

\*\*\*\*\*  
DIRECTION DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR

\*\*\*\*\*  
UNIVERSITE DU MALI

\*\*\*\*\*  
FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE  
ET D'ODONTO STOMATOLOGIE  
( FMPOS)

REPUBLIQUE DU MALI  
-----  
UN PEUPLE-UN BUT-UNE FOI  
-----

THESE N° 301  
ANNEE 2001

**ETUDE DE L'EFFICACITE HEMATOLOGIQUE,  
CLINIQUE ET PARASITOLOGIQUE DE LA  
CHLOROQUINE ET DE LA SULFADOXINE -  
PYRIMETHAMINE DANS LE TRAITEMENT DE  
L'ACCES PALUSTRE SIMPLE DE L'ENFANT DANS  
LA REGION DE BOBO - DIOULASSO  
DE 1997 A 1999.**

**THESE :**

Présentée et soutenue publiquement le 06 - Avril - 2001  
Devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali

Par

**Pazagwendé Brice Evance ZOUNGRANA**  
Pour l'obtention du Grade de Docteur en Pharmacie  
( DIPLOME D'ETAT)

Directeurs de Thèse :  
**Pr. Robert T. GUIGUEMDE**

**Pr. Ogobara DOUMBO**

**JURY :**  
Président : **Pr Dapa A. DIALLO**  
Membres : **Dr A. S. MAIGA**  
**Dr Sira M. DIAKITE**  
**Dr Amagana DOLO**

**FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTOLOGIE**

**STOMATOLOGIE**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2000-2001**

**ADMINISTRATION**

**DOYEN : MOUSSA TRAORE – PROFESSEUR**

**1<sup>ER</sup> ASSESSEUR : AROUNA KEITA - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE**

**2<sup>ème</sup> ASSESSEUR : ALHOUSSEYNI AG MOHAMED - MAITRE DE CONFERENCES  
AGREGE**

**SECRETAIRE PRINCIPAL : YENIMEGUE ALBERT DEMBELE – MAITRE DE  
CONFERENCES AGREGE**

**AGENT COMPTABLE : YEHIHA HIMINE MAIGA - CONTROLEUR DU TRESOR**

**LES PROFESSEURS HONORAIRES**

Mr Aliou BA

Ophtalmologie

Mr Bocar SALL

Orthopédie Traumatologie-Secourisme

Mr Souleymane SANGARE

Pneumo-phtisiologie

Mr Yaya FOFANA

Hématologie

Mr Mamadou L. TRAORE

Chirurgie Générale

Mr Balla COULIBALY

Pédiatrie

Mr Mamadou DEMBELE

Chirurgie Générale

Mr Mamadou KOUMARE

Pharmacognosie

Mr Mohamed TOURE

Pédiatrie

Mr Ali Nouhoum DIALLO

Médecine interne

Mr Aly GUINDO

Gastro-Entérologie

## **LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE**

### *D.E.R CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES*

#### **1. PROFESSEURS**

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie, Chef de D.E.R
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie

#### **2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Général
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

#### **3. MAITRES DE CONFERENCES**

Mme SY Aïssata SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique

#### **4. MAITRES ASSISTANTS**

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique

#### **5. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE**

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Mamadou L. DIOMBA	Stomatologie
Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale

Mr Tiéman Coulibaly	Orthopédie Traumatologie
Mme TRAORE J. THOMAS	Ophtalmologie
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie&Chirurgie Générale
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mr Adama SANGARE	Orthopédie Traumatologie
Mr Yousseuf COULIBALY	Anesthésie Réanimation
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme Konipo Fanta TOGOLA	ORL
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophtalmologie
Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie Traumatologie
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale

### **D.E.R DE SCIENCES FONDAMENTALES**

#### **1. PROFESSEURS**

Mr Daouda DIALLO	Chimie générale & Minérale
Mr Bréhima KOUMARE	Bactériologie-Virologie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique
Mr Yéya T. TOURE	Biologie
Mr Amadou DIALLO	Biologie, <b>Chef D.E.R.</b>
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie Mycologie

#### **2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie
Mr Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie

### **3. MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Bakary M. CISSE	Biochimie
Mr Abdrahamane S. MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Mamadou KONE	Physiologie

### **4. MAITRES ASSISTANTS**

Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sékou F. M. TRAORE	Entomologie Médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie, Biologie Animale
Mr N'yenigou Simon KOITA	Chimie Organique
Mr Abdrahamane TOUNKARA	Biochimie
Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie – Virologie
Mr Benoît KOUMARE	Chimie Analytique
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Amagana DOLO	Parasitologie
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie

