistantes en éliminant progressivement les clones sensibles.

Ainsi en 1959, les premiers cas de résistance de *P. falciparum* à la chloroquine étaient signalés en Colombie où cet antipaludique avait été administré de façon passive par incorporation de chloroquine dans le sel de cuisine, selon la méthode de Pinotti, dans le cadre du vaste programme de chimioprophylaxie de masse (18).

De là elle s'étendit en Amérique tropicale puis en Asie durant la décennie 1960-1970. Elle gagne ensuite l'Afrique de l'Est en 1978, puis l'Afrique Centrale et de l'Ouest (50).

4.4 Techniques d'étude de la chimiorésistance

4.4.1 Les tests *in vivo*: la détermination de l'efficacité thérapeutique

Les tests *in vivo* permettent d'évaluer directement l'efficacité des différents schémas thérapeutiques dans le traitement de l'accès palustre.

Ils consistent à administrer à un sujet porteur de *P. falciparum*, la dose ordinairement recommandée de l'antipaludique à tester, et à contrôler la disparition des parasites du sang au bout d'un temps donné.

Mais plusieurs difficultés limitent l'interprétation des tests *in vivo* telles que le respect de la posologie, la fréquence des médications antipalustres simultanées, le niveau de l'immunité et la possibilité d'une ré-infestation.

4.4.1.1 Critères d'inclusion

Ne sont pris en compte que les sujets présentant une infection monospécifique à *P. falciparum*, ayant une densité parasitaire ≥ 1000 formes asexuées / μ l de sang, présentant une forme de paludisme simple, notamment une possibilité d'administration du médicament par voie orale et ne risquant pas une ré-infestation pendant la durée du test.

4.4.1.2 Traitement et suivi

Seul le protocole d'étude *in vivo* de la chloroquine a été standardisé pour le moment; la dose thérapeutique recommandée par l'OMS est de 25mg/kg en 3 jours soit 10mg/kg les deux premiers jours et 5mg/kg le troisième jour.

La défervescence et la disparition des parasites et des signes cliniques sont suivis pendant 7 jours ou 14 jours ou encore pendant 28 jours.

4.4.1.3 Interprétation des résultats

L'évaluation de l'efficacité de l'antipaludique tient compte de la réponse clinique et de la réponse parasitologique (37).

4.4.1.3.1 Au plan parasitologique

-L'absence de parasites détectables de J4 à J7 sans réapparition ultérieure correspond à une sensibilité ou à une résistance RI tardive.

-L'absence de parasites à J4, J5 et J6 puis leur réapparition à J7 correspond à une résistance de type RI précoce.

- La persistance de la parasitémie jusqu'à J7 avec à J3 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 J3 à une valeur $\geq 25\%$ par rapport à la valeur initiale, correspond à la nomenclature RIII.

4.4.1.3.2 Au plan clinique

On parle de succès clinique ou de réponse clinique satisfaisante, lorsque les signes cliniques en particulier la température, ne sont plus retrouvés de J3 à J7. Au contraire, la présence de signes cliniques de J3 à J7, témoigne d'un échec ou d'une résistance clinique encore appelé échec thérapeutique qui peut être:

-soit précoce (Echec Thérapeutique Précoce : ETP): aggravation de l'état avant J3, avec persistance des parasites, ou persistance de la fièvre et des parasites à J3;

-soit tardif (Echec Thérapeutique Tardif : ETT): disparition de la fièvre à J3, mais réapparition avant J7, les parasites restant présents.

Des tests *in vivo* de chimiorésistance peuvent également être réalisés pour les autres antipaludiques, mais il n'y a pas de tests standards les concernant. Aussi pour ces antipaludiques se pose le problème de la dose, de la durée d'administration et de la surveillance post-thérapeutique. A défaut le protocole d'étude de la chloroquine leur est appliqué.

4.4.2 Les tests *in vitro*: la mesure de la chimiorésistance du parasite

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

Après le macrotest mis au point par l'OMS en 1968, et vite abandonné, les microtests sont actuellement largement utilisés (73).

On en distingue trois types: les tests optiques, les tests isotopiques et les nouveaux tests.

4.4.2.1 Tests optiques

Le microtest OMS (68) et le semi-microtest de Le Bras (47), 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 CO₂ et O₂ 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.

4.4.2.2 Tests isotopiques

Le microtest isotopique de Desjardin (16) et le semi-microtest de Le Bras et Deloron (48), 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 coup par minute et l'activité du médicament est exprimée en CI50 ou en CI90.

4.4.2.3 Nouveaux tests

Les tests les plus récemment mis au point sont ceux de Makler (55) et de Krogstadt (44) ainsi que les tests génomiques (PCR).

Le test enzymatique de Makler est fondé sur la capacité de l'enzyme la 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 et la pyriméthamine.

La réalisation d'un test *in vitro* nécessite une infection monospécifique à *P. falciparum* avec une densité parasitaire supérieure ou égale à 4000 formes asexuées/ μ l de sang. La prise antérieure dans les 14 jours précédant le test, d'un traitement antipaludique, doit être pris en compte dans l'interprétation de la réponse thérapeutique.

4.5 METHODES DE SURVEILLANCE DE LA CHIMIORESISTANCE

L'extension de la chimiorésistance de *P. falciparum* à la chloroquine de l'Afrique de l'Est à l'Afrique de l'Ouest, constitue un problème très préoccupant pour l'Afrique.

En effet dans cette zone, la chimiothérapie des accès fébriles est actuellement admise comme stratégie de contrôle du paludisme dans le cadre des soins de santé primaires. Cette nouvelle stratégie nécessite que les antipaludéens couramment utilisés aient une efficacité certaine.

Dans ce contexte la surveillance de la chimiorésistance des souches locales de *P. falciparum* aux antimalariques devient une priorité, afin de détecter une résistance éventuelle et de trouver des solutions adéquates avant son extension.

C'est dans ce cadre que le Centre Muraz de l'OCCGE, préconise une stratégie de surveillance dont la mise en place prend en compte les faciès épidémiologiques du paludisme dans le pays et la faisabilité (coût, structures, personnels) de la stratégie.

Cette surveillance s'exerce de manière passive et active .

4.5.1 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 élevé. C'est pourquoi elle doit porter surtout sur les sujets non immuns, chez qui se révèle d'abord le plus souvent, la chimiorésistance.

4.5.2 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 (32).

Elle peut être mise en route dans 3 circonstances:

a) Dans le cadre de la surveillance de la dynamique d'évolution de la résistance dans les faciès épidémiologiques du pays.

b) Dans le cadre d'une meilleure évaluation des cas de résistance notifiés par la surveillance passive par un centre sentinelle dans une localité donnée.

c) Dans le cas d'une alarme pour épidémie suite à des échecs thérapeutiques, dans une localité par une formation sanitaire.

La mise en oeuvre d'une surveillance active passe par un choix judicieux de la période et du lieu de l'enquête, qui s'adressera à tous les malades se présentant à la formation sanitaire avec des signes cliniques présomptifs de paludisme ainsi qu'aux porteurs asymptomatiques.

La méthode de surveillance préconisée par le Centre Muraz de l'OCCGE, repose sur plusieurs structures:

* un centre de référence de la chimiorésistance du paludisme (CRCP) couvrant les 8 états de l'OCCGE et dont les principaux objectifs sont:

- centraliser les données provenant des équipes nationales de surveillance concernant les résultats des études de chimiorésistance, des informations sur l'efficacité de la prophylaxie médicamenteuse et de la thérapeutique antipalustre chez les expatriés non immuns;

- former et recycler les personnels impliqués dans la surveillance;

- collaborer avec des centres de référence étrangers afin de détecter rapidement des cas de résistance chez des voyageurs de pays étrangers ayant séjourné en Afrique de l'Ouest.

* un centre national de surveillance dont les missions sont:

- exécuter des tests *in vivo*;

- superviser la surveillance passive;

- former le personnel des centres sentinelles;

- assurer la rétro-information des centres sentinelles.

* des centres périphériques sentinelles, situés dans les différents faciès épidémiologiques des paludismes du pays. Ces centres réaliseront une fois par an des tests simplifiés *in vivo* dont les résultats seront transmis au centre national de surveillance .

Une telle stratégie de surveillance de la chimiorésistance a pour but, de dépister des cas de résistance ou de diminution de sensibilité des souches de *P. falciparum* aux antimalariques, afin de prendre des mesures pour en limiter l'extension.

5 REVUE DE LA LITTERATURE

5.1 DANS LE MONDE.

Parmi les 4 espèces infectant l'homme, seul *P. falciparum* montre une capacité à acquérir la résistance vis-à-vis des schizontocides 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 aux Amino-4-Quinoléines et amino-alcools (méfloquine) (50) (Tableau II).

TABLEAU II : Chronologie de l'apparition de la résistance aux schizontocides sanguins de *P. falciparum*.

Composé	Année de première utilisation chez l'homme	Année où la résistance a été observée pour la première fois	
quinine	vers 1630	1910	Brésil
chloroquine	1945	1960	Colombie
amodiaquine	1947	1961	Brésil
proguanil	1948	1949	R. Uni
pyriméthamine	1951	1952	Gambie
pyriméthamine +sulfadoxine	1964	1968	Cambodge
méfloquine	1972	1982	Thaïlande

*(D'après PETERS, 1987).

5.1.1 En Amérique

C'est à Panama que les premiers cas de résistance ont été suspectés en 1956 et confirmés en 1960 à la frontière Colombie-Vénézuéla et en 1961 au Brésil (50).

En 1984, l'OMS signalait la résistance dans toute la région d'Amérique du Sud où *P. falciparum* est transmis (79).

A partir de 1963, les échecs thérapeutiques à la pyriméthamine, puis à la quinine étaient signalés au Brésil (50). La résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine a été décrite en 1981 dans le bassin amazonien (50). La sensibilité à la méfloquine semble se conserver jusqu'en 1990 (50).

5.1.2 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 (50).

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 (50).

La résistance à la pyriméthamine sans doute du faite de tentative de prophylaxie massive, a précédé de quelques années la chloroquinorésistance 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 (50).

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 (50).

Quelques cas de résistance à la méfloquine et à l'halofantrine ont été signalés en 1985 (50).

5.1.3 En Afrique

Bien que suspectée en 1975 à Madagascar et au Mozambique, la chimiorésistance n'a été confirmée sur le continent africain, qu'en 1978 au Kenya et en Tanzanie et en 1980 à Madagascar (20). Elle a été signalée en 1982 au Soudan, en 1983 au Malawi, en Zambie et au Mozambique. A partir de 1984, l'extension était notable en Afrique Centrale par le Rwanda, le Burundi, le Zaïre, la Namibie et l'Angola (48). Ainsi en 1990, Ndiokubwayo (59) a trouvé au Burundi (Nyanza-lac), 12% d'échec thérapeutique à la chloroquine et 4% de résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine. Vaz Dinis et *al.*(77), ont trouvé à Maputo (Mozambique), 86% de taux de guérison à la sulfadoxine-pyriméthamine.

Le Cameroun, le Gabon, la République Centrafricaine, étaient atteints en 1985, l'extension se faisant vers l'Afrique de l'Ouest. Francis J. et *al.*(22) dans une étude menée de 1989 à 1994 dans le Sud-Cameroun, a montré que la chloroquinorésistance *in vivo*, après une brutale augmentation, a progressivement diminué, pour revenir en quelques années, à un taux inférieur à 10%; tandis que la résistance *in vitro* est restée stable à 60% environ à Yaoundé.

Plus qu'en Amérique du Sud et en Asie du Sud-Est, la résistance semble rester locale et hétérogène en Afrique, où coexistent des foyers polychimiorésistants et des zones indemnes.

5.2 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.*(4) au Burkina Faso et un autre cas par Nguyen-Dinh et *al.*(60), en 1986 en Côte-d'Ivoire.

Dans l'ensemble des pays de la sous-région en 1987, les études réalisées montrent une bonne sensibilité des souches locales de *P. falciparum* à la chloroquine (11,27,25,43,64,61) à l'exception du Bénin (30). A partir de 1987, le CRCP et les équipes nationales ont procédé à l'évaluation de la chimiorésistance dans les états de l'OCCGE. On constate que la résistance a concerné d'abord les pays côtiers: Bénin (30); Togo (26); Côte-d'Ivoire (14,43,69); Puis les pays sahéliens ont été touchés: Burkina Faso (65); Sénégal (23); Niger (5); Mali (54).

C'est ainsi que Le Bras et *al.*(49), ont mis en évidence au Bénin en 1986 plusieurs cas de résistance *in vitro* à la chloroquine et un cas de résistance polymédicamenteuse. Un autre cas a été signalé par Jackson et *al.*(39), en 1987 chez un touriste venant d'Enugu (Nigeria). Depuis cette date, la chloroquinorésistance a fait l'objet d'une surveillance régulière dans ce pays. Quatre enquêtes menées dans le Nord Bénin en 1995, ont rapporté des taux de chloroquinorésistance de 30.9% à 2.5% avec une moyenne de 15.75% (13). Au cours de cette même année, Ketiku et *al.*(42) ont rapporté 10% de chloroquinorésistance à Ibadan (Nigeria). Gbary et *al.*(26), observent les premiers cas de résistance *in vitro* et *in vivo* dans la population autochtone au Togo.

L'émergence d'une résistance *in vivo* a été mise en évidence pour la première fois au Sénégal en Octobre 1988 à Dakar et dans sa banlieue (23,74). Dans cette agglomération, la prévalence des souches chloroquinorésistantes qui n'était que de 7% en fin 1988, atteignait 47% en fin 1990 (54). Sokna (71), dans une étude menée dans 4 régions du Sénégal de 1991 à 1995, a trouvé des taux de résistance parasitologique variant de 14 à 50% et 6% d'échec clinique précoce. Les premiers cas de chimiorésistance ont été observés pour la première fois au Niger en 1989 et au Mali en 1990 (33); Jusqu'en 1990 la Mauritanie était le seul pays de la sous-région à être épargné par le phénomène.

Le Tableau III résume la chronologie d'apparition de la chimiorésistance en Afrique de l'Ouest.

TABLEAU III : Chronologie d'apparition de la chimiorésistance en Afrique de l'ouest.

PAYS	Année d'apparition de la résistance	
	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>
BENIN	1987(49,31)	1986(31)
TOGO	1987(26,31)	1987(31)
NIGER	1989(33)	1987(33)
COTE-D'IVOIRE	1987(14)	1986(60)
MALI	1990(33)	1989(33)
MAURITANIE	1990(33)	1990(33)
SENEGAL	1988(23)	1987(23)
NIGERIA	1983(19)	1979(42)

Compte-tenu de l'extension de la chimiorésistance de l'Afrique de l'Est vers l'Afrique Centrale puis l'Afrique de l'Ouest, et des mouvements de populations, il s'avère impérieux de mettre en oeuvre des programmes nationaux de lutte contre ce fléau et en particulier d'instituer une solide surveillance sous-régionale de la chimiorésistance du paludisme.

5.3 AU BURKINA FASO

Le Burkina Faso à l'instar des autres pays de l'Afrique de l'Ouest n'a pas échappé au phénomène de la chimiorésistance dont l'extension s'est progressivement faite de proche en proche à partir de l'Est du continent.

Le premier cas de chimiorésistance *in vitro* a été observé dans le pays en 1982 par Baudon (4).

Les études de chimiorésistance réalisées au Burkina Faso depuis 1982, ont montré un haut niveau de sensibilité des souches locales de *P. falciparum* vis-à-vis de la chloroquine (66,72). 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 une baisse de sensibilité des souches locales à la chloroquine (3).

En 1987, une étude de la chimiorésistance de *P. falciparum* menée à Koubri et à Zagthouli dans la zone de Ouagadougou (62), a montré une réponse satisfaisante à la chloroquine alors qu'on notait 16% de résistance à la méfloquine *in vitro*.

Une étude faite par le CRCP à Bobo en 1988 a montré le premier cas de résistance *in vitro* à la quinine (4.5%) et à la méfloquine (6.6%). En 1989, le taux de résistance à la méfloquine était de 12.5%, alors qu'il était nul pour la quinine (1).

En 1995 et 1996, Ouédraogo J.B. et al.(67) ont trouvé respectivement 19 et 20% de résistance *in vitro* à la chloroquine à Bobo-Dioulasso. Au cours de cette même étude, 1 et 9.6% de résistance *in vitro* à l'halofantrine ont été trouvées respectivement en 1995 et 1996. Le taux de résistance à la quinine et à la méfloquine était respectivement de 2 et 1% en 1995 alors qu'il était nul aux deux médicaments en 1996. Le tableau IV résume les dates d'apparition des premiers cas de chimiorésistance aux divers antipaludiques au Burkina Faso.

Le développement du phénomène de la chimiorésistance constitue un véritable problème de santé publique. C'est pourquoi l'O.C.C.G.E. à travers son CRCP a fait de sa surveillance régulière, son cheval de bataille. Ainsi depuis 1982, elle effectue une surveillance annuelle de la chimiorésistance permettant de suivre sa chronologie dans notre pays (1).

TABLEAU IV : Chronologie d'apparition de la chimiorésistance aux antipaludiques au Burkina Faso

MEDICAMENTS	Année d'apparition de la résistance	
	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>
CHLOROQUINE	1983 (4)	1982 (4)
QUININE	*	1988 (1)
MEFLOQUINE	*	1987 (62)
AMODIAQUINE	*	*
SULFADOXINE-PYRI.	1990 (1)	*
HALOFANTRINE	*	1995 (67)

* = Résistance non encore observée.

6.OBJECTIFS

6.1 OBJECTIF GENERAL

Evaluer la sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine d'une part et à la sulfadoxine-pyriméthamine d'autre part, dans le CSPS d'Accart-ville à Bobo-Dioulasso en 1997.

6.2 OBJECTIFS SPECIFIQUES

1/ Mesurer l'efficacité thérapeutique de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine chez des enfants de 1-15 ans.

2/ Mesurer la réponse *in vitro* de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques suivants: chloroquine, quinine, méfloquine, et halofantrine.

3/ Comparer les résultats du test *in vivo* selon les protocoles du CRCP et de l'OMS.

7.METHODOLOGIE

7.1 MODALITES DE RECRUTEMENT

L'étude s'est déroulée du 14/08/97 au 04/12/97 dans le CSPS d'Accartville.

Le recrutement des patients s'est effectué tous les matins, du lundi au jeudi. Les enfants vus en consultation et dont l'état clinique évoquait un paludisme nous ont été adressés. Chaque enfant a été enregistré sous un numéro d'ordre suivi de ses nom, prénom, sexe et âge.

Une goutte épaisse et un frottis mince sont alors effectués, colorés au Field et immédiatement lus. La lecture a été faite au microscope binoculaire au X100 dans l'huile à immersion.

La numération des formes asexuées de *P. falciparum* est exprimée en nombre d'hématies parasitées par microlitre de sang, en considérant qu'il y a en moyenne 4 millions de globules rouges par microlitre de sang chez les enfants concernés par l'étude, et 400 hématies par champ microscopique.