### **5. ASSISTANTS**

Mr Mounirou BABY	Hématologie
Mr Mahamadou A. THERA	Parasitologie

### **D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES**

#### **1. PROFESSEURS**

Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie , <b>Chef de D.E.R.</b>
Mr Moussa TRAORE	Neurologie

Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie

## **2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Moussa Y. MAIGA	Gasto-entérologie

## **3. MAITRES ASSISTANTS**

Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mr Mamady KANE	Radiologie

## **4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE**

Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mme Tatiana KEITA	Pédiatrie
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Diankiné KAYENTAO	Pneumo-Phtisiologie
Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mr Mamadou B. CISSE	Pédiatrie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie

Mr Adama D. KEITA

Radiologie

**5. ASSISTANT**

Mr Cheick Oumar GUINTO

Neurologie

**D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**1. PROFESSEURS**

Mr Boubacar Sidiki CISSE

Toxicologie

**2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mr Arouna KEITA

Matière Médicale

Mr Ousmane DOUMBIA

Pharmacie Chimique

**3. MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Boulkassoum HAIDARA

Législation

Mr Elimane MARIKO

Pharmacologie, **Chef de D.E.R.**

**4. MAITRES ASSISTANTS**

Mr Drissa DIALLO

Matières Médicales

Mr Alou KEITA

Galénique

Mr Ababacar I. MAIGA

Toxicologie

Mr Yaya KANE

Galénique

**D.E.R DE SANTE PUBLIQUE**

**1. PROFESSEUR**

Mr Sidi Yaya SIMAGA

Santé Publique, **Chef de D.E.R.**

**2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGE**

Mr Moussa A. MAIGA

Santé Publique

**ENSEIGNANTS EN MISSION**

Pr. A. E. YAPO

Pr. M. L. SOW

Pr. Doudou BA

Pr. M. BADIANE

Pr. Babacar FAYE

Pr. Eric PICHARD

Pr. Mounirou Cisse

Dr. G. FARNARIER

BIOCHIMIE

MED. LEGALE

BROMATOLOGIE

PHARMACIE CHIMIQUE

PHARMACODYNAMIE

PATHOLOGIE INFECTIEUSE

HYDROLOGIE

PHYSIOLOGIE

**DEDICACES**

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

... ***DIEU*** notre père, son ***Fils JESUS-CHRIST, L'ESPRIT*** qui habite en nous, ***MARIE*** notre mère. « Si le Seigneur ne bâtit pas la maison, c'est en vain que les ouvriers travaillent. »

***... Mon père Raymond et ma mère Marceline,***

Malgré les difficultés de tous ordres, vous m'avez toujours soutenu sans compter. Ce travail est le couronnement de vos efforts et de vos sacrifices. Puisse le Seigneur nous accorder de vous avoir encore longtemps auprès de nous pour que vous puissiez bénéficier de l'ombre de l'arbre que vous avez si chèrement entretenu.

***... Mon beau père Grégoire et ma belle mère Claire Michèle,***

Vous m'avez toujours rappelé le courage et la persévérance. J'ai toujours su compter sur votre soutien et vos bénédictions, je vous promets de ne jamais trahir cet espoir que vous avez placé en moi et pour lequel ce travail est le premier signe. Dieu vous bénisse.

***... Ma charmante épouse Ema Lydie,***

Je n'ai pas pu épuiser, ni ton courage, ni ta patience, ni ta foi ; j'espère que je n'y parviendrai jamais. Ce travail est d'abord le tien, puisse t-il nous unir encore davantage afin que notre foyer demeure toujours un exemple à l'image de la *Sainte Famille de Nazareth*. Tu resteras toujours ma princesse adorée, toute mon affection.

***... Ma fille Samantha Jennifer et mon fils Steve Jonathan,***

Il était écrit que vous m'accompagneriez pour entreprendre et achever ce travail. Je veux y voir le signe que nous formerons toujours une famille heureuse et que vous serez toujours fiers de moi. A cause de vous votre mère et moi ne faiblirons jamais, puissiez vous grandir dans la sagesse et l'Amour que nous vous donnerons toujours chaque jour plus intensément. Dieu vous bénisse.

***... Mes frères et sœurs Evariste, Jonas, Pacôme, Estèle, Edwige, Kevin, Inès,***

A force de courage et de persévérance, j'achève aujourd'hui ce travail; il est aussi le vôtre et si nous restons unis main dans la main, nous remporterons encore beaucoup de victoires. Merci pour votre soutien. Fraternellement ...

**... Mes beaux frères et belles soeurs: Kaleb, Irène, Erasme, Lamech, Zita, Dimitri, Rébecca, Néhémie,**

Pour m'avoir accepté et adopté comme votre aîné. Ce travail vient couronner votre soutien quotidien. Je ferai en sorte de ne jamais décevoir votre confiance. De tout cœur.....

**... Mes oncles et tantes,**

J'ai eu la chance de vous avoir très nombreux; toute ma reconnaissance pour vos soutiens divers et vos bénédictions sans cesse renouvelées.

**... Ma grand-mère maternelle Marguérite Marie,**

Plus qu'une grand-mère tu as été très tôt une mère pour moi en m'élevant et en guidant mes premiers pas vers l'école. Dieu tout-puissant t'accordera encore de nombreuses années parmi nous pour que tu bénéficies pleinement des fruits de ce travail.

**... Mes grand-parents disparus,**

Je sais que vous ne m'avez jamais abandonné, je vous porterai toujours avec fierté et honneur. Reposez en paix.

**... La mémoire de mon jeune frère, Géry Martial,**

Tu est parti très tôt en nous laissant de toujours croire en la vie. Ta mémoire m'a toujours accompagné et a marqué ce travail avec lequel je ferai toujours en sorte que tu sois toujours fier. Repose en paix.

**... Mes cousins et cousines,**

C'est aussi grâce à vous que ce travail a vu le jour, soyez en fiers.

**... Mes neveux et nièces : Mike, Davy, José, Flora,**

Puisse ce travail constituer toujours un exemple et une fierté pour vous.

**... Mon ami et frère Amadou Besong et son épouse,**

Pour toutes nos complicités et pour votre soutien sans faille.

*... Mes amies et soeurs: Annick, Rébecca, Valéry,*

Nous sommes restés unis autour du papier et de la craie pendant trois bonnes années. N'oublions pas notre promesse de toujours rendre gloire au Père Eternel pour notre amitié. Bonne carrière à toutes.

*... Niamien N'Deli Patricia "Copine", son mari Samer et leur fille,*

Je ne pouvais pas serrer la mine que tu étais déjà à trouver une solution. Crois-moi, je n'oublierai jamais. Puissez-vous vivre heureux dans l'Amour et le partage.

*... Mes collègues en particulier, Julien, Joël, Idrissa, Patrick,*

Pour avoir toujours su raviver la flamme de l'amitié qui nous unit.

*... Nadin Ange,*

Tu as été un modèle de courage pour moi, merci pour ta confiance. Je n'oublierai jamais.

# REMERCIEMENTS

***Je voudrais dire très sincèrement merci à :***

... ***Tout le Peuple malien***, pour l'accueil et toute la fraternité dont j'ai pu bénéficier durant tout mon séjour. A tous je dis " Allah Kii Sraa".

... ***Mme SACKO***, son époux et toute sa famille. Merci pour votre compréhension.

... ***tous mes promotionnaires*** de la FSS et de la FMPOS pour les moments passés ensemble. Bonne chance à tous.

... ***tous mes compatriotes étudiants à Bamako.***

... ***mon oncle Emmanuel et sa famille***, toute ma reconnaissance pour votre soutien.

... ***tout le personnel de l'Ambassade du Burkina*** au Mali de 1993 à maintenant.

... ***la famille DAKOUO à Korofina.***

... ***NANA M. Kattara et toute la famille DIALO***, je promets toujours que j'irai à Tombouctou.

... ***la famille ZONGO à Larlé***, "maman Ghandi", les frères et sœurs Dieudonné, Pascaline, René, Noëlie, Fidèle et leurs familles respectives. DIEU vous garde et vous accompagne dans toute vos entreprises.

... ***Tantie Solange G.*** à Bobo, je veillerai bien sur votre fille et vos petits enfants. Merci pour votre précieux soutien.

...***Abdou KABORE et sa famille.***

...***Tout le personnel du Centre Muraz de Bobo*** en particulier les Docteurs ***OUEDRAOGO J. B. , COULIBALY S. O. , TINTO H.*** et le personnel de la section parasitologie du CRCP. Pour votre soutien, vos encouragements et toute la compréhension dont j'ai bénéficiés pour ce travail.