On dénombre les parasites dans 50 champs; le seuil de détection de la parasitémie est de 100GRP/ μ l de sang.

Les critères d'inclusion selon l'OMS sont les suivants:

- Age compris entre 6 et 59 mois, c'est-à-dire enfants de moins de 5 ans;
- Absence de malnutrition sévère;
- Infection monospécifique à *P. falciparum*, avec une parasitémie comprise entre 2000 et 100000 parasites asexués par μ l;
- Absence de signes généraux ou de signes de paludisme à *falciparum* grave ou compliqué, selon la définition donnée par l'OMS;
- Présence d'une température axillaire $\geq 37^{\circ}5C$ et $< 39^{\circ}5C$ lors de la visite;
- Absence d'état fébrile dû à des maladies autres que le paludisme;

- Possibilité de venir aux rendez-vous fixés pour le suivi et accès facile à l'établissement de soins;

- Consentement éclairé des parents ou de la personne s'occupant de l'enfant.

De plus si l'étude porte sur des associations sulfamide-pyriméthamine:

- Absence d'antécédents de réaction d'hypersensibilité aux sulfamides ou à d'autres médicaments;

- Absence d'affections cutanées susceptibles d'augmenter le risque de réaction indésirable grave due aux médicaments utilisés dans l'étude, par exemple eczéma ou exanthème pemphigoïde.

Nos critères d'inclusion

Aux critères de l'OMS nous avons apporté les modifications suivantes:

- Age des patients: 1 à 15 ans (au lieu de 1 à 5 ans).

- Signes cliniques d'accès palustre: En plus de la fièvre, les signes fonctionnels tels que céphalées, asthénie, courbatures, douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, etc. ont été considérés.

- Densité parasitaire: 2000 parasites et plus par μl de sang (sans limite supérieure).

- N'avoir reçu aucun traitement à la quinine ou à la sulfadoxine-pyriméthamine dans les 72 heures précédentes.

- Tous les autres critères étaient identiques à ceux de l'OMS.

7.2 EXAMEN CLINIQUE DES PATIENTS

L'interrogatoire du malade a permis de:

- préciser les symptômes et leur début;

- rechercher des antécédents d'allergie médicamenteuse notamment à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine;

-déterminer l'existence de signes pouvant évoquer d'autres affections associées;

L'examen physique a été réalisé chez le malade torse nu sur un lit aménagé à cet effet. Cet examen comprend:

- une appréciation de l'état général à la recherche de signes de gravité (anémie) ou de signes de déshydratation;
- la recherche d'adénopathies, d'hépatomégalie et de splénomégalie;
- l'examen des autres appareils.

7.3 EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Lorsque le sujet est inclus dans l'étude, une prise de sang veineux sur tube vacutainer avec ACD est réalisée pour les tests *in vitro*. Une autre partie de ce sang veineux est recueilli dans un tube hépariné en vue d'un dosage de l'hémoglobine. Ce dosage a pour but d'une part d'identifier et d'apprécier le degré d'anémie des enfants inclus dans l'étude à J0; et d'autre part de juger éventuellement l'effet du traitement sur cette anémie à J14.

On recueille enfin les urines dans un flacon propre afin d'effectuer un test urinaire à la recherche d'éventuels antipaludiques. Le test de Saker-Solomons (58) a été utilisé. C'est une méthode de détection de la chloroquine et de ses métabolites dans les urines. A partir de l'urine tamponnée (pH8), la chloroquine est extraite dans une solution d'ester éthylique de tétrabromophénolphtaléine (TBPEE) dans le chloroforme, qui vire au violet. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la somme des concentrations de la chloroquine et de ses métabolites. On compare à l'oeil nu les échantillons et les témoins. C'est une méthode sensible et fiable dont la concentration limite décelable est de 1µg/ml.

Une lame avec goutte épaisse et frottis est réalisée pour le contrôle de la parasitémie.

Un deuxième test urinaire est effectué à J7 ainsi qu'un taux d'hémoglobine de contrôle à J14.

7.4 TEST *IN VIVO*

7.4.1 Les médicaments utilisés

1/ Sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar*): sous forme de comprimés dosés à 500mg de sulfadoxine et 25mg de pyriméthamine. Il est administré à la dose unique de 25mg/kg de sulfadoxine. Ce médicament a été prioritairement donné:

- en cas d'allergie à la chloroquine;
- en cas d'apyrexie ou de fièvre modérée;
- en cas de parasitémie modérée;

2/ Chloroquine (Nivaquine*): sous forme de comprimés dosés à 100mg à la posologie de 25mg/kg de poids répartie comme suit: 10mg/kg à J0 et à J1 et 5mg/kg à J2.

La chloroquine a été électivement administrée en l'absence d'allergie à ce médicament.

3/ Autres médicaments

*Paracétamol: sous forme de comprimés dosés à 500mg est administré en cas de température $>38^{\circ}5$ à J0, J1, J2, aux enfants de 1 à 3 ans à raison de $\frac{1}{2}$ comprimé matin et soir.

Aspirine-Paracétamol-Codéine (Véganine): sous forme de comprimés dosés à 500mg, est administré en cas de température $>38^{\circ}5$ à J0, J1, J2, aux enfants de 4 ans et plus à raison de:

- $\frac{1}{2}$ comprimé par jour pour 4 à 8 ans;
- 1 comprimé par jour pour 9 à 12 ans;
- 1 comprimé x 2 par jour pour 13 à 15 ans;

*Dexchlorphéniramine : sous forme de comprimés génériques est administré lorsque apparaît au cours du traitement des manifestations allergiques. Il est donné à raison de 1 comprimé x 2/jour.

*Ferrostane et Vermintel sous forme sirop, constituent un traitement adjuvant qui est mis en route à partir de J14 après le prélèvement pour le taux d'hémoglobine de contrôle, si celle de J0 avait montré un taux d'hémoglobine < 8g/dl

L'un ou l'autre de ces produits a été uniquement administré selon le tableau clinique.

7.4.2 Le traitement

Lorsque le sujet est retenu pour l'étude et qu'il a subi les différents prélèvements, il est pesé. La prise du médicament est faite sous contrôle et le malade est gardé en observation pendant 30 mn afin de vérifier qu'il n'y a pas d'effets secondaires immédiats. S'il y a des vomissements, l'opération est reprise une deuxième fois et en cas de second vomissement le sujet est exclu. La dose journalière est administrée en une seule prise.

Le traitement antipyrétique au paracétamol ou à la véganine est poursuivi à domicile sur la constatation d'une reprise ou d'une persistance de la fièvre dans l'après-midi ou dans la nuit. Un certain nombre de comprimés sont remis aux malades à cet effet. Il est recommandé aux malades de ne pas prendre d'antipyrétiques le matin avant de venir au contrôle, ceci afin de ne pas masquer une éventuelle fièvre persistante.

En cas d'échec thérapeutique précoce, c'est-à-dire une température > 38°5 et une goutte épaisse positive à J3, un antimalarique de deuxième ou troisième ligne est administré selon le cas. Il en est de même à J7 et à J14.

Les contrôles cliniques sont effectués les trois premiers jours (J1; J2; J3) puis à J7 et à J14. Chaque contrôle comporte une prise de la température, la recherche de signes cliniques (évolutifs ou reprise) et/ou d'effets secondaires, et un examen physique.

Les contrôles parasitologiques sont assurés par une goutte épaisse et un frottis à J3, J7, et J14.

7.4.3 Le suivi des malades

Les renseignements permettant de retrouver le domicile des patients ont été consignés sur une fiche d'enquête. Afin d'éviter les interférences thérapeutiques, il a été recommandé aux malades de revenir quelque soit le jour, si leur tableau clinique s'aggravait.

7.4.4 Interprétation des résultats.

7.4.4.1 Réponse clinique

La réponse clinique au traitement a été appréciée en terme de réponse clinique satisfaisante (ou succès thérapeutique) et d'échec thérapeutique selon les critères suivants:

-Echec thérapeutique précoce (ETP): ce sont les sujets remplissant l'une des conditions suivantes:

.parasitémie à J3 \geq 25% de la parasitémie de J0;

.sujets fébriles avec parasitémie $>$ 0 à J3.

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

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

7.4.4.2 Réponse parasitologique

Au plan parasitologique, la classification suivante a été utilisée dans l'analyse des réponses au traitement:

RIP: Résistance de type RI précoce: ont été considérés comme tels, les sujets chez qui les parasites qui ont disparu dans le sang à J3, sont réapparus à J7.

RIT: Résistance de type RI tardif: ce sont les sujets dont les parasites sont restés absents dans le sang jusqu'à J7 avant de réapparaître à J14.

RII: Résistance de type RII: les parasites sont présents dans le sang aux contrôles de J3 et de J7, mais à un taux $<25\%$ de la parasitémie initiale.

RIII: Résistance de type RIII: les parasites restent présents dans le sang jusqu'à J7 et à un taux $\geq 25\%$ de la parasitémie à J0.

7.5 TEST *IN VITRO*

Tous les malades qui ont été inclus dans l'étude, ont été soumis simultanément au test *in vitro*. Pour cela, 10 ml environ de sang veineux, étaient prélevés sur tube ACD à J0, avant l'administration du traitement.

Ce test a été réalisé par les techniciens du Centre de Référence de la Chimiorésistance du Paludisme du Centre Muraz, pendant la durée de l'étude.

La méthode du microtest isotopique dans sa version simplifiée a été utilisée. Il s'agit de mettre en culture le *P. falciparum* dans un milieu de culture contenant de l'hypoxanthine tritiée, en présence de concentrations seuils des antipaludiques étudiés.

Seuls les patients ayant une densité parasitaire ≥ 4000 GRP/ μ l, sont inclus dans le test *in vitro*. Pour les échantillons dont la densité parasitaire excède 8000 GRP/ μ l, on procède à des dilutions avec des globules rouge sains, pour ramener la densité parasitaire entre 4000 et 8000 GRP/ μ l.

Les plaques de culture sont mise à incuber pendant 48 heures à 37°C en atmosphère humide riche en CO₂ à 5%. Après l'incubation on procède au contrôle microscopique. Toutes les plaques dont le contrôle microscopique a montré la présence de schizontes, sont congelées à -20°C; les autres sont considérées comme des échecs. Les plaques sont ensuite décongelées et soumises à un contrôle isotopique. Lorsque le contrôle isotopique est satisfaisant, on procède au comptage et les résultats sont donnés en coups par minute (CPM). Les résultats sont ensuite exprimés en pourcentage de maturation par rapport au témoins.

La souche est considérée comme étant sensible si le pourcentage de maturation est $< 45\%$; elle est dite intermédiaire pour un pourcentage de maturation compris entre 45 et 55% ; elle est considérée comme résistante si le pourcentage de maturation est $> 55\%$.

7.6 METHODE D'ANALYSE DES RESULTATS

L'analyse des résultats a été faite sur épi info et sur Microsoft. Les tests statistiques de comparaison ont été considérés comme significatifs pour $p < 0.05$.

7.7 FACTEURS LIMITANTS

-Dans le souci de réduire au maximum le nombre de perdus de vue, les sujets dont le domicile était difficile à reconnaître notamment ceux des zones non loties, ont été exclus. Des cas de résistance ont pu ainsi passer inaperçus.

-Tous les malades ont été traités avec des comprimés. Or la plupart des enfants de moins de un an sont incapables d'avaler les comprimés ; ceux-ci ont été écrasés dans ces cas là. Mais le goût très amer de la chloroquine fait que certains enfants refusent d'ingérer les comprimés dissous et les rejettent (sans vomir). Il a été parfois nécessaire de répéter la même opération plusieurs fois, si bien que la précision de la dose n'était plus garantie. Les doses effectivement administrées dans ces cas ont pu être soit de trop soit le plus souvent insuffisantes. La réponse au traitement a pu être influencée par ce fait.

-Taille de l'échantillon: l'étude d'un problème de santé publique tel que le paludisme devrait porter sur un échantillon très représentatif de la population. La taille relativement peu importante de notre échantillon limite une meilleure appréciation de la réalité de la résistance.

-L'absence d'un test *in vitro* à la sulfadoxine-pyriméthamine constitue également une limite pour notre étude.

8.CADRE D'ETUDE

Notre étude s'est déroulée dans la ville de Bobo-Dioulasso située en zone de savane arborée dont le climat est de type soudano-sahélien. Le paludisme y est holoendémique et sa transmission est permanente avec une recrudescence en saison des pluies.

8.1 Le CSPS d'Accart-ville

Le CSPS d'Accart-ville qui a servi de cadre à notre étude, relève du district sanitaire du secteur 22. Sa zone de couverture s'étend principalement aux secteurs 9, 10, 11, 22, et secondairement aux secteurs 2, 12, et 20 de la ville de Bobo (Figure 1).

8.1.1 Organisation du CSPS

Le CSPS d'Accart-ville comporte:

- un service administratif
- un dispensaire
- une section SMI/PF
- un dépôt MEG
- un magasin (vivres PAM)

Chaque section est dirigée par un responsable. L'ensemble du CSPS est sous la direction d'un responsable (IDE/ou major).

8.1.2 Personnel

Le CSPS d'Accart-ville comporte un personnel de l'état, un personnel communautaire et un personnel relevant du projet DITRAME.

* Personnel de l'état: il se compose comme suit:

- 3 infirmiers diplômés d'état

- 1 maïeuticien d'état
- 7 infirmiers brevetés
- 1 agent itinérant de santé
- 3 accoucheuses auxiliaires
- 1 matrone
- 2 garçons de salle
- 1 gardien

* Personnel communautaire composé de:

- personnel de soutien («bénévoles» chargés du nettoyage et du CREN)=6
- personnel du dépôt MEG=2

* Personnel du projet DITRAME composé d'un médecin et de deux animatrices.

8.1.3 Activités sanitaires

Le CSPS d'Accart-ville couvre environ 76912 habitants. Au cours de l'année 1997, 24486 nouveaux consultants ont été enregistrés. Parmi eux, 6658 ont consulté pour paludisme soit une prévalence de 8.6%.

8.2 Le paludisme à Bobo-Dioulasso en 1997

La province du Houet fait partie de la DRS de l'Ouest qui couvre en outre les provinces du Kéné Dougou et du Tuy. La population totale de la DRS de l'Ouest est estimée à 1.221.388 habitants en 1997 (source: DRS).

Selon le service de surveillance épidémiologique de la DRS de l'Ouest, 71068 cas de paludisme simple dont 151 cas de décès, ont été recensés dans l'ensemble des formations sanitaires de la région, au cours de l'année 1997, soit un taux de létalité de 0.21%. Au cours de la même année, ce sont au total, 2790 cas de paludisme grave pour 129 décès, qui ont été enregistrés dans ces mêmes formations sanitaires, soit un taux de létalité net de 4.62%.

Ces chiffres ne prennent pas en compte le Centre Hospitalier National où on a recensé durant cette même année 1684 cas d'accès palustre pour 79 décès, soit un taux de létalité de 4.69%. Dans le même temps, on notait 364 cas d'accès pernicioeux pour 61 décès, soit un taux de létalité de 16.75%. Le Centre Hospitalier National aura donc enregistré au total pour la seule année 1997, 2048 cas de paludisme pour 140 décès, soit un taux de létalité de 6.83%.

Pour l'année 1997, la DRS de l'Ouest aura enregistré au total 75096 cas de paludisme pour 420 décès soit 0.55% de taux de létalité; 0.03% de taux de mortalité et une prévalence de 6.14%.

9.RESULTATS

9.1 RESULTATS GLOBAUX

Au total ce sont 350 enfants de 1 à 15 ans, qui nous ont été adressés pour suspicion de paludisme, pendant la durée de l'étude.

Parmi ces enfants, 248 avaient une goutte épaisse positive, soit un indice plasmodique de 70.85%. Six sujets (2.4%) présentaient une infection mixte à *P. malaria* et à *P. falciparum*; tandis que 242 (97.5%) présentaient une infection monospécifique à *P. falciparum*.

Parmi les 248 gouttes épaisses positives, 124 ont été exclus pour différentes raisons (Tableau V).

**TABLEAU V : Distribution des 124 sujets exclus
selon la cause d'exclusion et le sexe**

Causes d'exclusion	Féminin	Masculin	TOTAL
DP<2000	52	36	88 (70.9%)
Refus des parents	4	10	14 (11.2%)
Paludisme grave	7	7	14 (11.2%)
Infection mixte	5	1	6 (4.8%)
Quinine en cours	2	0	2(1.6%)
TOTAL	70	54	124(100%)

Nous avons retenu un échantillon de 124 sujets composé de 61 filles (49.2%) et de 63 garçons (50.8%). Parmi eux, 59 sujets ont été traités avec la chloroquine et 65 avec la sulfadoxine-pyriméthamine. L'âge moyen des patients était de 5 ans. Le tableau VI montre la répartition des sujets inclus en fonction du sexe et de l'âge.

TABLEAU VI : Distribution des 124 sujets selon le sexe et l'âge.

Classe âge	Féminin	Masculin	TOTAL
<5 ans	36 (50.7%)	35 (49.3%)	71 (57.3%)
6-10 ans	18 (58%)	13 (42%)	31 (25%)
11-15 ans	7 (32%)	15 (68%)	22 (17.7%)
TOTAL	61 (49.2%)	63 (50.8)	124 (100%)

Les températures corporelles extrêmes à J0 étaient de 36°5 pour la minima et 41°1 pour la maxima, avec une température moyenne de 39°2.

Les densités parasitaires à J0 variaient de 2000 à 678500grp/ μ l, soit une moyenne géométrique de 31045 grp/ μ l.

La splénomégalie était retrouvée chez 23% des sujets. L'hépatomégalie est retrouvée chez 15.8% des patients et les adénopathies chez 44%. Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés étaient les céphalées (88%), les vomissements (69%) et les douleurs abdominales (57%).

Une allergie à la chloroquine sous forme de prurit a été observée chez 5 malades (8.4%), mais elle n'a pas empêché la poursuite du traitement. Il n'a pas été observé d'effets secondaires à la sulfadoxine-pyriméthamine.

Avant le début du traitement, 57 sujets ont déclaré avoir pris de la chloroquine. Parmi eux 35 (sur 50) avaient un test urinaire positif.

Sont revenus à tous les contrôles, 106 sujets soit 9.6% de perdus de vue et 6% d'exclus pour avoir pris d'autres antipaludiques. Un décès est survenu à J2 par suite d'une aggravation de la diarrhée. La Figure 2 montre l'évolution du nombre de sujets présents selon le jour de contrôle.

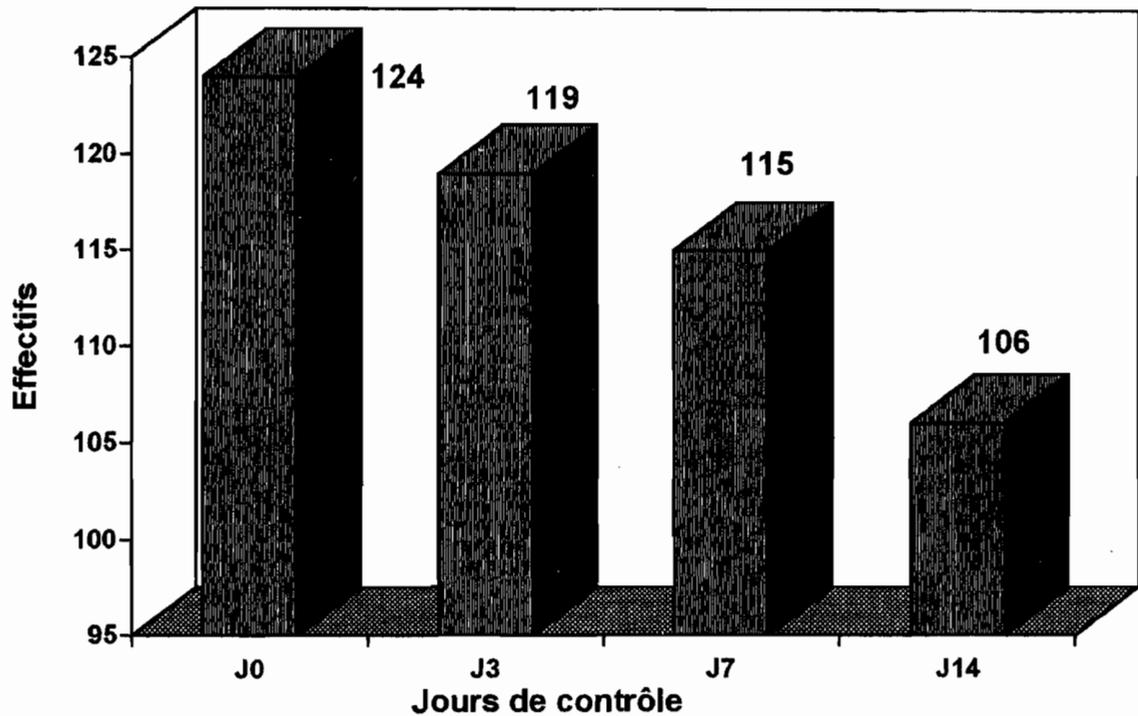


FIGURE 2 : Evolution du nombre de sujets présents aux jours de contrôle

Le test *in vitro* a concerné 128 sujets. Les résultats sont rapportés en pourcentage de maturation des souches testées par rapport au témoins. Les doses seuils étaient de 100 nM/l ; 800 nM/l ; 30 nM/l ; et 6 nM/l respectivement pour la chloroquine, la quinine; la méfloquine et l'halofantrine. Trente huit tests (29.7%) ont été interprétables.

9.2 RESULTATS SELON NOS CRITERES.

9.2.1 Chez les sujets traités avec la chloroquine

Les sujets traités avec la chloroquine étaient au nombre de 59

9.2.1.1 Evolution de la fièvre

Un seul sujet n'était pas fébrile à J0 (36°8). Mais il a été inclus parce qu'il présentait des céphalées avec une parasitémie à 15800 GRP/ μ l. Après le traitement les céphalées ont disparu dès le premier contrôle. Ce sujet est resté apyrétique tous les jours de contrôle sauf à J7 où il avait une fébricule à 38°. Les parasites qui avaient disparu dès J3, sont restés absents du sang de ce malade tous les autres jours de contrôle.

Parmi les sujets traités avec la chloroquine 98% étaient fébriles à J0. La température variait entre 37°9 et 41°1 avec une température moyenne de 39°5.

Au premier jour de contrôle, 9 sujets (15.2%) étaient toujours fébriles avec une température moyenne de 38°8. A J2, 11 sujets (19.2%) étaient fébriles avec une température moyenne de 38°4. Le nombre de sujets fébriles a baissé à 3 (5.4%) au contrôle de J3 avec une température moyenne de 38°. Au contrôle à J7, 4 sujets (7.4%) étaient encore fébriles avec une température moyenne de 38°. Au dernier contrôle à J14, 8 sujets (16.3%) sont fébriles avec une température moyenne de 38°.4.

Chez les sujets traités avec la chloroquine, le nombre de cas de fièvre diminue au cours du test jusqu'à J3, après une légère hausse à J2. La chloroquine a une action rapide sur la fièvre, mais peu durable.

Il y a une tendance à la reprise de la fièvre au cours des deux derniers contrôles (Figure 3).

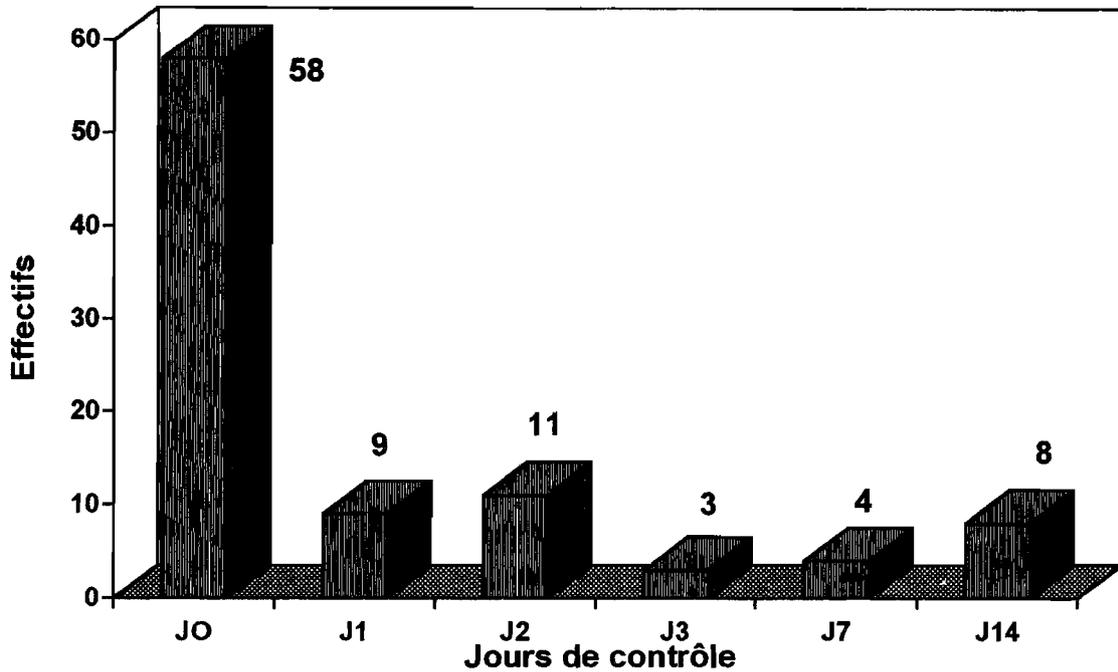


FIGURE 3 : Répartition des cas de fièvre selon les jours de contrôle après traitement à la chloroquine

9.2.1.2 Evolution des autres signes cliniques

Les différents symptômes du paludisme sont retrouvés à des fréquences très variables chez les malades à l'entrée. Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés sont les céphalées (86.4%), les douleurs abdominales (57.6%) et les vomissements (66.1%).

Sous l'effet du traitement, la disparition de ces symptômes est vite obtenue. Ainsi dès J1, seuls les vomissements, la diarrhée et les douleurs abdominales persistent, mais à un taux très réduit. Mais certains signes réapparaissent à J2 (frissons, nausées) même s'ils demeurent à de très faibles proportions. Aucun

symptôme du paludisme n'est retrouvé à la fin du traitement (J3) ni les autres jours de contrôle (Tableau VII). La chloroquine a donc une efficacité rapide sur les signes cliniques du paludisme.

**TABLEAU VII : Fréquence des signes cliniques
au cours du traitement à la chloroquine**

Symptômes	J0		J1		J2	
	oui	non	oui	non	oui	non
FRISSONS	12	47	0	59	1	55
NAUSEES	2	57	0	59	2	54
VOMISSEMENT	39	20	3	56	3	53
DIARRHEE	12	47	2	57	1	55
MYALGIES	6	53	0	59	0	56
COURBATURES	1	58	0	59	0	56
CEPHALEES	51	8	0	59	0	56
DOUL. ABDOM	34	25	2	57	2	54

* Doul. Abdom. = Douleurs Abdominales

9.2.1.3 Evolution de la parasitémie

La moyenne géométrique des densités parasitaires des sujets traités avec la chloroquine était de 45.814 GRP/ μ l à J0. Sous l'effet du traitement la parasitémie a baissé au cours du suivi, mais les parasites sont retrouvés dans le sang à tous les jours de contrôle.

Au premier contrôle qui a lieu dès la fin du traitement à J3, 17 sujets (30.9%) étaient toujours parasités avec une parasitémie moyenne de 1499 GRP/ μ l. Le nombre de sujets porteurs de parasites dans le sang est de 6 (11.5%) au contrôle de J7; la moyenne géométrique des densités parasitaires étant de 3162 GRP/ μ l. A J14, ce sont 9 sujets sur 49 (18.3%) qui sont parasités avec une moyenne géométrique de 3597 GRP/ μ l.

La disparition des parasites du sang sous l'effet de la chloroquine est plus nette à J3 qu'à J7. La figure 4 montre la distribution des sujets parasités selon le jour de contrôle après traitement à la chloroquine.

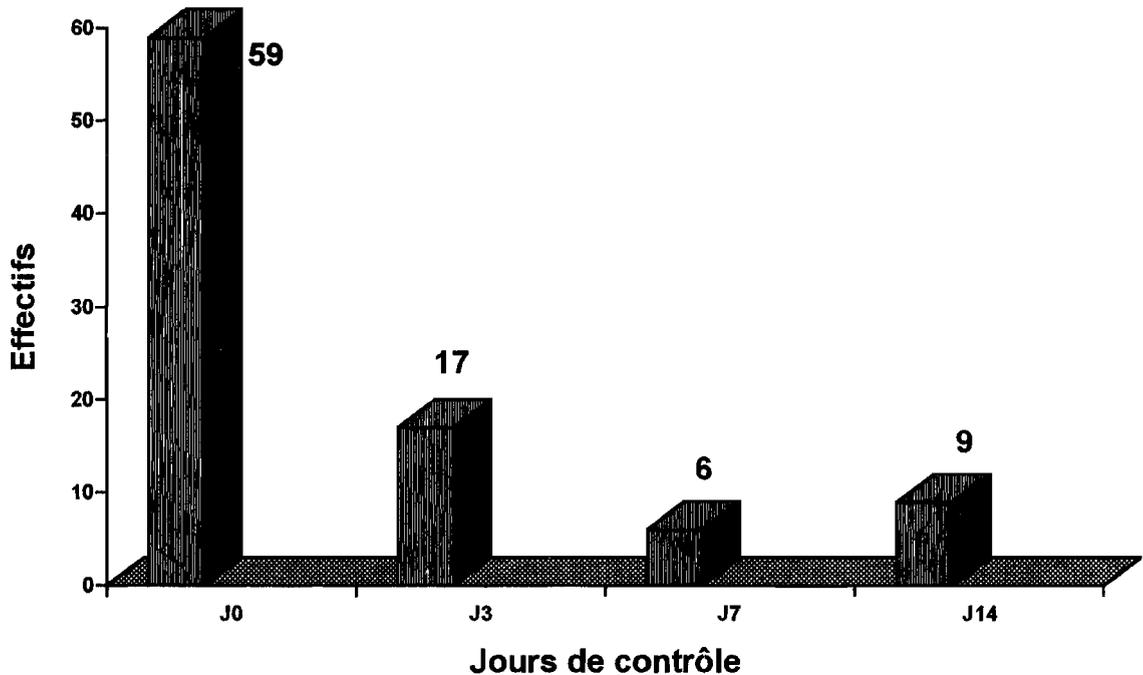


FIGURE 4: Répartition des sujets parasités , selon le jour de contrôle après traitement avec la chloroquine

9.2.1.4 Antécédents thérapeutiques

Avant le début du test, 24 patients (40.7%) avaient déjà pris de la chloroquine; mais ce traitement a été insuffisant soit en dose soit en durée. Tous ces sujets étaient fébriles à J0. La température corporelle chez ces patients variait de 38°2 à 41° avec une température moyenne de 39°9.

La moyenne géométrique des densités parasitaires de ces sujets était de 51.050 GRP/ μ l à J0.

Parmi les 24 sujets ayant pris de la chloroquine avant le début du test, 19 ont subi le test urinaire à J0. La recherche d'antipaludiques dans les urines a été positive dans 15 cas (78.9%). A J7 sur 18 tests urinaires effectués, 77.7% étaient positives.

Avant le début du test, 35 patients (59%) n'avaient pas pris de la chloroquine. Tous étaient fébriles à J0 avec une température corporelle variant entre 37°9 et 41°1 soit une moyenne de 39°3.

La densité parasitaire chez ces patients variait à l'entrée entre 2000 et 678500 GRP/ μ l avec une moyenne géométrique de 42.559 GRP/ μ l.

Le test urinaire a montré à J0 que 11 sujets (35.4%) qui n'avaient pas pris de la chloroquine avant le début du test, présentaient des antipaludiques dans les urines. A J7, 96.1% de ces sujets avaient un test urinaire positif.

9.2.1.5 Le taux d'hémoglobine

Parmi les sujets traités par la chloroquine, 51 ont bénéficié d'un dosage du taux d'hémoglobine à J0. Les extrêmes des valeurs étaient de 3.4 g/dl pour la minima et de 13.7 g/dl pour la maxima.

Neuf sujets (17.6%) avaient un taux d'hémoglobine <8 g/dl à J0 .Au contrôle de J14, sur 38 sujets, 4 (10.5%) avaient un taux d'hémoglobine <8 g/dl.

Il n'y a pas de différence significative entre le nombre de sujets anémiés au début et à la fin du test malgré le traitement ($p=0.34$) (Tableau VIII).

TABLEAU VIII : Distribution des taux d'hémoglobine aux contrôles de J0 et de J14 après traitement par la chloroquine

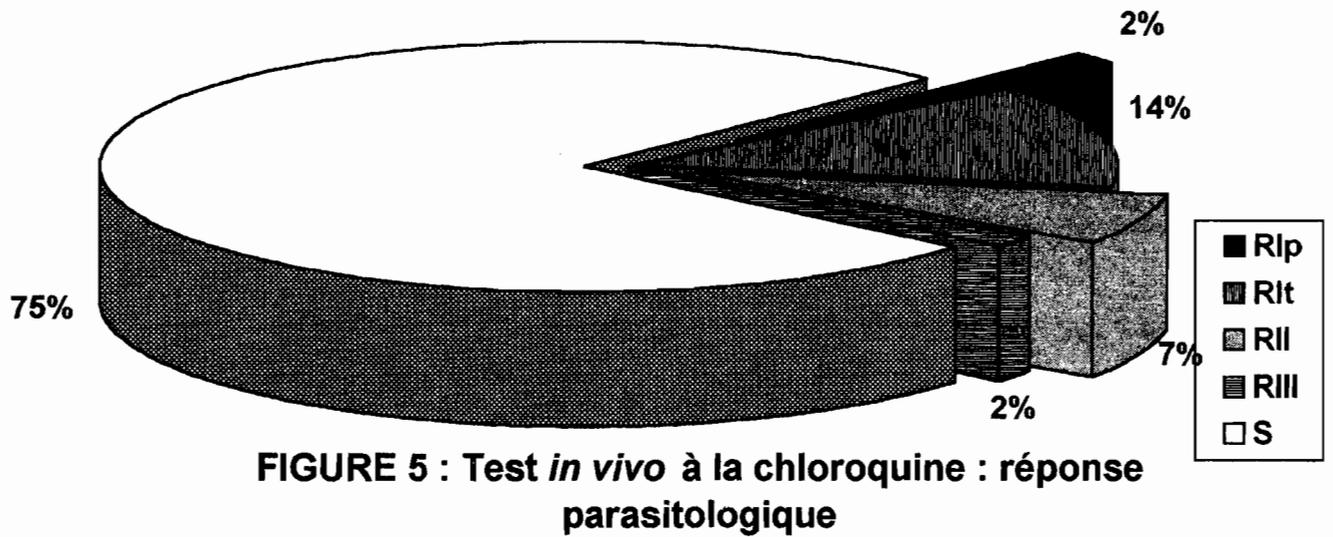
Jours	Taux d'hémoglobine		TOTAL
	<8g/dl	≥8g/dl	
J0	9	42	51
J14	4	34	38

9.2.1.6 Types de réponse

(i)/ Réponse parasitologique

Un cas résistance de type RIp (1.6%) a été observé à la chloroquine; Huit patients chez qui les parasites étaient restés absents jusqu'à J7, présentaient de nouveau des parasites dans le sang à J14, soit 13.5% de résistance de type RI. Les parasites persistent dans le sang de 4 sujets jusqu'à J7, mais à un taux <25% de la valeur initiale; ce qui correspond à 6.7% de résistance de type RII. Chez un seul patient, les parasites sont restés présents jusqu'à J7 à un taux ≥25% de la parasitémie initiale ;il s'agit donc d'une résistance de type RIII, soit 1.6%.

Au total, au plan parasitologique, on observe 23.4% de résistance à la chloroquine tous types confondus (Figure 5)



(ii) /Réponse clinique

L'évolution de la fièvre après traitement a été le critère de base pour l'appréciation de la réponse clinique au traitement.

L'ETP a été observée chez 5 sujets soit 8.5% des cas. Cinq sujets ont présenté un ETT soit 8.5% des cas. Ce sont 49 sujets qui ont répondu de façon satisfaisante au traitement avec la chloroquine, soit 83.05% des cas.

Au total 10 cas d'échec clinique ont été enregistrés; ce qui correspond à un taux de 16.9% (figure 6).

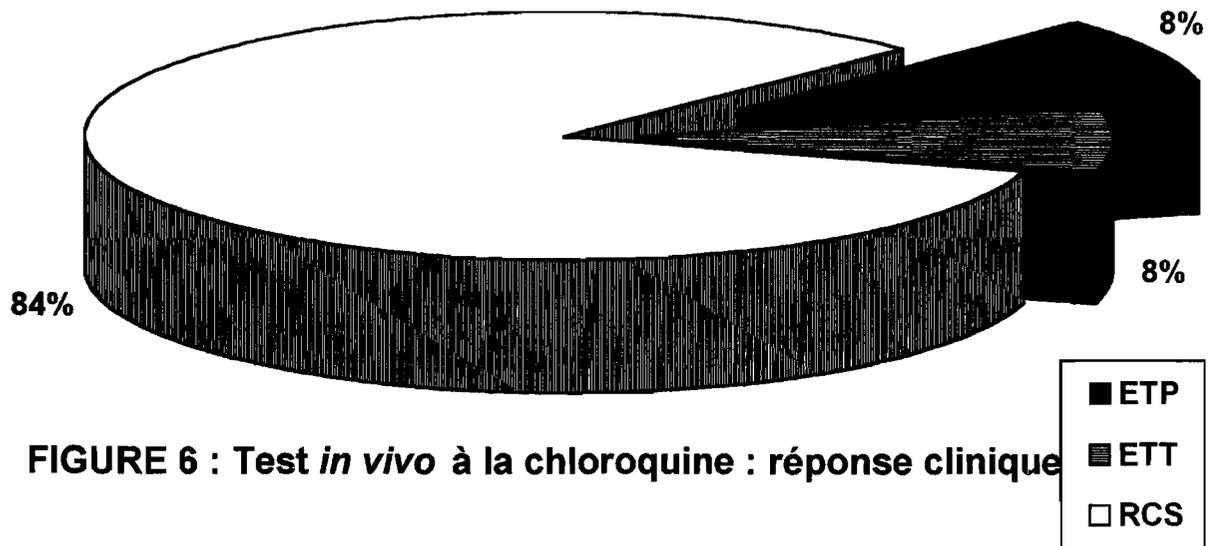


FIGURE 6 : Test *in vivo* à la chloroquine : réponse clinique

(iii) /Réponse clinique et parasitologique

La comparaison des réponses cliniques et parasitologiques montre que 3 sujets présentaient simultanément une résistance parasitologique de type RI et un ETT. Un sujet résistant de type RII présentait un ETT, tandis que un autre présentait un ETP. Le sujet résistant de type RIII au plan parasitologique, a une réponse clinique de type ETT comme le montre le Tableau IX.