*...Mes collègues du Centre Muraz, Désiré, Willy, Pascal, Ido, Ismaël, qu'est-ce que nous avons pu sacrifier comme souris! Heureusement que c'était pour la bonne cause. Merci de tout cœur pour votre amitié. Bonne carrière à tous.*

*...Docteur LAMIZANA au CNLP, pour son soutien.*

*...Madame KABORE à l'OCP/APOC Ouaga, pour sa disponibilité constante.*

*...Mon oncle Emmanuel COMPAORE à Bobo.*

*...Tout le personnel de la DGEP/Ouaga.*

*...Tout le personnel de la DCMP/Ouaga.*

*...Tous mes parents et beaux parents à Bobo particulièrement les Familles ZONGO et OUEDRAOGO.*

*...Tous ceux et toutes celles qui m'ont aidé et soutenu pour que ce travail voit le jour. A chaque chant du coq, sachez que c'est ZOUNGRANA qui vous redit toute sa reconnaissance.*

**A NOS MAITRES ET JUGES**

***A notre Maître et Président du Jury,***

**Monsieur le Professeur Dapa A. DIALLO**

*Professeur agrégé d'Hématologie*

*Chef du Service de Médecine A et B à l'hôpital du Point G*

*Chargé de cours à la FMPOS*

Cher Maître,

Malgré vos occupations multiples, vous avez accepté de présider le présent jury pour juger notre modeste travail. Nous avons eu la chance de bénéficier de votre enseignement et déjà nous avons été profondément marqué par votre modestie et vos grandes connaissances scientifiques. Nous avons pu retenir ceci, que l'humilité est vraiment le label des Grands Hommes. Acceptez ici nos sincères remerciements.

***A notre Maître et Directeur de Thèse***

**Monsieur le Médecin Colonel R.T. GUIGUEMDE**

*Professeur Titulaire de la Chaire de Parasitologie*

*Chef de la section parasitologie du Centre Muraz*

*Chargé de cours de parasitologie à l' UFR des Sciences de la Santé*

*Docteur Honoris Causa de l'Université de Bordeaux II*

Cher Maître,

Vous avez accepté de nous proposer ce travail et de le diriger avec rigueur et attention. Nous sommes un témoin de plus de vos grandes qualités d'Homme. Vous nous avez enseigné l'amour du travail dans la rigueur et la discipline, nous resterons toujours fidèle à cet enseignement.

Qu'il nous soit permis de vous témoigner ici notre reconnaissance, notre profond respect et toute notre gratitude.

***A notre Maître et Directeur de Thèse,***

**Monsieur le Professeur Ogobara DOUMBO**

*Professeur Titulaire de Parasitologie*

*Responsable du Cours d'Epidémiologie de l'OMS*

*Médecin Chef du DEAP*

*Chargé de Cours à la FMPOS*

Cher Maître,

Vous avez accepté avec beaucoup de compréhension de diriger notre travail. Vous avez forcé notre admiration par votre disponibilité et votre humilité. Nous n'avons pas bénéficié directement de votre enseignement, mais à l'occasion de cette thèse nous sommes allés à votre école et nous en sommes très fiers. Soyez rassuré chère maître que nous serons à la hauteur de ce privilège et acceptez ici l'expression de nos sincères remerciements.

***A notre Maître et Juge,***

**Le Docteur Abdrahamane S. MAIGA**

*Maître de Conférences*

*Chef du Laboratoire de Parasitologie de l'INRSP*

*Chargé de Cours à la FMPOS*

Cher Maître,

Vous avez contribué à notre formation et aujourd'hui, vous acceptez de juger notre travail. C'est pour nous un grand honneur de bénéficier une fois encore de votre bienveillance et très certainement de vos critiques très pertinentes et de votre rigueur constructive. Soyez assurés de notre profonde admiration et de notre profond respect.

***A notre Maître et Juge,***

**Docteur Sira Mama DIAKITE**

*Docteur en Médecine*

*Chef du PNL*

Cher Maître,

Votre présence dans notre jury nous assure un regard bien critique et nous donne à espérer un bon retentissement sur nos autorités décideurs à propos du fléau que constitue le paludisme jusqu'à présent. Merci pour votre disponibilité et acceptez chère Maître notre profonde Gratitude.

***A notre Maître et Juge,***

**Le Docteur Amagana DOLO**

*Maître Assistant de Parasitologie*

*Chercheur au DEAP*

Cher Maître,

Dès que nous vous avons contacté, vous avez accepté promptement de siéger dans notre jury. L'intérêt que vous avez tout de suite porté sur notre travail a été un gage d'assurance pour nous. Nous ne vous serons jamais assez reconnaissant pour cette disponibilité et nourrissons l'espoir de pouvoir toujours compter sur vous.

Nous voudrions vous dire simplement Merci de tout cœur.