TABLEAU IX : Comparaison des réponses cliniques et parasitologiques chez les sujets traités avec la chloroquine.

Réponses parasitologiques	Réponses cliniques	
	ETP	ETT
RIp	0	0
RIt	3	0
RII	1	1
RIII	1	0

La réponse clinique prend en compte la présence ou non de parasites dans le sang ainsi que celle des signes cliniques notamment la fièvre. Elle traduit mieux la réponse du sujet au traitement, car elle permet d'affirmer que les signes cliniques observés sont dus à la présence de parasites résistants.

Par contre la présence de parasites sans signes cliniques peut poser le problème du portage asymptomatique, fréquent dans les régions d'endémie palustre.

9.2.1.7 Caractéristiques des sujets porteurs de Plasmodium chloroquinorésistants

(i) /L'âge des sujets présentant une résistance parasitologique.

Treize cas (28.8%) de résistances parasitologiques étaient observées chez les sujets de moins de 5 ans, alors que 32 d'entre eux étaient sensibles. Aucun cas de résistance parasitologique n'a été observé chez les sujets de 6 à 10 ans. Parmi les sujets âgés de 11 à 15 ans, un seul (20%) a présenté une résistance parasitologique. Le nombre de sujets présentant une résistance parasitologique,

rapporté au nombre de sujets par classe d'âge, montre que la différence de taux entre ces différentes classes n'est pas significative ($X^2=3.50$; $p=0.17$)

(tableau X)

TABLEAU X : Répartition de la réponse parasitologique selon l'âge

AGE	RESISTANTS	SENSIBLES	TOTAL
<5 ans	13	32	45
6-10 ans	0	9	9
11-15 ans	1	4	5
TOTAL	14	45	59

(ii) /L'âge des sujets présentant un échec thérapeutique.

Huit cas d'échec thérapeutique (17.7%) ont été enregistrés chez les enfants de moins de 5 ans contre 37 cas de réponse clinique satisfaisante. Parmi les enfants de 6 à 10 ans traités avec la chloroquine, 1 cas (11.1%) d'échec thérapeutique a été observé pour 8 réponses thérapeutiques satisfaisantes. Sur 5 enfants appartenant à la tranche d'âge de 11 à 15 ans, un seul (20%) a présenté un échec thérapeutique alors que 4 ont eu une réponse clinique satisfaisante. Il n'y a pas de différence significative entre les cas d'échec thérapeutique selon l'âge ($p=0.78$) (Tableau XI).

TABLEAU XI : Répartition de la réponse clinique selon l'âge

AGE	Echecs	Succès	TOTAL
< 5 ans	13	32	45
6-10 ans	0	9	9
11-15 ans	1	4	5
TOTAL	14	45	59

(iii) /Antécédents thérapeutiques des sujets présentant une résistance parasitologique.

Des cas de résistance parasitologique ont été observés aussi bien chez les sujets ayant pris de la chloroquine avant J0, que chez ceux n'ayant pris aucun antipaludique avant le test (Tableau XII).

TABLEAU XII :Répartition de la réponse parasitologique selon la prise antérieure de chloroquine

Prise ant. de CQ	Réponse clinique		TOTAL
	RESISTANTS	SENSIBLES	
OUI	5	19	24
NON	9	16	25
TOTAL	14	35	59

* Prise ant. de CQ = Prise antérieure de chloroquine

Ainsi parmi les 24 sujets qui ont pris de la chloroquine avant J0, 5 cas (20.8%) de résistance parasitologique ont été observés alors que sur 35 sujets n'ayant pas pris de la chloroquine avant J0, 9 cas (25.7%) de résistance parasitologique ont été observés. La résistance parasitologique s'observe donc avec une plus grande fréquence chez les sujets n'ayant pris aucun antipaludique que chez les sujets ayant pris un antipaludique avant J0. Mais cette différence n'est pas significative ($p=0.66$).

Les tests urinaires montrent que sur 26 sujets présentant des antipaludiques dans les urines à J0, 7 sont résistants (26.9%). Cinq sujets sur 24 (20.8%) dont le test urinaire est négatif à J0, sont résistants. La réponse parasitologique au traitement n'est donc pas influencée par la présence d'antipaludiques dans les urines au début du test ($p=0.61$) (Tableau XIII).

Ces résultats confirment pourquoi la prise antérieure d'antipaludique ne constitue pas un critère absolu d'exclusion. Les 5 cas de résistance peuvent ainsi être considérés comme de «vrai résistance», puisque malgré le «surdosage», les parasites sont manifestement résistants.

**TABLEAU XIII : Répartition de la réponse parasitologique
selon les résultats du test urinaire à J0.**

Test U. J0	Réponse parasitologique		TOTAL
	RESISTANTS	SENSIBLES	
POSITIF	7	19	26
NEGATIF	12	27	39

*Test U. J0 = Test urinaire à J0.

Au contrôle de J7, sur 39 sujets présentant des antipaludiques dans les urines, 12 (30.7%) sont résistants, alors que sur 5 sujets ayant un test urinaire négatif, un seul (20%) est résistant. Ces résultats montrent que la réponse parasitologique est indépendante de la présence ou non d'antipaludiques dans les urines après traitement ($p=0.86$) (Tableau XIV).

**TABLEAU XIV : Répartition des réponses parasitologiques
selon les résultats du test urinaire à J7.**

Test U. J7	Réponse parasitologique		TOTAL
	RESISTANTS	SENSIBLES	
POSITIF	12	27	39
NEGATIF	1	4	5

*Test U. J7 = Test urinaire à J7.

Si les cas de résistance parasitologique observés chez les sujets dont le test de contrôle est négatif, peuvent être imputables à une malabsorption du médicament, les résistances observées chez les sujets dont le test urinaire de contrôle est positif, le sont vraiment, puisque malgré une bonne absorption du médicament, les parasites demeurent résistants.

Les échecs thérapeutiques s'observent indépendamment de la prise antérieure de chloroquine avant J0. Six échecs thérapeutiques (25%) ont été observés chez les sujets ayant pris de la chloroquine avant J0. Chez les sujets n'ayant pas pris de la chloroquine avant J0, 4 cas (11.4%) d'échec thérapeutique ont été observés (Tableau XV).

TABLEAU XV : Répartition des réponses cliniques selon la prise antérieure de chloroquine.

Prise ant. CQ	Réponse clinique		TOTAL
	ECHECS	SUCCES	
OUI	6	18	24
NON	4	31	35
TOTAL	10	49	59

Ces résultats montrent que la prise antérieure de chloroquine ne diminue pas significativement la fréquence des échecs thérapeutiques ($p=0.22$).

Ainsi ni la réponse parasitologique, ni la réponse clinique, ne sont modifiées par la prise d'antipaludiques avant le test.

Sur 26 tests urinaires positifs à J0, 9 cas (34.6%) d'échec thérapeutique ont été observés, contre 5 cas (20.8%) d'échec thérapeutique sur 24 tests urinaires négatifs. La réponse clinique n'est donc pas influencée par la présence d'antipaludiques dans les urines au début du test ($p=0.2$) (Tableau XVI).

TABLEAU XVI : Répartition des réponses cliniques selon les résultats du test urinaire à J0.

Test U. J0	Réponses cliniques		TOTAL
	ECHECS	SUCCES	
POSITIF	9	17	26
NEGATIF	5	19	24

Au contrôle de J7, sur 33 sujets dont le test urinaire est positif, 7 cas (21.2%) d'échec thérapeutique ont été observés, alors que ce sont 7 sujets (63.6%) qui ont présenté un échec thérapeutique sur 11 dont le test urinaire est négatif (Tableau XVII)

TABLEAU XVII : Répartition des réponses cliniques selon les résultats du test urinaire à J7.

Test U. J7	Réponses cliniques		TOTAL
	ECHECS	SUCCES	
POSITIF	7	26	33
NEGATIF	7	4	11

La réponse clinique au traitement est fonction de la présence d'antipaludiques dans les urines après le traitement (Yates corrigé: $X^2=5.92$; $p=0.01$).

(iv) /Température des sujets présentant une résistance parasitologique

Les réponses parasitologiques ne sont pas influencées par la température. En effet, les résistances sont aussi bien observées dans les faibles températures que dans les fortes températures (Yates corrigé: $X^2=0.08$; $p=0.78$). Ainsi 25% des sujets dont la température est comprise entre $37^{\circ}5$ et 38° , présentent une résistance parasitologique. Dans la classe de température $>39^{\circ}$, 25.6% de résistance sont enregistrés. Parmi les sujets dont la température est comprise entre 38° et $38^{\circ}5$, 33% présentent une résistance parasitologique (Tableau XVIII).

**TABLEAU XVIII : Répartition de la réponse parasitologique
selon la température à J0**

TEMPERATURE	résistants	sensibles	TOTAL
37°5 à 38°	1	4	5
38°1 à 38°5	2	4	6
38°6 à 39°	1	8	9
>39°	10	29	39
TOTAL	14	45	59

(v) /Température des sujets présentant un échec thérapeutique.

Aucun cas d'échec thérapeutique n'a été observé chez les malades dont la température à J0 était <38°. Par contre 6 des 10 cas (60%) d'échec thérapeutique ont été observés chez les sujets dont la température à l'entrée était >39° (Tableau XIX). Mais rapporté à l'effectif par tranche d'âge, il n'y a pas de différence significative entre le nombre d'échec thérapeutique observé selon la température ($X^2=1.21$; $p=0.54$)

**TABLEAU XIX : Répartition des réponses cliniques
selon la température à J0**

TEMPERATURE	ECHECS	SUCCES	TOTAL
37°5-38°	0	5	5
38°1-38°5	2	4	6
38°6-39°	2	7	9
>39°	6	33	39
TOTAL	10	49	59

(vi) /Densité parasitaire des sujets présentant une résistance parasitologique.

La réponse parasitologique ne dépend pas de la densité parasitaire initiale comme le montre le Tableau XX. Les résistances sont aussi fréquentes dans les cas de faibles parasitémies (42.8%) que dans les cas de fortes parasitémies (50%). En effet il n'y a pas de différence significative de la réponse parasitologique selon la parasitémie initiale ($X^2=6.37$; $p=0.09$). La chloroquine garde donc son efficacité même dans les infestations massives.

**TABLEAU XX : Répartition des réponses parasitologiques
selon la parasitémie initiale.**

DENSITE P.	RESISTANTS	SENSIBLES	TOTAL
<10.000	3	4	7
10.000-50.000	3	21	24
50.000-100.000	3	10	13
>100.000	5	10	15
TOTAL	14	45	59

(vii) /Densité parasitaire des sujets présentant un échec thérapeutique.

Les échecs thérapeutiques semblent s'observer surtout dans la classe de parasitémie comprise entre 10.000 et 50.000 GRP/ μ l (25%). Ils paraissent moins fréquents dans les faibles parasitémies (14.2%) et dans les fortes parasitémies (7.14%) (Tableau XXI). Mais les différences observées ne sont pas statistiquement significatives ($X^2=2.17$; $p=0.53$). La réponse clinique au traitement ne dépend donc pas de la parasitémie à J0.

**TABLEAU XXI : Répartition des réponses cliniques
selon la parasitémie initiale**

DENSITE P.	ECHECS	SUCCES	TOTAL
<10.000	1	6	7
10.000-50.000	6	18	24
50.000-100.000	2	12	14
>100.000	1	13	14
TOTAL	10	49	59

La chloroquine reste donc cliniquement efficace quelque soit la parasitémie.

9.2.1.8 Résultats du test *in vitro*

Parmi les sujets traités avec la chloroquine, 18 ont eu un test *in vitro* interprétable. Parmi eux, on a enregistré 7 cas (38.8%) de résistance à la chloroquine; deux réponses intermédiaires à la quinine (11.1%); une réponse intermédiaire à la méfloquine; et aucune résistance à l'halofantrine (0%) (Figure 7).

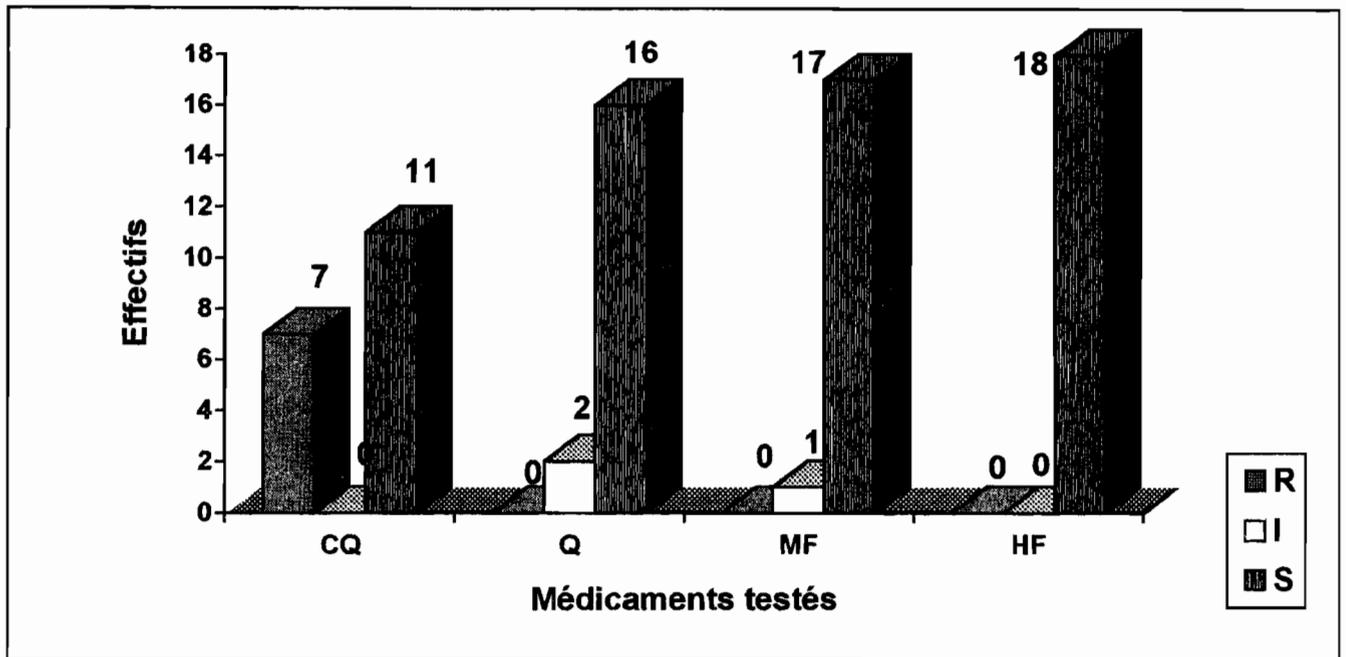


FIGURE 7 : Résultats du test *in vitro* chez les sujets traités avec la chloroquine

*CQ = Chloroquine ; Q = Quinine ; MF = Méfloquine ; Hf = Halofantrine.

9.2.2 Chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine

9.2.2.1 Evolution de la température

Parmi les sujets qui ont été traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine, 89.2% étaient fébriles à l'entrée. La température variait de 36°5 à 41° avec une température moyenne de 38°8.

Au premier jour de contrôle 19 sujets (29.2%) étaient toujours fébriles. Seize sujets (24.6%) étaient fébriles à J2. A J3, 4 sujets (6.25%) étaient encore fébriles. Au contrôle de J7, 2 patients (3.17%) étaient encore fébriles. Au dernier contrôle à J14, ce sont encore 2 sujets (3.5%) qui sont toujours fébriles (Figure 8).

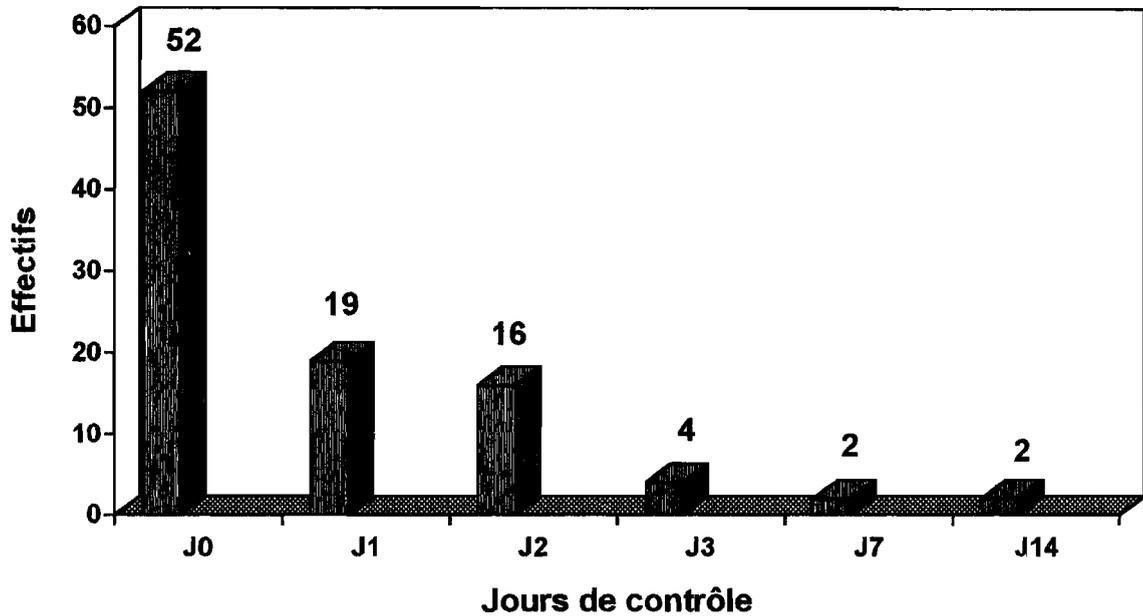


FIGURE 8 : Distribution des cas de fièvre selon les jours de contrôle chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine.

Chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine, le nombre de cas de fièvre diminue régulièrement au cours du test. Mais dans les deux jours suivant le traitement, le nombre de sujets fébriles est assez important (environ 25% des malades). Toutefois, il n'y a pas de tendance à la reprise de la fièvre après J3. La sulfadoxine-pyriméthamine a donc une action relativement lente mais durable sur la fièvre.

9.2.2.2 Evolution des autres signes cliniques.

Tous les signes cliniques du paludisme (frissons, nausées, vomissements, diarrhée, myalgies, courbatures, céphalées, douleurs abdominales), sont retrouvés chez ces malades, mais à des fréquences très variables. Les signes les plus fréquemment retrouvés étant les céphalées (98.2%); les vomissements (70.7%); et les douleurs abdominales (56.9%). Ces signes s'amendent rapidement sous l'effet du traitement, mais certains signes restent présents jusqu'à J3 dans de faibles proportions. Tous les signes disparaissent après J3 (Tableau XXII).

Comme dans le cas de la température, les signes cliniques disparaissent lentement après administration de la sulfadoxine-pyriméthamine.

TABLEAU XXII : Distribution des signes cliniques selon le jour de contrôle après traitement avec la sulfadoxine-pyriméthamine

SYMPTOMES	J0		J1		J2	
	oui	non	oui	non	oui	non
FRISSONS	10	55	0	65	2	63
NAUSEES	2	63	0	65	0	65
VOMISSEMENT	46	19	9	56	6	59
DIARRHEE	13	52	0	65	0	65
MYALGIES	13	52	1	64	1	64
COURBATURES	3	62	1	64	1	64
CEPHALEES	58	7	8	57	9	56
DOUL. ABDOM	37	28	5	60	6	59

9.2.2.3 Evolution de la parasitémie

La moyenne géométrique des densités parasitaires des sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine était de 21.817 GRP/ μ l à J0. Après administration de la sulfadoxine-pyriméthamine, la disparition des parasites du sang est vite obtenue. Au premier contrôle (J3), aucun sujet n'était toujours parasité. Au deuxième contrôle (J7), un seul sujet (1.5%) est redevenu parasité. Aucun sujet n'est parasité au dernier contrôle à J14. La sulfadoxine-pyriméthamine a donc une action très efficace et durable sur les parasites.

9.2.2.4 Antécédents thérapeutiques

Chez les sujets qui ont été traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine, 33 (50.8%) avaient déjà pris de la chloroquine avant le début du test. A l'entrée 60.6% (20 sujets) étaient fébriles avec une température moyenne de 39°.

La densité parasitaire variait de 2300 à 207900 GRP/ μ l soit une moyenne géométrique de 20.090 GRP/ μ l.

Parmi ces patients, 64.5% présentaient des antipaludiques dans les urines à J0. Après traitement à J7 les antipaludiques sont retrouvés dans les urines de 23.3% de ces patients.

Avant le début du test, 32 patients (49.2%) n'avaient pas pris d'antipaludiques. Parmi eux, 23 étaient fébriles à J0 avec une température moyenne de 38°6.

La moyenne géométrique des densités parasitaires était de 23.713 GRP/ μ l pour des extrêmes allant de 4300 à 176200 GRP/ μ l.

Le test urinaire a montré la présence d'antipaludiques dans les urines de 29% de ces patients à J0. Le test de contrôle était positif dans 23.3% des cas.

9.2.2.5 Taux d'hémoglobine

Parmi les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine, 51 ont bénéficié d'un dosage du taux d'hémoglobine à J0. Les taux variaient de 4.1 à 12.7 g/dl soit une moyenne de 10.3 g/dl. Six sujets (11.7%) avaient un taux d'hémoglobine <8 g/dl (cas d'anémie).

Après le traitement, le nombre de sujets dont le taux d'hémoglobine était <8 g/dl est passé à 3 sur 41 sujets soit 7.3% (Tableau XXIII).

TABLEAU XXIII : Distribution des taux d'hémoglobine aux contrôles de J0 et de J14 chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine.

Jours	Taux d'hémoglobine		TOTAL
	<8g/dl	≥8g/dl	
J0	6	45	51
J14	3	38	41

Le nombre de sujets anémiés n'a pas significativement diminué entre le début et la fin du traitement malgré l'administration de la sulfadoxine-pyriméthamine (test corrigé de Yates : $X^2=0.17$; $p=0.68$).

9.2.2.6 Types de réponse

Un seul cas de résistance de type RIp (1.5%) a été observé chez l'ensemble des sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine.

Il s'agit d'un enfant de 10 ans de sexe masculin dont la température à J0 était à 39°3 avec une parasitémie à 22600 GRP/ μ l.

Le test urinaire à J0 chez ce patient, a révélé la présence d'antipaludiques dans ses urines; bien qu'il dise n'avoir pas pris de médicaments avant le début du test. Par contre son test urinaire de contrôle à J7 était négatif. Il avait 12.7g/dl de taux d'hémoglobine à J0 et 12.1 g/dl à J14.

Aucun cas d'échec thérapeutique n'a été observé chez les malades traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine.

9.2.2.7 Résultats du test *in vitro*

Vingt sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine ont eu un test *in vitro* interprétable . Quatre cas (20%) de résistance à la chloroquine ont été enregistrés; aucun de ces sujets n'a présenté une résistance à la quinine; un cas (5%) de réponse intermédiaire à la méfloquine a été observé; tandis qu'un sujet (5%) était résistant à l'halofantrine (Figure 9).

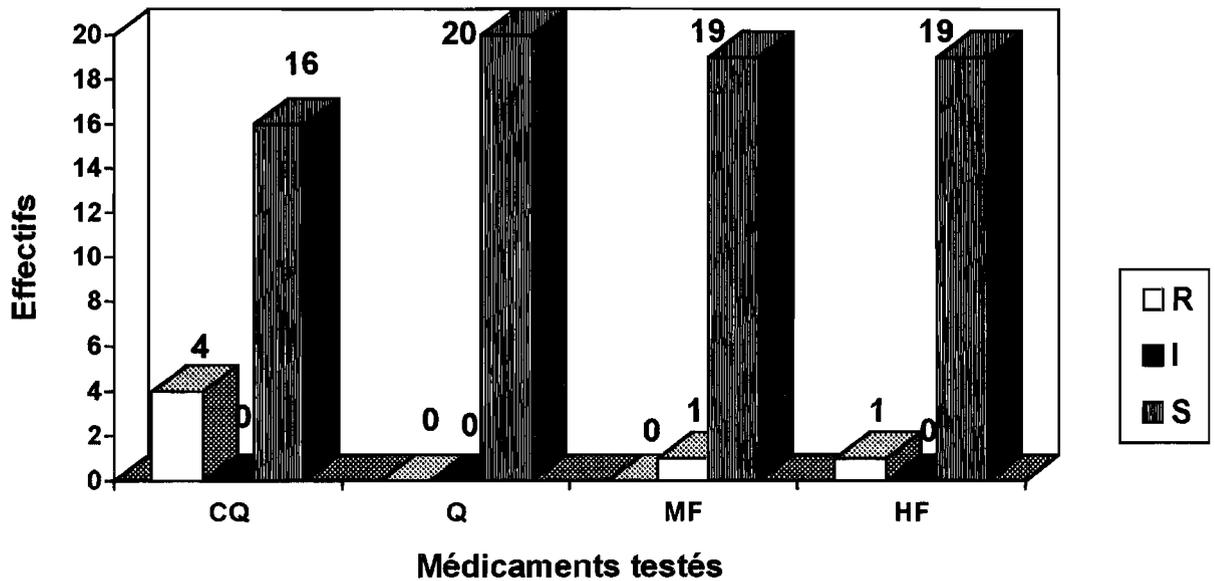


FIGURE 9 : Résultats du test *in vitro* chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine

9.3 RESULTATS SELON LES CRITERES DE L’OMS

Les critères d’âge, de température, de densité parasitaire et la prise en compte des signes cliniques du paludisme dans notre étude, diffèrent du protocole de l’OMS. Selon ce protocole, l’inclusion à l’étude est subordonnée par:

- une température axillaire $\geq 37^{\circ}5$ et $< 39^{\circ}5$, sans tenir compte des autres signes cliniques;
- une densité parasitaire ≥ 2000 GRP/ μ l et < 100.000 GRP/ μ l;
- un âge inférieur ou égal à 5 ans;

Nous avons inclus dans notre étude des sujets apyrétiques (en considérant les autres signes cliniques), et des sujets dont la température axillaire était $\geq 39^{\circ}5$ (si leur état général était conservé), de même que les sujets de plus de 5 ans et ceux ayant une densité parasitaire ≥ 100.000 GRP/ μ l.

En prenant en compte strictement les critères de l'OMS, la taille de l'échantillon serait de 33 sujets; composés de 16 garçons et de 17 filles; avec 18 sujets traités avec la chloroquine et 15 autres sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine.

9.3.1 Chez les sujets traités avec la chloroquine

9.3.1.1 Evolution de la fièvre

La température moyenne à J0 était de $38^{\circ}9$. Après l'administration du traitement, 1 sujet (5.5%) était encore fébrile à J1; tandis qu'à J2, 2 sujets (11.1%) étaient fébriles et à J3, 4 sujets (23.5%) étaient fébriles. Au contrôle de J7, sur 16 sujets présents, 1 était fébrile (6.25%). A la fin du test, à J14, 3 sujets sur 15 (20%) étaient toujours fébriles (Figure 10).

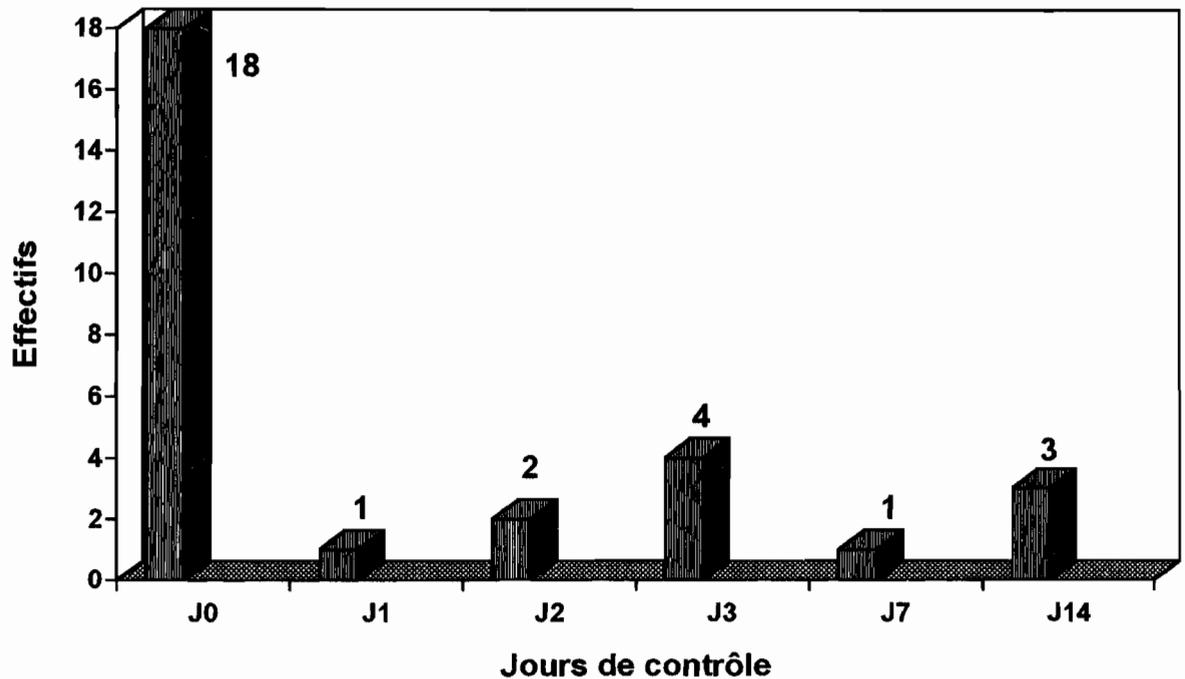


FIGURE 10 : Distribution des cas de fièvre selon le jour de contrôle après traitement à la chloroquine.

La fièvre baisse régulièrement après traitement à la chloroquine. Cette régression est marquée par une légère ascension à J3 et à J14. Elle témoigne cependant de l'action rapide de la chloroquine sur la fièvre (avant même la fin du traitement).

9.3.1.2 Evolution de la parasitémie

La moyenne géométrique des densités parasitaires à J0, était de 25118 GRP/ μ l, pour des extrêmes variant de 2000 à 90300 GRP/ μ l.

Au premier contrôle parasitologique de J3, 4 sujets sur 17 (23.5%) présentaient toujours des parasites dans le sang. Sur 16 sujets présents au contrôle de J7, 2 (12.5%) étaient toujours parasités. A la fin du test, à J14, ce sont 2 sujets sur 15 (13.3%) qui présentaient encore des parasites dans le sang.

Ainsi malgré l'administration de la chloroquine, les parasites, bien qu'ayant considérablement diminués, demeurent présents dans le sang à tous les jours de contrôle. Toutefois, la disparition des parasites du sang est plus marquée à J7 qu'à J3 (Figure 11).

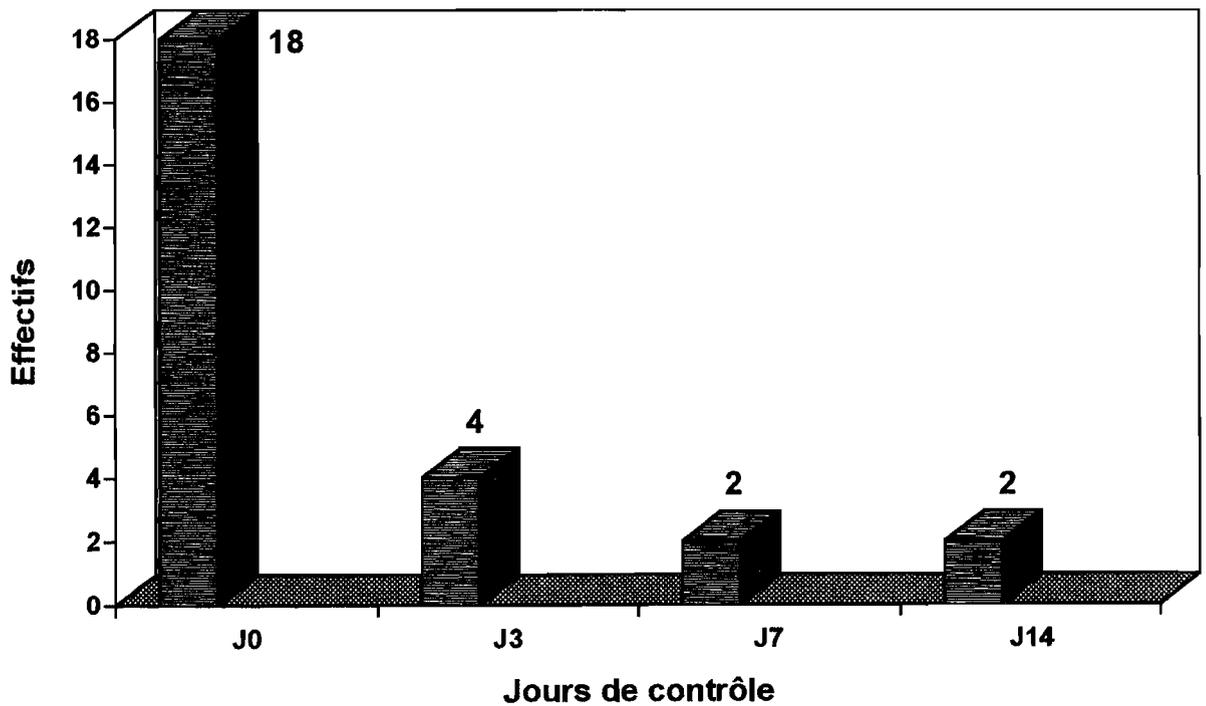


FIGURE 11 : Evolution de la parasitémie selon les jours de contrôle chez les sujets traités avec la chloroquine.

9.3.1.3 Types de réponse

(i) /Réponse parasitologique

Aucune résistance de type RIp n'a été observé. Deux sujets (11.1%) ont présenté une résistance de type RIIt. Deux autres sujets (11.1%) ont présenté une résistance de type RII. Aucune résistance de type RIII n'a été observée. Quatorze (77.7%) sujets ont présenté une réponse parasitologique de type sensible (Figure 12).

Au total, quatre cas (22.2%) de résistance parasitologique tous types confondus ont été enregistrés chez les sujets traités avec la chloroquine.

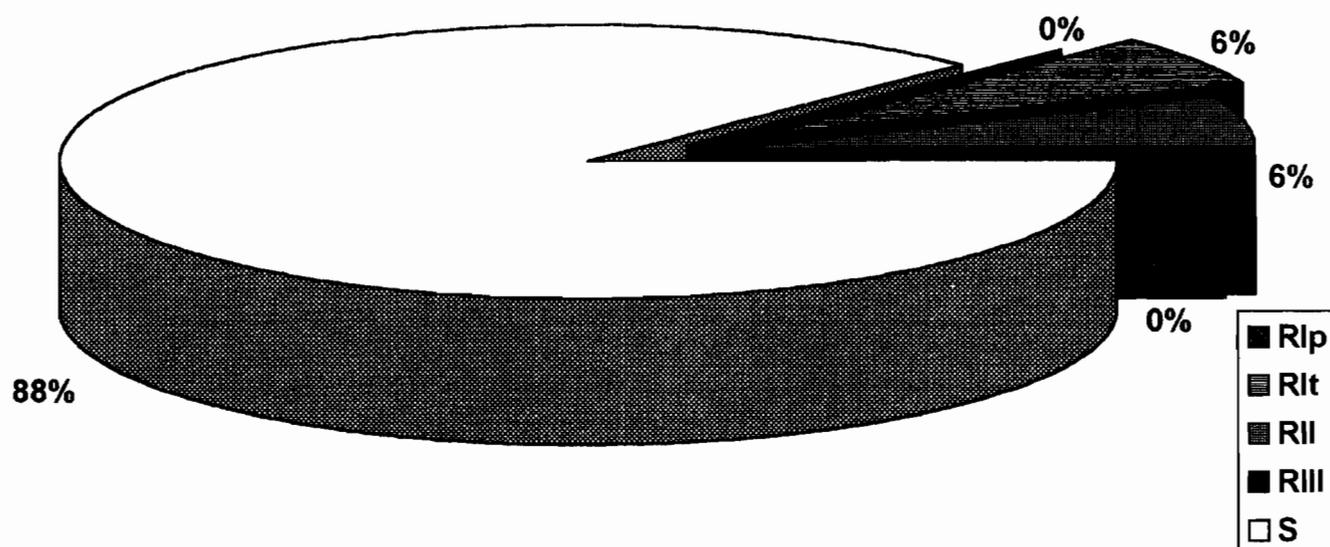


FIGURE 12 : Test *in vivo* à la chloroquine : réponse parasitologique.