## LEXIQUE DES ABREVIATIONS

**Cg2** : Candidat gène 2

**CQ** : Chloroquine

**C.R.C.P.** : Centre de Référence de la Chimiorésistance du Paludisme

**CSPS** : Centre de Santé et de Promotion Sociale

**DP** : Densité Parasitaire

**FMPOS** : Faculté de Médecine de Pharmacie et d' Odonto Stomatologie

**FSS** : Faculté des Sciences de la Santé

**GE** : Goutte Epaisse

**GRP/ $\mu$ l** : Globules Rouges Parasités par Microlitre

**J0, J3, ... J14** : Premier jour, Quatrième jour, ... Quinzième jour

**Mdr** : Multi-drug resistance

**Médic.** : Médicament

**MEG** : Médicament Essentiel Générique

**O.C.E.A.C.** : Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale

**O.C.C.G.E.** : Organisation de Coordination et de Coopération pour la lutte Contre les Grandes Endémies

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**SIDA** : Syndrome Immuno-Déficitaire Acquis

**SMI/PF** : Santé Maternelle et Infantile/Planification Familiale

**SP** : Sulfadoxine-pyriméthamine

# SOMMAIRE

<b>I</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....	03
<b>II</b>	<b>ENONCE DU PROBLEME</b> .....	06
<b>III</b>	<b>OBJECTIFS</b> .....	09
1	OBJECTIF GENERAL.....	10
2	OBJECTIFS SPECIFIQUES.....	10
<b>IV</b>	<b>RAPPELS SUR LE PALUDISME</b> .....	11
1	EPIDEMIOLOGIE.....	12
2	PHYSIOPATHOLOGIE.....	14
3	PALUDISME A P. FALCIPARUM.....	15
4	PALUDISME DE L'ENFANT.....	15
5	PALUDISME ET ANEMIE.....	16
6	DIAGNOSTIQUE BIOLOGIQUE.....	16
7	TRAITEMENT.....	19
<b>IV</b>	<b>LA CHIMIORESISTANCE DANS LE PALUDISME</b> .....	30
1	GENERALITES.....	31
2	DEFINITION DE LA CHIMIORESISTANCE.....	32
3	MECANISME D'ACTION DES ANTIPALUDIQUES.....	32
4	MECANISMES DE RESISTANCE DES PLASMODIUMS.....	35
5	LES POLYCHIMIORESISTANCES.....	36
6	FACTEURS D'APPARITION ET D'EXTENSION DES RESISTANCES.....	37
7	REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE LA CHIMIORESISTANCE.....	40
8	METHODE D'EVALUATION DE LA CHIMIORESISTANCE.....	44
<b>V</b>	<b>METHODOLOGIE</b> .....	48
1	CADRE DE L'ETUDE.....	49
2	PERIODE D'ETUDE.....	52
3	PROTOCOLE.....	52
4	ANALYSE DES RESULTATS.....	56
5	LIMITE ET BIAIS DE L'ETUDE.....	56
<b>VI</b>	<b>RESULTATS</b> .....	57
1	DONNEES GENERALES.....	58
2	RESULTATS SELON NOS CRITERES.....	64
3	RESULTATS SELON LES CRITERES OMS.....	94
4	COMPARAISON DES RESULTATS SELON LES 2 PROTOCOLES.....	122

<b>VI</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	125
1	COMPARAISON DES 2 PROTOCOLES D'ETUDES.....	126
2	DU SUIVI DE 14 JOURS.....	126
3	DE L'EFFICACITE CLINIQUE DES DEUX MEDICAMENTS.....	127
4	DE L'EFFECACITE PARASITOLOGIQUE DES 2 MEDICAMENTS....	128
5	DE L'EFFICACITE HEMATOLOGIQUE DES 2 MEDICAMENTS.....	131
6	DE LA PERIODE D'ETUDE.....	131
7	DE L'ABSENCE DE TEST IN VITRO.....	132
<b>VII</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	133
<b>VIII</b>	<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	135
<b>IX</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	137

# I. INTRODUCTION

Le paludisme (du latin *Palus* qui veut dire marais) est une érythrocytopathie parasitaire fébrile très répandue dans le monde. Avec 300 à 500 millions de cas cliniques et 1.5 à 2.7 millions de décès chaque année dans le monde selon l'OMS, le paludisme reste la maladie parasitaire à transmission vectorielle la plus importante en santé publique [98,100]. Bien que la répartition géographique de cette maladie couvre la majeure partie des zones intertropicales du globe, et que près de la moitié de la population mondiale vive en zone endémique, c'est en Afrique Tropicale que sont concentrés plus de 95% de la mortalité et de la morbidité attribuables à cette affection. Le paludisme y infecte chaque année la quasi-totalité des populations rurales et la majorité des populations urbaines. La maladie est responsable d'environ 20% des consultations dans les formations sanitaires, tant chez les enfants que les adultes. Un décès d'enfant sur cinq lui est attribuable.