(ii) /Réponse clinique

La réponse clinique au traitement a été jugé sur la présence ou non de la fièvre aux jours de contrôle.

Deux sujets (11.1%) ont présenté un échec thérapeutique précoce. Deux sujets (11.1%) ont présenté un échec thérapeutique tardif. Au total, 14 sujets (77.7%) ont répondu de façon satisfaisante au traitement (Figure 13).

Au plan clinique, quatre échecs thérapeutiques (22.2%) ont été au total observés.

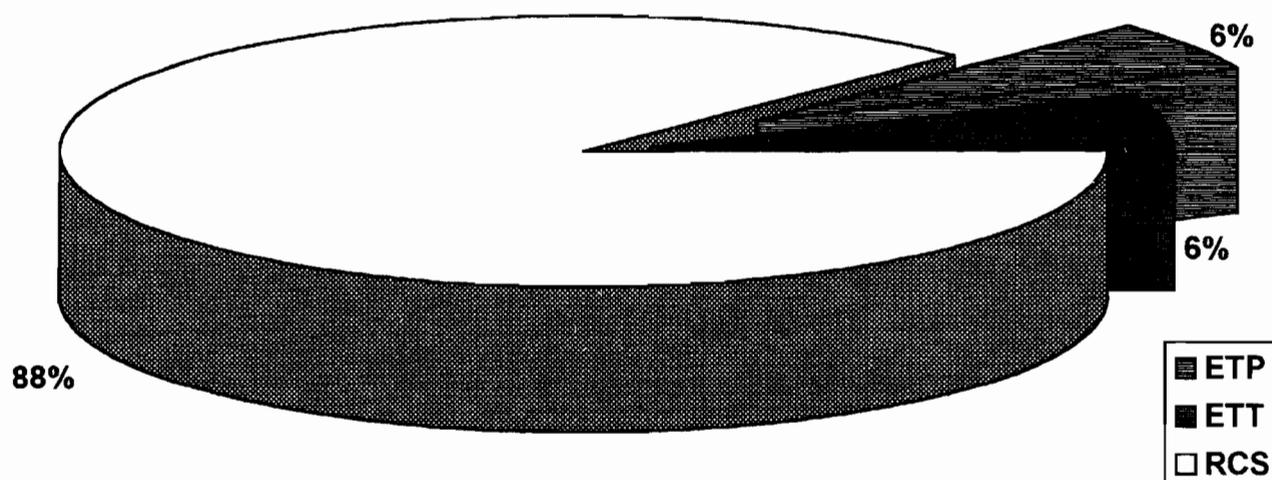


FIGURE 13 : Test *in vivo* à la chloroquine : réponse clinique

9.3.1.4 Caractéristiques des sujets porteurs de Plasmodium chloroquinorésistant

Selon le protocole OMS quatre sujets parmi les 18 traités avec la chloroquine, présentent une résistance parasitologique tandis que quatre autres présentent un échec thérapeutique. Deux de ces huit sujets présentent à la fois une résistance parasitologique et un échec thérapeutique.

(i) /Température des sujets présentant une résistance parasitologique.

Un cas (20%) de résistance parasitologique à la chloroquine a été observé chez les sujets ayant une température à J0 comprise entre 37°5 et 38°. Chez les sujets dont la température à J0 était comprise entre 38°1 et 38°5, 28.5% de résistance parasitologique ont été observées. Un sujet sur deux (50%) présentait une résistance parasitologique dans la tranche de température comprise entre 38°6 et 39° à J0. Chez les sujets dont la température à J0 était comprise entre 39°1 et 39°5, on n'a enregistré aucun cas de résistance parasitologique (Tableau XXIV). La différence entre ces taux n'est pas significative ($X^2=0.11$; $p=0.73$).

TABLEAU XXIV : Répartition des réponses parasitologiques selon la température à J0, chez les sujets traités avec la chloroquine.

TEMPERATURE	RESISTANTS	SENSIBLES	TOTAL
37°5 à 38°	1	4	5
38°1 à 38°5	2	5	7
38°6 à 39°	1	1	2
39°1 à 39°5	0	4	4
TOTAL	4	14	18

La réponse parasitologique au traitement n'est donc pas fonction de la température initiale.

(ii) /Température des sujets présentant un échec thérapeutique.

Les cas d'échec thérapeutique ont été électivement observés chez les sujets dont la température à J0 était modérée. Ainsi aucun sujet ayant présenté un échec thérapeutique n'avait une température axillaire à J0 comprise entre 37°5 et 38°. Chez les sujets dont la température à J0 était comprise entre 38°1 et 38°5, on a observé 28.5% d'échec thérapeutique. Les deux sujets dont la température à J0 était comprise entre 38°6 et 39° ont tous présenté un échec thérapeutique (Tableau XXV).

Cependant, la différence que l'on note entre ces valeurs n'est pas significative ($p=0.21$).

TABLEAU XXV : Répartition des réponses cliniques selon la température à J0, chez les sujets traités avec la chloroquine

TEMPERATURE	ECHECS	SUCCES	TOTAL
37°5-38°	0	5	5
38°1-38°5	2	5	7
38°6-39°	2	0	2
39°1-39°5	0	4	4
TOTAL	4	14	18

Ainsi donc la réponse clinique au traitement n'est pas non plus fonction de la température de départ.

(iii) /Densité parasitaire des sujets présentant une résistance parasitologique.

La résistance parasitologique est observée quelque soit la densité parasitaire à J0. Un sujet sur 4 (20%) ayant une densité parasitaire à J0 <10.000 GRP/ μ l présente une résistance parasitologique. Dans la tranche de parasitémie comprise entre 10.000 et 50.000 GRP/ μ l, on observe 22.2% de résistance parasitologique. 25% de résistance parasitologique sont observés dans la tranche de parasitémie comprise entre 50.000 et 100.000 GRP/ μ l (Tableau XXVI). Mais il n'y a pas de différence significative entre les taux observés (test de Yates corrigé : $X^2=0.31$; $p=0.57$).

TABLEAU XXVI : Répartition des réponses parasitologiques selon la parasitémie à J0 , chez les sujets traités avec la chloroquine.

PARASITEMIE	RESISTANTS	SENSIBLES	TOTAL
<10.000	1	3	4
10.000-50.000	2	7	9
50.000-100.000	1	4	5
TOTAL	4	14	18

La réponse parasitologique au traitement n'est pas liée à la parasitémie.

(iv) /Densité parasitaire des sujets présentant un échec thérapeutique.

La répartition des échecs thérapeutiques selon la densité parasitaire (Tableau XXVII) montre 20% d'échec chez les sujets ayant une parasitémie à J0 < 10.000 GRP/μl. Chez les sujets ayant une parasitémie comprise entre 10.000 et 50.000 GRP/μl, on observe 22.2% d'échec. Dans la tranche de parasitémie comprise entre 50.000 et 100.000 GRP/μl, 25% d'échec ont été enregistrés. La différence entre ces taux n'est pas significative (test de Yates corrigé : $p=0.57$).

TABLEAU XXVII : Répartition des réponses cliniques selon la parasitémie à J0, chez les sujets traités avec la chloroquine.

PARASITEMIE	ECHECS	SUCCES	TOTAL
<10.000	1	3	4
10.000-50.000	2	7	9
50.000-100.000	1	4	5
TOTAL	4	14	18

La réponse clinique au traitement ne dépend pas de la parasitémie.

9.3.1.5 Résultats du test *in vitro*

Selon le protocole OMS seulement deux sujets parmi ceux qui ont été traités avec la chloroquine ont eu un test *in vitro* interprétable. Parmi ces deux sujets, un était résistant à la chloroquine et l'autre y était sensible. Tous ces deux sujets étaient sensibles aux autres antipaludiques (Quinine, Méfloquine, Halofantrine).

9.3.2 Chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine

9.3.2.1 Evolution de la fièvre

Parmi les 15 sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine, 5 étaient restés fébriles à J1 (33.3%) et 4 à J2 (26.6%). Aucun sujet n'était fébrile à J3.

Un seul sujet est resté fébrile à J7 (6.6%); alors qu'on dénombrait un cas de fièvre à J14 (9%) (Figure 14).

Les deux jours suivant l'administration de la sulfadoxine-pyriméthamine sont marqués par la persistance de la fièvre chez environ 25% des sujets. La défervescence thermique est plus nette à partir de J3. La sulfadoxine-pyriméthamine a une action lente mais efficace et durable sur la fièvre.

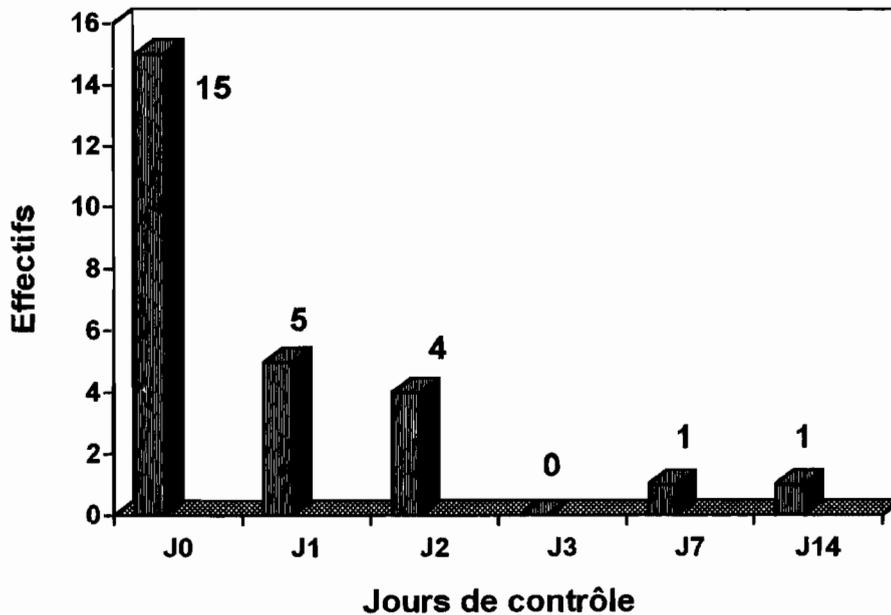


FIGURE 14 : Distribution des cas de fièvre selon le jour de contrôle , après traitement avec la sulfadoxine-pyriméthamine.

9.3.2.2 Evolution de parasitémie

La moyenne géométrique des parasitémies à l'entrée chez ces sujets était de 19.952 GRP/ μ l.

Aucune goutte épaisse de contrôle n'était positive à J3 et à J14. Une seule goutte épaisse était redevenue positive à J7 (2.7%).

9.3.2.3 Types de réponse

Aucun cas de résistance ni parasitologique ni clinique n'a été observé à la sulfadoxine-pyriméthamine.

9.3.2.4 Résultats du test *in vitro*

Quatre tests *in vitro* ont été interprétables dans ce groupe. Un cas de résistance à la chloroquine a été enregistré. Aucune résistance n'a été enregistrée à la quinine et à la méfloquine. Un cas de résistance a également été enregistré à l'halofantrine.

9.4. COMPARAISON DES RESULTATS SELON LES CRITERES OMS ET CRCP

9.4.1 Réponses cliniques

Les résultats obtenus sont comparables au plan clinique, selon les deux protocoles utilisés. Mais le protocole CRCP permet d'obtenir un échantillon nettement plus important. Ainsi sur 18 sujets traités avec la chloroquine dans le protocole OMS, 4 cas d'échec thérapeutique (22.2%) ont été observés. Alors que

selon le protocole CRCP, pour un échantillon de 59 sujets, ce sont 10 cas d'échec thérapeutique (17%) que l'on a enregistré (Tableau XXVIII).

**TABLEAU XXVIII : Comparaison des réponses cliniques
selon les deux protocoles.**

	ECHECS	SUCCES	TOTAL
OMS	4	14	18
CRCP	10	49	59

Il n'y a pas de différence significative entre les résultats obtenus selon les deux protocoles ($X^2=0.11$; $p=0.73$). On ne détecte pas plus de cas d'échec avec le protocole CRCP qu'avec le protocole OMS bien que l'échantillon soit plus grand!

9.4.2 Réponse parasitologique

Les taux de résistance parasitologique observés selon les deux protocoles sont sensiblement les mêmes. 22.2% des sujets sont résistants selon le protocole OMS pour un échantillon de 18 sujets. Selon le protocole CRCP on observe 23.7% de résistance pour un échantillon de 59 sujets (Tableau XXIX).

**TABLEAU XXIX : Comparaison des réponses parasitologiques
selon les deux protocoles.**

	RESISTANTS	SENSIBLES	TOTAL
OMS	4	14	18
CRCP	14	45	59

Il n'y a pas de différence significative entre les résultats obtenus selon les deux protocoles ($X^2=0.03$; $p=0.86$).

9.5 CONCORDANCE DE LA REPONSE *IN VIVO/IN VITRO*

9.5.1 Réponse clinique/réponse *in vitro*

Des cas de discordance ont été observés entre les résultats du test *in vitro* et les réponses cliniques. En effet, 4 sujets qui sont sensibles *in vitro*, ont présenté un ETP *in vivo*. A l'inverse, 10 sujets dont la réponse clinique a été jugée satisfaisante, se trouvent être résistants à la chloroquine *in vitro* (Tableau XXX).

TABLEAU XXX : Comparaison des réponses cliniques et *in vitro* chez les sujets traités avec la chloroquine

Réponse clinique	Réponse <i>in vitro</i>	
	résistants	sensibles
ET	1	4
RCS	10	23

9.5.2 Réponse parasitologique/réponse *in vitro*

Le tableau XXXI montre qu'il existe également des cas de discordance entre les réponses parasitologiques et les réponses *in vitro*. Quatre sujets sensibles *in vitro*, présentent une résistance parasitologique *in vivo*. Tandis que 9 sujets sensibles *in vivo*, sont résistants *in vitro*.

TABLEAU XXXI : Comparaison des réponses parasitologiques et *in vitro* chez les sujets traités avec la chloroquine

Réponse Parasitologique	Réponse <i>in vitro</i>	
	résistants	sensibles
résistants	2	4
sensibles	9	23

La résistance apparaît d'abord *in vitro* avant de s'exprimer *in vivo*. Ceci est dû à l'effet additionnel de l'immunité *in vivo*. Ainsi les sujets résistants *in vitro* et *in vivo*, sont «vraiment» résistants. Lorsque la résistance ne s'exprime que *in vivo*, il s'agit d'une fausse résistance *in vivo* due soit à une dose insuffisante, soit à une mauvaise absorption ou à une mauvaise métabolisation du médicament chez le sujet.

10.DISCUSSION

10.1 Méthodologie

Le protocole OMS ne prend pas en compte les sujets apyrétiques à J0. Or les résultats que nous avons obtenus montrent que la résistance n'est pas liée à la température à l'entrée. Ainsi des cas de résistance ont pu passer inaperçus parmi les sujets apyrétiques. Par conséquent l'inclusion à l'étude pourrait ne plus être conditionnée par la présence de la fièvre à J0; mais plutôt par celle des autres signes cliniques.

Des cas de résistance parasitologique et d'échec thérapeutique ont été observés chez les sujets d'âge supérieur à 5 ans. Bien que les cas de résistance parasitologique et d'échec thérapeutique soient plus fréquemment observés chez les enfants de moins de 5 ans, nos résultats n'ont pas trouvé de différence significative entre les cas de résistance parasitologique et d'échec thérapeutique selon l'âge. L'âge d'inclusion dans l'étude pourrait donc être ramené à 15 ans au lieu de 5 ans.

Que ce soit dans les cas de résistance parasitologique ou d'échec thérapeutique, nos résultats ont montré que la densité parasitaire initiale ne modifie pas de façon significative la réponse au traitement. Or dans les régions d'endémie palustre les infestations massives sont fréquentes. Il est donc important de vérifier si la chloroquine garde son efficacité même dans les fortes parasitémies. La limitation de la parasitémie initiale à 100.000 GRP/ μ l occulte cet aspect.

Par conséquent les critères d'inclusion que nous avons utilisés pourraient remplacer ceux de l'OMS, d'autant plus que nous n'avons pas observé de différence significative entre les résultats obtenus selon les deux méthodes.

De plus, la prise en compte de nos critères en permettant le recrutement d'un échantillon plus important, apprécierait davantage le niveau réel de la résistance.

10.2 La réponse clinique

L'efficacité clinique du traitement a été appréciée par la disparition des signes cliniques aux différents jours de contrôle, principalement la fièvre.

Les autres signes cliniques s'amendent rapidement sous l'effet du traitement, alors que la fièvre persiste jusqu'à la fin du test, mais dans de très faibles proportions; aussi bien dans le cas de la chloroquine que dans celui de la sulfadoxine-pyriméthamine. L'examen physique a permis de rattacher cette fièvre à d'autres affections (principalement respiratoires) dans 4 cas. Dans les autres cas, l'absence d'affection cliniquement décelable ne permet pas d'exclure formellement leur existence. Par ailleurs, le fait que la température soit souvent prise dès l'arrivée des patients pourrait aussi expliquer cela d'autant plus que la plupart des patients venaient aux contrôles à pied et sous un soleil parfois brûlant (mois d'octobre et de novembre surtout).

Toutefois, cette fièvre étant présente en l'absence de parasites dans le sang, dans le cas de la sulfadoxine-pyriméthamine, ne remet pas en cause l'efficacité thérapeutique de ce médicament (100% de succès clinique).

Cependant dans le cas de la chloroquine, la présence de parasites associée à cette fièvre, traduisant une proportion de 17% d'échec thérapeutique est en hausse par rapport à ceux trouvés par les études antérieures faites à Bobo (1,15, 34, 35, 36, 38, 40). Une étude similaire réalisée dans la même période dans un dispensaire périphérique de la ville de Bobo, a montré des taux plus bas (81).

Ainsi nos résultats montrent une tendance à la hausse du niveau de chimiorésistance à Bobo; mais reste très en deçà du seuil de 30% d'échec thérapeutique préconisé par l'OMS pour le changement de médicament dans le programme national (36).

Signalons toutefois que depuis son apparition dans notre pays, la chimiorésistance a évolué en dents de scie. Cette tendance reste donc à confirmer sur un échantillon plus important. Par ailleurs, cette différence de taux pourrait s'expliquer par la durée du test; le test de 7 jours était habituellement utilisé au lieu du test de 14 jours. Ainsi des cas d'échec tardif ont pu être considérés à tort comme des succès cliniques. Néanmoins ces résultats révèlent deux faits majeurs:

- la tendance à l'extension de la chloroquinorésistance bien que ce médicament garde toujours une bonne efficacité sur les souches de *Plasmodium falciparum*.

- la plus grande efficacité thérapeutique de la sulfadoxine-pyriméthamine faisant d'elle le médicament de relais en cas de chloroquinorésistance.