Dégager des ressources nouvelles pour la recherche et la lutte contre le paludisme, renforcer les collaborations sur ce thème en Afrique et redéfinir les stratégies curatives et préventives, sont actuellement l'objet d'une série d'initiatives internationales sans précédent depuis l'abandon du programme mondial d'éradication du paludisme au début des années 1960 [118]:

- la Conférence Africaine du Paludisme de Dakar [23] tenue en janvier 1997 et destinée à «remettre le paludisme sur l'agenda scientifique, médiatique et politique mondial» [26],

- la mise en place de la *Multilateral Initiative on Malaria* (MIM) en juillet 1997 comme prolongement de l'Appel de Dakar [3,25],

- la création de l'initiative *Confronting the Challenges of Antimalarial Drug Resistance in Africa* en Avril 1998 [29], puis l'annonce le mois suivant par le nouveau directeur général de l'OMS de la campagne *Roll Back Malaria* (faire reculer le paludisme) d'une durée de 50 ans sur financement de la Banque Mondiale [4,92].

Toutes ces initiatives traduisent à la fois la prise de conscience internationale de la gravité croissante du paludisme [88,125], mais aussi l'ampleur du dégât causé par cette maladie dans le contexte du sous-développement de l'Afrique et de la généralisation de niveau élevé de chimiorésistance pour la plupart des antipaludiques connus [124]. A un autre niveau, la mise en place du réseau *African Malaria Vaccine Testing Network* (AMVTN) est une illustration de la volonté des équipes africaines de se préparer pour évaluer les vaccins antipaludiques et de participer activement, de façon majeure, à leur essai et à leurs développements.

L'agent pathogène du paludisme est le plasmodium découvert en 1880 par Laveran. En 1897, soit 17 ans plus tard, Ross découvre le rôle des moustiques anophèles femelles dans la transmission de la maladie c'est-à-dire l'inoculation du plasmodium à l'homme sain. Il existe 4 types de plasmodies habituellement responsables du paludisme chez l'homme : *P. falciparum* , *P. vivax* , *P. malariae* , *P. ovale*.

Parmi ces hématozoaires *P. falciparum* est le plus souvent rencontré et est responsable des formes graves du paludisme. Il est présent dans 90% des examens de sang positifs en Afrique et dans 50% en Asie et Amérique latine[123]. Il a une longévité de 2 à 6 mois pouvant aller à 1 an ; c'est le seul qui conduit à la forme la plus redoutable du paludisme (l'accès pernicieux ou neuro-paludisme presque toujours mortel) et à la résistance vis à vis de la plupart des antipaludiques.

Le CRCP/OCCGE /Centre Muraz au Burkina Faso organise et coordonne la surveillance régulière de la chimiorésistance dans les différents pays membres en Afrique de l'Ouest. Notre présente étude vise à évaluer le niveau d'efficacité thérapeutique de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine sur le *Plasmodium falciparum*, dans la région de Bobo-Dioulasso, et l'impact de ces traitements sur l'anémie.

## **II. ENONCE DU PROBLEME**

En ce début du troisième millénaire, le slogan qui fait bonne figure dans le monde entier est : « le sida tue ». Il est de plus en plus difficile de convaincre le commun des mortels que le paludisme reste encore la maladie la plus meurtrière dans le monde [100]. Résolument le sida est aujourd'hui l'arbre qui cache la forêt. Plus que jamais cependant, le paludisme requiert une attention particulière. Selon BAUDON et al. le paludisme reste la plus grande endémie parasitaire en Afrique sub-saharienne pour ce début de millénaire [16].

La chimiorésistance du paludisme détectée depuis 1975 en Afrique de l'Est, avait épargné l'Ouest jusqu'en 1986, année à laquelle un foyer de résistance avait été signalé par BOURREE et coll. à Cotonou [18] et confirmé par GUIGUEMDE et coll. [62]. Initialement, on a découvert une résistance de *P. falciparum* à la chloroquine. Depuis, la résistance n'a cessé de s'étendre et a gagné les autres molécules antipaludiques [20,113,115,121].

Au Burkina Faso, le premier cas de chloroquinorésistance a été découvert *in vitro* en 1982 [10], alors que la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine était découverte en 1990 à Bobo-Dioulasso [5]. De nombreuses études ont été menées depuis 1983 [8,9,10,12,13,67] et ont permis une surveillance régulière de la chloroquinorésistance tout en confirmant la chloroquine comme antipaludique de première intention. Quant à la sulfadoxine-pyriméthamine, elle garde sa place de médicament de deuxième intention, même si peu d'études ont été menées pour suivre son efficacité. Il n'est pas rare, de nos jours, de voir des populations pratiquant l'automédication utiliser la sulfadoxine-pyriméthamine en première intention, à cause de sa facilité d'administration. Il est pourtant reconnu le rôle prépondérant de la pression médicamenteuse dans l'intensification de la résistance à cet antipaludique [52].

La chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine sont généralement des médicaments d'accès facile. L'apparition des résistances a entraîné une révision des schémas traditionnels de prise en charge des cas de paludisme [95]. Il est nécessaire de mesurer régulièrement 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.

D'autre part, dans les régions de forte endémicité palustre, le paludisme est la première cause d'anémies parasitaires [86]. L'anémie est une conséquence inévitable du paludisme, particulièrement chez les enfants [71,89]. En principe, l'anémie due au paludisme répond bien au traitement antipaludique, sauf dans les cas d'anémies sévères, sur un terrain déficitaire ; alors, la transfusion sanguine est une mesure d'urgence. Dans les

pays où cela est possible en toute sécurité, une transfusion doit être envisagée quand l'hématocrite tombe au dessous de 20% [130]. Et en général un hématocrite inférieur à 15% chez un enfant normalement hydraté est une indication pour une transfusion, mais le contexte clinique global doit être pris en considération. Cependant le danger d'une transfusion de sang contaminé par le VIH, devrait inciter à restreindre cette pratique dans les zones où le virus du sida est fréquent, et où les moyens de le détecter ne sont pas sûrs. Il conviendrait donc de mesurer l'efficacité hématologique des antipaludiques courants.

La présente étude que nous avons menée avec le CRCP/Centre Muraz voudrait s'inscrire dans ce cadre : nous nous proposons de faire le point sur le niveau d'évolution de la chimiorésistance de *P. falciparum*, et d'évaluer l'efficacité de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine, dans la correction de l'anémie due au paludisme chez les enfants de 0 à 15 ans, dans la région de Bobo-Dioulasso.

### **III. OBJECTIFS**

## 1. OBJECTIF GENERAL

=> Evaluer la sensibilité *in vivo* de *P. falciparum* à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine dans la région de Bobo-Dioulasso de 1997 à 1999.

## 2. OBJECTIFS SPECIFIQUES

⇒ Déterminer la sensibilité *in vivo* de *P. falciparum* à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine par le test d'efficacité thérapeutique de 14 jours chez des enfants de 0 à 15 ans ayant fréquenté les CSPS d'Accart-ville, de Bama, de Léna et de Toussiana, de 1997 à 1999.

⇒ Déterminer l'efficacité hématologique de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine chez ces enfants.

⇒ Comparer les résultats des tests *in vivo* selon les protocoles du CRCP et de l'OMS.

### **III. RAPPELS SUR LE PALUDISME**

## 1. EPIDEMIOLOGIE

### 1.1. Les agents pathogènes : les quatre plasmodies humaines

Les quatre espèces plasmodiales parasites de l'homme sont : *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* et *P. malariae*. Ce sont des protozoaires intracellulaires dont la multiplication est asexuée ( ou schizogonique ) chez l'homme, et sexuée ( ou sporogonique ) chez le moustique vecteur, l'anophèle femelle.

#### - *P. falciparum*

C'est l'espèce la plus redoutable, celle qui tue; c'est aussi la plus largement répandue, mais dans les régions chaudes seulement, car son développement chez le moustique exige une température supérieure à 18° C. Sa longévité ne dépasse habituellement pas deux mois, mais peut atteindre six mois et même un an.

*P. falciparum* parasite toutes les hématies quel qu'en soit l'âge, de telle sorte que plus de 10 % des globules rouges peuvent être parasités.

#### - *P. vivax*

Il est largement répandu mais moins intensément que *P. falciparum* et parasite surtout les hématies jeunes ( réticulocytes ); la parasitémie dépasse rarement 2% des globules rouges.

#### - *P. ovale*

Il est très proche de *P. vivax* avec lequel il a longtemps été confondu, il le remplace là où cette espèce n'existe pas ( Afrique Noire ); sa longévité est importante.

*P. ovale* parasite les hématies jeunes, le polyparasitisme est possible mais très rare.

#### - *P. malariae*

Sa distribution géographique est clairsemée, il parasite les hématies vieilles ( 1 à 2% ).

### 1.2. Le vecteur : l'anophèle femelle

Les femelles de certaines espèces d'anophèles chez qui s'effectue le cycle sexué des plasmodies, assurent seules la transmission du paludisme d'homme à homme par leur piqûre; c'est dire l'importance de leur connaissance et de leur destruction.