10.3 La réponse parasitologique

Les parasites persistent dans le sang à des taux moins importants que dans le cas de la fièvre. Ces taux sont nuls dans le cas de la sulfadoxine-pyriméthamine. L'amélioration parasitologique est donc plus rapide que la disparition de la température. En dehors du premier contrôle qui a lieu immédiatement à la fin du traitement, le pourcentage de sujets porteurs de parasites est inférieur à 20%.

Plus de la moitié des résistances observées à la chloroquine (60%) sont de type RI. La discordance entre la réponse *in vivo* et *in vitro* du cas de résistance de type RIII, ne permet pas de conclure à une véritable résistance RIII. Elle pourrait être due à une malabsorption ou à un mauvais métabolisme du médicament. En effet elle a été observée chez un enfant de 1 an chez qui l'administration du médicament a été rendue difficile par le refus d'avaler les comprimés.

En dehors de 1992 où un taux de résistance de 32% (tous de type RI) avait été observé à Bobo, le taux de 23% rapporté dans notre étude est supérieur à ceux observés ces dernières années (15).

Toutefois la dose administrée (25mg/kg), s'est révélée efficace aussi bien dans les cas de fortes parasitémies que dans les cas de faibles parasitémies. Cela montre que l'efficacité de la chloroquine à la dose de 25mg/kg n'est pas moindre dans les cas de paludisme non compliqué à *P. falciparum* avec une forte parasitémie.

La résistance à la chloroquine même si elle varie d'une année à l'autre (36), semble s'accroître sensiblement ces dernières années. Si cette tendance se confirmait, la chloroquine pourrait perdre sa place de choix dans le traitement du paludisme simple à Bobo.

Quant à la sulfadoxine-pyriméthamine, 14.2% et 3.2% de résistance ont été observés respectivement en 1991 et en 1993, à Bobo (1). Le taux de résistance était nul en 1992 et en 1994 (1). Dans notre étude, le taux de résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine est de 1.5%.

L'ensemble des résultats du test *in vivo* doit sonner l'alarme et susciter davantage d'intérêt pour la chimiorésistance à Bobo. En effet ces résultats confirment que:

-d'une part, la chloroquine, avec ses 83% de réponse clinique satisfaisante, peut être toujours considérée comme médicament de première intention dans le traitement du paludisme à Bobo; mais les taux de résistance parasitologique (23%) et clinique (17%), reflètent un niveau inquiétant de chimiorésistance en 1997 dans cette ville. Ces chiffres restent à être confirmés.

-d'autre part, la sulfadoxine-pyriméthamine conserve une efficacité clinique (100%) et parasitologique (98.5%), qui confirment sa place de médicament de deuxième ligne dans le traitement du paludisme simple.

10.4 L'épreuve de 14 jours

Les études antérieures sur la chimiorésistance effectuées à Bobo (1,15,34,35,36,38,40), ont été réalisées selon le schéma de 7 jours proposé par l'OMS. Cette première application du protocole de 14 jours, permet les observations suivantes:

-ce protocole a l'avantage de déceler les cas de résistance RIt et une partie des cas d'ETT, qui dans le protocole de 7 jours, sont considérés à tort comme des cas sensibles. 13.5% des patients présentaient une résistance de type RIt tandis que 8% (5/59) présentaient un ETT à J14. Ce qui accroît considérablement le taux global de résistance et pourrait expliquer ne serait-ce qu'en partie, la différence de taux observée par rapport aux autres années.

-mais l'épreuve de 14 jours présente comme inconvénient majeur, l'obligation pour les malades de revenir au contrôle à J14, alors que dans la plupart des cas, ils paraissent cliniquement guéris; ce qui a pour conséquence d'augmenter le nombre de perdus de vue. Ainsi, 18 malades ne sont pas revenus à J14, soit parce qu'ils ont été perdus de vue, soit parce qu'ils ont été exclus. Des cas de résistance ont pu se trouver parmi ces malades.

Par ailleurs, l'étude a été réalisée en période de transmission maximale; les cas de résistance RIt pourraient être dus à des réinfestations. Par conséquent, l'épreuve de 7 jours est la mieux indiquée dans notre contexte épidémiologique.

10.5 Les effets secondaires

Aucun effet secondaire n'a été observé avec la sulfadoxine-pyriméthamine. On peut dire donc qu'elle a une excellente tolérance.

Malgré les 5 cas de prurit (8.4%) observés chez les malades traités avec la chloroquine ce médicament conserve une bonne tolérance car d'autres effets secondaires tels que les vomissements n'ont pas été constatés.

10.6 La période d'étude

Notre étude s'est déroulée pendant la période de transmission maximale du paludisme à Bobo; ce qui a permis de recruter un nombre appréciable de malades en un temps record. Mais cette période a l'inconvénient d'accroître le nombre de perdus de vue, puisqu'elle correspond à la période des vacances scolaires, propice aux voyages. Beaucoup de sujets perdus de vue (4/9) avaient voyagé avant la fin du test. Douze nouveaux cas ont été enregistrés. Il n'y a pas eu de rechute au cours du test. On peut donc dire que la prise de la chloroquine ou de la sulfadoxine-pyriméthamine protège du paludisme pendant au moins les deux semaines que dure le test.

10.7 L'âge des patients

Les enfants inclus dans l'échantillon appartenaient à la tranche d'âge où l'immunité est en voie d'installation. Cette immunité augmente avec l'âge en zone d'endémie. Par ailleurs, les premiers cas de résistance s'observent d'abord chez les sujets non immuns (expatriés, voyageurs en provenance de zones non endémiques, enfants de moins de cinq ans en zones d'endémies). Nous n'avons pas trouvé de différence significative du taux de résistance selon les tranches d'âge. La taille de l'échantillon pourrait expliquer ce résultat inattendu.

En prenant strictement en compte les critères OMS on constate que 22.2% des sujets de moins de 5 ans présentent une résistance parasitologique. Mais l'absence de sujets d'âge supérieur ne permet pas de faire une comparaison d'où l'insuffisance de ce protocole.

10.8 Les tests urinaires

La prise d'antipaludiques avant J0, révélée par l'anamnèse et mieux par le test urinaire, ne constitue plus un critère d'exclusion au test *in vivo* (80). En effet dans notre contexte, il est difficile de réunir un échantillon représentatif d'enfants n'ayant aucune trace d'antipaludiques dans les urines; comme l'atteste les 50% des tests positifs et les 46% de sujets ayant pris de la chloroquine avant J0.

La méthode de Saker-Solomon a été utilisée pour le dosage des antipaludiques dans les urines. Les résultats obtenus à J0 pourraient remettre en cause la crédibilité de l'anamnèse. Par contre, la négativité du test à J7 chez 51.9% des sujets, est assez surprenant. Des erreurs techniques de manipulation ou d'interprétation (lecture visuelle), pourraient être imputées. Dans tous les cas, des études comparatives permettraient de juger de la fiabilité de ce test dont c'est la première utilisation à Bobo.

Sur 13 cas de résistance, 7 ont un test urinaire positif à J0 tandis qu'à J7, sur 14 cas de résistance, 12 ont un test urinaire positif.

Sur 10 cas d'échec clinique, 5 ont un test positif à J0, tandis qu'à J7 ce sont 7 patients sur 10 qui ont un test positif.

10.9 Le dosage de l'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine n'est pas un indicateur de la résistance aux médicaments (80); mais il permet d'apprécier l'effet du traitement. En effet, l'expérience montre que chez les enfants africains anémiés, le taux moyen d'hémoglobine s'améliore de 1.5 à 2g/dl dans les 14 jours qui suivent un traitement efficace (80).

Nos résultats ne confirment pas cette observation. Néanmoins on ne peut pas conclure que le traitement antipaludique n'améliore pas l'anémie, puisque dans nos milieux, celle-ci pourrait être due à d'autres causes telles que les parasitoses intestinales, d'où l'intérêt d'un examen parasitologique des selles au début du test.

10.10 Absence de test *in vitro* à la sulfadoxine-pyriméthamine.

La meilleure appréciation du niveau de sensibilité des souches locales de *P. falciparum* aux antipaludiques, est assurée par les tests *in vivo* couplés aux tests *in vitro*. En effet, la résistance se manifeste d'abord *in vitro* avant apparaître *in vivo*, (Guiguemdé et al. 1996) (37). Ainsi la réponse *in vitro* traduit le niveau réel de sensibilité de *P. falciparum* aux antimalariques.

La réalisation d'un test *in vitro* couplé au test *in vivo* à la sulfadoxine-pyriméthamine, nous aurait permis d'apprécier avec plus de précision, le niveau réel de chimiosensibilité de *P. falciparum* à cet antipaludique à Bobo en 1997.

10.11 Le test *in vitro*

Le test *in vitro* a l'avantage d'éliminer les biais liés à la malabsorption du médicament par le patient et à son degré d'immunité (37). Il apprécie le niveau réel de chimiosensibilité des souches locales de *P. falciparum* et est nécessaire à la détection précoce de la chimiorésistance. En effet, celle-ci se manifeste d'abord *in vitro*, avant de s'exprimer *in vivo* (37).

Seulement 29.6% des tests réalisés ont été interprétables. Ce taux de réussite paraît faible par rapport à celui trouvé par Aouba entre 1989 et 1991 (1), et Ouédraogo et al. (67) en 1995 et 1996.

Cet état de fait pourrait s'expliquer d'une part, par le grand nombre de sujets ayant des antipaludiques dans les urines (50%), ainsi que par le délai souvent mis avant la mise en culture des prélèvements; d'autre part, par des problèmes techniques avec l'étuve notamment des variations de la température et du gaz carbonique.

Le taux de résistance à la chloroquine (30%) est en progression par rapport à celui de ces dernières années: (19%) en 1995 et (20%) en 1996 (Ouedraogo et al.) (67); mais reste en deçà des valeurs trouvées par Aouba (39% en moyenne entre 1988 et 1991).

L'analyse des tests couplés *in vivo/in vitro* a montré une sensibilité *in vitro* et une résistance clinique ou parasitologique chez 4 et 5 sujets respectivement. L'hypothèse selon laquelle l'échec *in vivo* serait dû à une malabsorption de la chloroquine, pourrait expliquer cette situation. Louis (52) a évoqué un déficit enzymatique chez certains sujets avec impossibilité d'une utilisation efficace de la chloroquine.

A l'inverse, 6 sujets dont la réponse clinique a été satisfaisante, étaient résistants *in vitro*. Cette discordance est due à l'effet supplémentaire de l'immunité mise en jeu dans l'épreuve *in vivo*. Cela traduit une certaine efficacité de l'immunité même chez les enfants en zones urbaines où le taux des anticorps antipalustres est à un niveau moindre qu'en zone rurale: cette situation suggère la mise en jeu de l'immunité à médiation cellulaire (7).

Des cas de résistance n'ont pas été observés à la quinine ni à la méfloquine; mais plutôt des baisses de sensibilité dans 5% des cas. Si des cas de résistance *in vivo* ont déjà été observés à la méfloquine, il n'en est pas de même pour la quinine. La baisse de sensibilité à la quinine observée *in vitro* pourrait donc être considérée comme le signe avant-coureur de l'apparition prochaine d'une résistance *in vivo* à ce médicament. Si cette tendance venait à être confirmée par

des études *in vivo*, la place de la quinine dans le schéma national pourrait être remise en cause.

Les taux de résistance observés à la quinine et à la méfloquine sont différents de la moyenne trouvée entre 1988 et 1991 par Aouba (6% et 7.4%) respectivement pour la quinine et la méfloquine. Par contre ils se rapprochent des résultats rapportés par Ouédraogo en 1995: 2% et 1% respectivement pour la quinine et la méfloquine; et en 1996: 0% pour les deux médicaments.

La variabilité de la chimiorésistance d'une année à l'autre peut expliquer cette baisse apparente. Mais seule une surveillance régulièrement menée permettrait de préciser cette tendance.

La résistance à l'halofantrine n'a été observée à Bobo que ces dernières années: (1%) en 1995 et (9.6%) en 1996. Même si les taux de résistance restent encore à des proportions faibles, ils traduisent la réalité de la résistance à cette molécule et son extension briserait l'espoir qu'avait suscité ce médicament nouveau dans la prise en charge du paludisme.

Jusqu'en 1986, les études de chimiorésistance menées en Afrique de l'Ouest, n'avaient montré que des baisses de sensibilité et quelques cas de résistance *in vitro* (29,31). La résistance *in vivo* a été observée en décembre 1986 à Paris chez des touristes qui avaient séjourné à Cotonou au Bénin (6).

Guiguemdé (34) dans une mise au point sur la chimiorésistance du paludisme des sujets autochtones dans les pays de l'O.C.C.G.E. en 1990, a trouvé que tous ces pays étaient atteints par la chloroquinorésistance du *P. falciparum*, exceptée la Mauritanie, pays où d'ailleurs le paludisme est rare. Mais en moyenne, le taux de résistance se situe au dessous de 30%. Les résistances observées chez les autochtones sont essentiellement des résistances parasitologiques; que ce soit dans les enquêtes actives ou dans les enquêtes passives avec la chloroquine à la dose de 25mg/kg, les résistances cliniques sont rares.

A partir de 1991, les états membres de l'OCCGE se sont efforcés d'assurer une surveillance régulière de la chimiorésistance dans leur pays. Mais les résultats des enquêtes de surveillance de la chimiorésistance restent difficilement comparables d'une année à l'autre et d'un pays à l'autre, du fait de l'irrégularité de ces enquêtes et des types d'enquêtes utilisés, de l'expression des résultats et parfois des médicaments utilisés. Toutefois, on observe une évolution en «dents de scie» de la chimiorésistance dans ces pays, variant entre 12 et 20% pour la résistance *in vivo* et restant <50% pour la résistance *in vitro* (15).

Au Burkina Faso la première souche chloroquinorésistante *in vitro*, a été identifiée dans la région de Koudougou en 1982 et la deuxième dans la région de Ouagadougou en 1987 (1).

Le premier cas de résistance *in vivo* à la sulfadoxine-pyriméthamine notifié au Burkina Faso, a été observé en 1990 à Bobo (1) et le deuxième cas en 1991. Le taux de résistance pendant ces deux années était de 7%.

De 1988 à 1991, le taux moyen de résistance *in vivo* à la chloroquine à Bobo, était de 14%, avec des extrêmes allant de 6 à 22% (1). La résistance *in vitro* à la chloroquine pendant cette période était en moyenne de 69% avec des extrêmes allant de 17 à 65%. Celui de la quinine était de 6% contre 7.4% pour la méfloquine. Aucun cas de résistance à l'halofantrine n'a été rapporté pendant cette période.

Nos résultats, bien que difficilement comparables à ceux des études antérieures faites à Bobo, suggèrent un accroissement du taux de résistance dans cette zone.

En attendant que ces chiffres soient confirmés, la chloroquine garde sa place dans le schéma thérapeutique national.

11.CONCLUSION

La surveillance régulière de la chimiorésistance dans le paludisme, constitue un élément fondamental de la lutte contre cette maladie.

Notre analyse qui a porté sur la chimiosensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine à Bobo en 1997 a montré 25% de résistance parasitologique et 28.9% de résistance *in vitro* à la chloroquine.

45.9% des patients avaient débuté une prise de chloroquine avant le début du test. L'anamnèse a révélé que le traitement suivi avait été incorrecte dans (43.9%). Des cas de résistance ont été aussi bien observés chez les sujets ayant déjà pris de la chloroquine, que chez les sujets n'ayant rien pris avant le début du test.

Quant à la sulfadoxine-pyriméthamine, elle garde encore une grande efficacité avec seulement 1.5% de résistance *in vivo*; tandis que la résistance *in vitro* n'a pas été mesurée.

In vitro, 5% des sujets ont présenté une réponse intermédiaire à la quinine et à la méfloquine. Aucun cas de résistance n'a été observé à ces deux antipaludiques. Seulement 2.5% de résistance *in vitro* à l'halofantrine ont été enregistrés.

La chimiorésistance de *P. falciparum* à Bobo en 1997, a montré une tendance à la hausse. L'efficacité thérapeutique de la chloroquine à 25mg/kg, reste cependant bonne (83%). L'automédication est une pratique courante à Bobo. Mais elle ne respecte ni la posologie ni la durée recommandées. Une meilleure sensibilisation des populations sur l'emploi des antipaludiques, s'avère impérieuse en attendant que des études ultérieures précisent la tendance évolutive de la chimiorésistance à Bobo.

12.RECOMMANDATIONS

A l'issue de cette étude, nous recommandons:

1/ Le maintien et le respect strict du schéma thérapeutique du paludisme au Burkina Faso, selon lequel, la chloroquine ou l'amodiaquine sont utilisées en première intention dans le traitement de l'accès palustre simple ; puis la sulfadoxine-pyriméthamine en deuxième intention et la quinine en troisième intention.

2/ L'information de la population et du personnel de santé sur la situation de la chimiorésistance aux divers antipaludiques, notamment par une diffusion large des résultats de la présente étude.

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

- le bon usage des antipaludiques selon le schéma en vigueur dans notre pays;
- les conséquences du non respect de ce schéma.

4/ La poursuite de la surveillance de la chimiosensibilité de *P. falciparum* aux molécules étudiées, en incluant les tests *in vitro* à la sulfadoxine-pyriméthamine.

5/ L'adoption du protocole CRCP, comme schéma de la surveillance de la chimiorésistance dans notre pays.

6/ Un meilleur appui des autorités de l'O.C.C.G.E. et de l'OMS, aux activités du C.R.C.P./O.C.C.G.E.

13.REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **AOUBA A.E.** Analyse de la situation de la chimiorésistance du paludisme au Burkina Faso : conséquences thérapeutiques. Thèse Médecine N°11. FSS Université de Ouagadougou 1992.
2. **BASCO L.K, LE BRAS J.** *In vitro* activity of halofantrine and its relationship to other standard antimalarial drugs against African isolates and clones of *Plasmodium falciparum*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1992,47:521-527.
3. **BAUDON D, GUIGUEMDE T.R, OUEDRAOGO J.B.** Surveillance de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine en Afrique de l'Ouest : intérêt de l'utilisation de test *in vivo* à 5 et 10 mg/kg. Bull. Soc. Path. Exot. 1987,80:469-476.
4. **BAUDON D.** et al. Etude de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine par des tests *in vivo* et *in vitro* dans la région de Koudougou (Haute-Volta).Bull. Soc. Path. Exot. 1983,76:658-665.
5. **BOUREIMA H.S.** Synthèse des enquêtes et des tests de chimiosensibilité réalisés au Niger. Doc. Techn. 1991, Communication Atelier.
6. **BOURREE P, GARIN J.P, REY M., CHARMOT G, ROUE R, LE BRAS J.** Emergence épidémiologique du paludisme à *Plasmodium falciparum* chloroquinorésistant à Cotonou, Bénin. Bull. Epi. Heb. 1986,41,163.
7. **BRYSKIER A, LABRO M.T.** Paludisme et médicaments. Arnette 1988.

8. **CHARMOT G, RHODHAIN F.** La chimiorésistance chez *Plasmodium falciparum*. Analyse des facteurs d'apparition et d'extension. Med. Trop. 1982,42,3:417-426.
9. **CHARMOT G.** Les antipaludiques en 1987. Pub. Med. Afr. 1988,91,8:48-54.
10. **CHEVLI D.J, FITCH C.D.** The antimalarial drug mefloquine binds to membrane phospholipids. Antimicrob. Agents Chemother. 1982,21,4:581-586.
11. **CHIPPAUX J.P, MASSOUGBODJI A, AKOGBETO M, JOSSE R, ZOHOUN J, JADELER B.C.** Evolution de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à la méfloquine au Bénin entre 1980 et 1989. Bull. Soc. Path. 1990,83:320-329.
12. **CHOU A.C, CHEVLI R, FITCH C.D.** Ferriprotoporphyrin IX fulfills the criteria of identification as the chloroquine receptor of malaria parasites. Biochemistry 1980,19:1543-1549.
13. **COMLANVI E.C, JOSSE R, FOUNDOHOU J, HELYNCK B, AKOGBETO M.** Etude de la chloroquinorésistance au Nord Bénin (tests in vivo). Malaria/Paludisme et maladies infectieuses en Afrique 1995,2:24-25.
14. **COULAUD J.P.** Résistances en Afrique, aspects généraux. Publications Médicales Africaines 1988, 91bis, 19-24.

15. **COULIBALY S.O, LAMIZANA L, PENALI K.L et al.** La situation de la chimiorésistance du paludisme dans les états membres de l'OCCGE de 1991 à 1994. OCCGE inf. 1996,104:7-14.

16. **DESJARDIN R.E, CANFIELDS C.J, HAYNES J.P, CHNULAY J.D.** Quantitative assessment of antimalarial activity *in vitro* by a semi-automated microdilution technique. Antimicrob. Agents Chemother. 1979,16:710-8.

17. **DIVO A.A, GEARY T.G, JENSEN J.B.** Oxygen and time dependent effects of antibiotics and selected mitochondrial inhibitors on *Plasmodium falciparum* in culture. Antimicrob. Agents Chemother. 1985,27,1:21-27.

18. **DUPASQUIER I.** Le paludisme. Enf. Mil. Trop. 1989,178,10-45.

19. **EKANEM J O.** *Plasmodium falciparum* infection not responding to chloroquine in Nigeria. Trans. Roy. Soc. Med. Hyg. 1985,79,141.

20. **EKANEM O.J.** Treatment regimens for malaria as a function of level of chemoresistance in Africa. Malaria/Paludisme et maladies infectieuses en Afrique 1994,1:36-37.

21. **FITCH C.D.** Mode of action of antimalarial drugs. Malaria and the red cell. Ciba Foundation Symposium 94., London, Pitman Ed. 1984,222-232.

22. **FRANCIS J.L, BICKII J, LESCIEUX A, RINGWALD P.** Etude épidémiologique de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine dans le sud-Cameroun (1989-1994). Malaria/Paludisme et maladies infectieuses en Afrique 1995,2:4-6.

23. **GAYE O, BAH I.B, VICOTRIUS A, BENGA E, FAYE O.** Emergence du paludisme chloroquinorésistant à Dakar, Sénégal. Ann. Soc. Belge Med. Trop. 1990,70:33-37.
24. **GAYE O, FAYE O, BAH I.B, DIALLO S, DIOUF M et al.** Evolution de la chloroquinorésistance en zone urbaine. Résultats d'enquêtes menées à Dakar et Pikine. Ann. Soc. Belge Med. Trop. 1991,71:329-330.
25. **GBARY A.R, OUEDRAOGO J.B, GUIGUEMDE T.R.** Etude de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* au Niger (Niamey). Doc. Techn. OCCGE, 9, 172/87.
26. **GBARY A.R, GUIGUEMDE T.R, OUEDRAOGO J.B.** Emergence du paludisme chloroquinorésistant en Afrique de l'Ouest : cas de Sokodé (Togo). Trop. Med. Parasit. 1988,39:142-144.
27. **GBARY A.R, OUEDRAOGO J.B, GUIGUEMDE T.R.** Enquête sur la chimiosensibilité du paludisme et formation d'une équipe nationale en Mauritanie (Nouakchott et Boghe). Doc. Techn. OCCGE, 9, 330/88.
28. **GBARY A.R.** Les contraintes et les difficultés actuelles de la lutte contre le paludisme en Afrique sub-saharienne. Bull. liais. doc. OCEAC 1997,30,3:14.
29. **GUIGUEMDE T.R, DELORON P, BAUDON D, GBARY A.R, OUEDRAOGO J.B.** Etude *in vitro* de la pharmacosensibilité de *Plasmodium falciparum* au Burkina Faso par une méthode isotopique. Le Pharmacien d'Afrique 1986,13:5-10.

30. **GUIGUEMDE T.R, OUEDRAOGO J.B, GBARY A.R.** Enquête sur la chimiorésistance du paludisme et formation d'une équipe nationale aux tests de chimiosensibilité au Bénin (Cotonou). Doc. Techn. OCCGE., 1987, 9, 039.

31. **GUIGUEMDE T.R, LE BRAS J, BAUDON D, OUEDRAOGO J.B, GBARY A.R, DOUCHET C.** Baisse de sensibilité et résistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique de l'Ouest. Publications médicales africaines 1988, 91bis, 25-32.

32. **GUIGUEMDE T.R.** Evaluation de la chimiorésistance. in Paludisme AUPELF-UREF 1991, Edition Marketing/Ellipses.

33. **GUIGUEMDE T.R, GBARY A.R, BOUREIMA H.S, COMLANVI C.E, FAYE O, GAYIBOR A, LAMIZANA L, MAIGA A.S, NIANG S.D.** Atelier sur la chimiorésistance du paludisme dans les états de l'OCCGE. Rapport final. Doc. Techn. N° 9806/91.

34. **GUIGUEMDE T.R, GBARY A.R, OUEDRAOGO J.B, GAYIBOR A., LAMIZANA L, MAIGA A.S, BOUREIMA H.S, COMLANVI C.E, FAYE O,& NIANG S.D.** Point actuel sur la chimiorésistance du paludisme des sujets autochtones dans les états de l'OCCGE (Afrique de l'Ouest). Ann. Soc. Belge Med. Trop. 1991,71,3:199-207.

35. **GUIGUEMDE T.R, OUEDRAOGO J.B, COULIBALY S.O.** Rapport final du deuxième atelier sur la chimiorésistance du paludisme dans les états de l'OCCGE. Bobo-Dioulasso, 19-21 Avril 1993.

36. **GUIGUEMDE T.R, GBARY A.R, COULIBALY S.O.** Rapport final du troisième atelier sur la chimiorésistance du paludisme dans les états de l'OCCGE. Bobo-Dioulasso, 10-11 Juillet 1995.
37. **GUIGUEMDE T.R, GBARY A.R, COULIBALY S.O, OUEDRAOGO J.B.** Comment réaliser et interpréter les résultats d'une épreuve de chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* chez les sujets malades en zone tropicale. Cahier santé 1996,6:187-91.
38. **GUIGUEMDE T.R, LAMIZANA L, OUEDRAOGO J.B, COULIBALY S.O.** Rapport final du quatrième atelier sur la chimiorésistance du paludisme dans les états de l'OCCGE. Bobo-Dioulasso, 9-12 Juin 1997.
39. **JACKSON D.V, MARCARELLI P, SEGAL G.** Chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* malaria in west Africa. Morb. Mort. Weekly Rep. 1987,36,2:13-14.
40. **KABORE B.** Surveillance de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine à Ouagadougou en 1989-90. Thèse médecine N°6. ESSSA Université de Ouagadougou 1991.
41. **KEITA M.** Les mécanismes de la chimiorésistance du paludisme. Malaria/Paludisme et maladies infectieuses en Afrique 1994,1,32-34.
42. **KETIKU O.O.** Resistant falciparum malaria in Ibadan. Malaria/Paludisme et maladies infectieuses en Afrique 1995,3:21-22.

43. **KONE M, PENALI L.K, HOURDIER M, ASSOUMOU A, COULIBALY A.** Evaluation in vivo de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine à Abidjan. Bull. Soc. Path. Exo. 1990, 83 : 187-192.
44. **KROGSTAD D.J, SCHLESINGER P.H.** The basis of antimalarial action : non-weak base effects of chloroquine on acid vesicle pH. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1987,36,2:213-220.
45. **KWAKYE-BERKO F., MESHNICK S.R.** Binding of chloroquine to DNA. Mol. Biochem. Parasitol. 1989,35,51-56.
46. **LARIVIERE M.** Le paludisme Enf. Milieu Trop. 1989,178:5-9.
47. **LE BRAS J., DELORON P.** *In vitro* study of drug sensitivity of *Plasmodium falciparum* : evaluation of a new semi-microtest. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1983,32:447-53.
48. **LE BRAS J, ANDRIEN B, HATIN I, SAVEL J, COULAND J.P.** *Plasmodium falciparum* : interprétation du semi-microtest de chimiosensibilité *in vitro* par incorporation de 3-hypoxanthine. Path. Biol. 1984,32:463-6.
49. **LE BRAS J, HATIN I, BOURRE P, COCO-CIANCI O, GARIN J.P, REY M, CHARMOT G, ROUE R.** Chloroquine resistant falciparum malaria in Bénin. Lancet I (1986) 1044-1045.
50. **LE BRAS J, BASCO L.K.** Chimiorésistance des plasmodiums. in Paludisme.AUPELF-UREF 1991, Edition Marketing/Ellipses.

51. **LE BRAS J., BASCO L.K, CHARMOT G.** Les bases de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* et ses différents profils. Cahier santé 1993,3:293-301.
52. **LOUIS J.F.** Principes de surveillance de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques. Pub. Med. Afri. 1988,91,8:33-38.
53. **LOUIS F.J, RINGWALD P., LOUIS J.B, FARGIER J.J.** Quelle alternative à l'échec d'un traitement antipaludique. Bull. liais. doc. OCEAC 1994,27,1:31-36.
54. **MAIGA S.A.** Paludisme urbain : étude *in vivo* de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine par le traitement du paludisme aigu à la dose de 25 mg/kg à Bamako (Mali). Doc. Techn. 1991, Communication Atelier.
55. **MAKLER M.T, HINRICHS D.J.** Measurement of the lactate deshydrogenase : stage-specific lactate production in synchronized culture. Exp. Parasitol. 1993,54:391-6.
56. **MAMBA M.L.** Schémas thérapeutique du paludisme et chimiorésistance. Malaria/Paludisme et maladies infectieuses en Afrique 1994,1:38-44.
57. **MESHNICK S.R.** Chloroquine as intercalator : a hypothesis revived. Parasitology to day 1990,6,3:77-79.

58. **MOUNT D L, NAHEN B L, PATCHEN L C, & CHURCHILL F C.** Adaptations of the Saker-Solomons test : simple, reliable colorimetric field assays for chloroquine and its metabolites in urine. Bulletin of the World Health Organisation, 1989, 67, 3 : 296-300.
59. **NDIHOKUBWAYO H.** Sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine (FANSIDAR) au Burundi (Nyanza-lac). Malaria/Paludisme et maladies infectieuses en Afrique 1995,3:23-27.
60. **NGUYEN-DINH P.** Etudes sur la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique : données actuelles. Ann. Soc. Belge Méd. Trop. 1985,65:105-113.
61. **OUEDRAOGO J.B, GBARY A.R, GUIGUEMDE T.R.** Enquête sur la chimiosensibilité du paludisme et formation d'une équipe nationale aux tests de chimiosensibilité au Mali (Bamako). Doc. Techn. OCCGE. 9,180/87.
62. **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 (Ouagadougou). Doc. Techn. OCCGE. 9.173/87.
63. **OUEDRAOGO J.B, GUIGUEMDE T.R, GBARY A.R, BAUDON D.** Une méthode simplifiée de surveillance active de la chloroquinosensibilité de *Plasmodium falciparum* par les centres de santé périphériques. Med. Afr. Noire 1987,34:711-715.

64. **OUEDRAOGO J.B, GBARY A.R, GUIGUEMDE T.R.** Enquête sur la chimiosensibilité du paludisme et formation d'une équipe nationale au Sénégal (Thiès). Doc. Techn. OCCGE. 9,329/88.
65. **OUEDRAOGO J.B, GUIGUEMDE T.R, GBARY A.R.** Surveillance passive de la chimiosensibilité palustre à Bobo-Dioulasso. Med. Afr. Noire 1991,37:261-265.
66. **OUEDRAOGO J.B, LAMIZANA L, TOE A C R, KUMILIEN S, GBARY A R, GUIGUEMDE T R.** Emergence du paludisme chimiorésistant au Burkina Faso. Méd. Afr. Noire 1991,38,4:275-278.
67. **OUEDRAOGO J.B, DUTHEIL Y, TINTO H, TRAORE B, ZAMPA H, TALL F, COULIBALY S.O, GUIGUEMDE T.R.** *In vitro* sensitivity of *Plasmodium falciparum* to halofantrine compared with chloroquine, quinine and mefloquine in the region of Bobo-Dioulasso, Burkina Faso (west africa). Med. Trop. International Health 1998,3,4:in press.
68. **PAYNE D.** Aspects pratiques de l'utilisation des systèmes standards OMS d'épreuve *in vitro* (macro et microtest) pour la détermination de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine , la méfloquine , l'amodiaquine et la quinine. Who/Map. 1984,84,2:21
69. **PENALI L.K, KONE M, COULIBALY A, TRAORE B, LOHONE Y.M.O.** La chloroquinorésistance *in vivo* de *Plasmodium falciparum* chez le nourrisson et le jeune enfant dans l'agglomération d'Abidjan. Med. Afr. Noire 1990,37:9-12.

70. **SAME E A.** Typologie de la chimiorésistance du paludisme dans la région afro-tropicale. Bull. liais. doc. OCEAC 1997,30,3:41.
71. **SOKHNA C.S, MOLEZ J.F, NDIAYE P, SANE B, TRAPE J.F.** Test *in vivo* de chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine au Sénégal : évolution de la résistance et estimation de l'efficacité thérapeutique. Bull. Soc. Path. exot. 1997,90,2:83-89.
72. **SOMDA A.** Etude de la chloroquinosensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* dans trois zones bioclimatiques du Burkina Faso. Thèse médecine N°7. ESSSA Université de Ouagadougou 1986.
73. **TRAGER W., JENSEN J.B.** Human malaria parasites in continuous culture. Science 1976,193:673-675.
74. **TRAPE J.F, LEGROS F, NDIAYE P, KONATE L, BAH I.B,** et al. Chloroquinorésistant *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1989,83,761.
75. **TOUZE J.E, CHARMOT G.** Le paludisme à *Plasmodium falciparum* : situation actuelle et perspectives. Cahier santé 1993,3,4:217-219.
76. **VANDERJAGT D.L, HUNSRAKER L.A, CAMPOS N.M.** Comparison of protease from chloroquinosensitive and Chloroquinorésistant strains of *Plasmodium falciparum*. Biochem. Pharmacol. 1987,36,19:3285-3291.

77. **VAZ DINIS D.,SCHAPIRA A.** Etude comparative de la sulfadoxine-pyriméthamine et de l'Amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* chloroquinorésistant à Maputo, Mozambique. Bull. Soc. Path.exot. 1990,83;521-528.
78. **WARHURST D.C.** Antimalarial schizontocides : why a permease is necessary? Parasitology to day 1986,2,12:331-333.
79. **WHO.** Advance in malaria chemotherapy. Who technical Report Series, World Health Organization, Geneva,1984,711.
80. **WHO.** Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement de *Plasmodium falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée. OMS, Division de lutte contre les maladies tropicales. Genève. Division lutte intégrée contre la maladie, Bureau régional de l'Afrique, Brazzaville.
81. **ZABRE S.E.** Etude de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à l'amodiaquine en milieu urbain périphérique de Bobo-Dioulasso en 1997. Thèse Medecine, FSS, Université de Ouagadougou 1998 (en préparation).

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école 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 un salaire au dessus de mon travail.

Admis à 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 mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'aie 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 tous si j'y manque.

TITRE

ETUDE DE LA CHIMIOSENSIBILITE *IN VIVO/IN VITRO* DE *PLASMODIUM FALCIPARUM* A LA CHLOROQUINE ET A LA SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE EN MILIEU URBAIN DE BOBO-DIOULASSO EN 1997.

RESUME

Les antipaludiques représentent de nos jours la principale stratégie de lutte contre le paludisme, devant la difficulté d'appliquer d'autres mesures. C'est pourquoi il est primordial de mesurer constamment le niveau de sensibilité des souches locales de *P. falciparum* aux principaux antipaludiques utilisés dans les schémas nationaux, avant que la résistance n'atteigne des proportions importantes.

Cette étude initiée et réalisée par le CRCP du Centre Muraz, avait pour objectif d'évaluer la sensibilité *in vivo/in vitro* de *P. falciparum* à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine dans la ville de Bobo-Dioulasso en 1997.

Elle a concerné les enfants de 1 à 15 ans consultant pour accès palustre simple, ayant une infection monospécifique à *P. falciparum* avec une densité parasitaire supérieure ou égale à 2000 globules rouges parasités par microlitre de sang, et dont les parents ont donné leur consentement éclairé.

La chloroquine a été administrée à la dose de 25mg/kg répartie en 3 jours soit 10mg/kg les deux premiers jours et 5mg/kg le troisième jour. La sulfadoxine-pyriméthamine a été administrée à la dose unique de 25mg/kg de sulfadoxine. Après administration, les enfants ont été gardés en observation pendant 30 minutes à la recherche d'effets secondaires. Le suivi clinique et parasitologique a été effectué à J3, J7, et J14.

Un échantillon de 124 sujets a été retenu pour l'étude. Parmi eux, 59 ont été traités avec la chloroquine et 65 avec la sulfadoxine-pyriméthamine. Sur cet échantillon de départ, 106 sujets sont parvenus à J14.

Dans le groupe des enfants traités avec la chloroquine, il a été observé un cas de résistance de type RI précoce (1.6%), huit cas de résistance de type RI tardif (13.5%), quatre cas de résistance de type RII (6.7%) et un cas de résistance de type RIII (1.6%) ; soit un total de 23% de résistance parasitologique.

En ce qui concerne l'efficacité thérapeutique, cinq cas d'échec clinique précoce (8.5%) et cinq cas d'échec clinique tardif (8.5%) ont été observés ; ce qui correspond à 17% d'échec thérapeutique.

Un seul cas de résistance de type RI précoce a été observé chez les enfants traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine. Aucun cas d'échec thérapeutique n'a été observé à ce médicament. Les résultats obtenus aussi bien selon le protocole OMS que le protocole CRCP n'étaient pas significativement différents.

Ces résultats montrent que la chloroquine demeure l'antipaludique de première intention dans le traitement du paludisme simple à Bobo et que la sulfadoxine-pyriméthamine constitue l'alternative à la chloroquinorésistance.

MOTS CLES: Plasmodium falciparum - Chimiorésistance in vivo - Chloroquine - Sulfadoxine-pyriméthamine - Burkina Faso.