Ce sont des moustiques culicidés de la sous famille des anophelinés. Les anophèles femelles se reconnaissent à leur position de repos par rapport au support sur lequel elles sont posées et à leurs appendices céphaliques : palpes ( aussi longs que la trompe ) et trompe faite de différentes pièces buccales permettant de perforer la peau et d'aspirer le sang des mammifères. La plupart des anophèles ne s'éloignent guère de leur lieu de

naissance; parfois ils se laissent entraîner par les vents ou transporter à grande distance en automobile, en bateau ou en avion.

### 1.3. Répartition géographique

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de pauvreté du globe. Il est surtout redoutable en zone tropicale où existe *P. falciparum*, agent du paludisme grave.

#### - En Europe

Le paludisme a été éradiqué en Europe et a disparu des anciens foyers des Flandres de Sologne, de Vendée, de Camargue, des Marais Pontins italiens, d'Espagne, de Bulgarie de Grèce. En France le paludisme d'importation est en pleine augmentation.

#### - En Afrique

La malaria est rare en Afrique du nord où l'on rencontre les espèces *P. vivax* et *P. malariae*. Elle est largement répandue en Afrique intertropicale où coexistent *P. falciparum* et *P. malariae* et pour une moindre part *P. ovale*. Il en est de même à Madagascar, où une véritable épidémie meurtrière a sévi en 1987 - 1988. A la Réunion, l'endémie paraît éteinte ; mais elle s'est récemment établie de nouveau à l'île Maurice ( 1979 ).

#### - En Asie

Ici comme en Afrique, le paludisme sévit intensément : Asie mineure ( épidémie à *P. vivax* en Turquie à partir de 1976 ), Péninsule indienne, Birmanie, Chine, Thaïlande, Vietnam où *P. falciparum* et *P. vivax* dominent.

#### - En Amérique

L'Amérique du nord est indemne de paludisme qui existe par contre en Amérique Centrale, en Amérique du Sud où il est en progression particulièrement au Brésil, dans les Guyanes et dans une île des Caraïbes ( Haïti ); il est absent des Antilles françaises.

#### - En Océanie

Certaines îles sont atteintes : Nouvelle-Guinée, Iles Salomon, Vanuatu; d'autres au contraire sont totalement épargnées : Tahiti, Nouvelle Calédonie, Ile Loyauté. Les foyers du Nord-Est de l'Australie ont disparu.

## 2. PHYSIOPATHOLOGIE

D'une façon paradoxale, la physiopathologie du paludisme est très mal connue, bien que cette affection atteigne plusieurs dizaines de millions de malades, et que notamment grâce aux cultures *in vitro*, des modèles expérimentaux largement améliorés sont disponibles. La symptomatologie dépend de plusieurs facteurs liés soit au malade ( niveau d'immunité acquise en particulier ) soit surtout au parasite ( espèce plasmodiale, intensité de l'infestation, mode d'inoculation, phase de développement parasitaire ). Pour toutes les espèces plasmodiales, le cycle exo-érythrocytaire hépatique est strictement asymptomatique, et les seules manifestations cliniques s'observent au cours de la multiplication endo-érythrocytaire.

### 2.1. Accès palustre simple

**La fièvre** : le facteur déclenchant est la libération, au moment de l'éclatement des hématies parasites, de pigment malarique ( hémozoïne ) qui se comporte comme une véritable substance pyrogène agissant sur les centres bulbaires de la thermorégulation. Au niveau de chaque hématie parasitée, la quantité d'hémozoïne libérée est évidemment négligeable ; mais lorsque la parasitémie atteint un certain seuil, le nombre d'hématies parasitées qui éclatent en libérant du pigment pyrogène est suffisant pour entraîner des crises fébriles.

**L'anémie** : elle résulte pour une part de facteur mécanique (éclatement des hématies parasitées ) et aussi d'autres mécanismes :

- fixation sur les membranes érythrocytaires d'antigènes plasmodiaux solubles responsables d'immuno-hémolyses sous l'action des anticorps correspondants ou d'autres anticorps;
- action de facteur plasmatique libéré par les plasmodiums, et fragilisant les parois érythrocytaires;
- activité opsonisante d'autres produits du métabolisme parasitaire favorisant la phagocytose des hématies par les cellules monocytaires.

**La thrombopénie** ; elle est due à une séquestration des plaquettes ; des antigènes plasmodiaux solubles induiraient la fixation d'immunoglobulines G antiplaquettaires.

**L'hépatomégalie** et surtout **la splénomégalie**, sont la conséquence de l'hyperactivité du système monocyte-macrophage chargé de débarrasser l'organisme aussi bien du pigment malarique que des débris érythrocytaires.

## 2.2. Neuropaludisme

Il ne fait pas l'objet de notre étude. Cependant, il s'observe chez les sujets non immuns (jeunes enfants, expatriés, sujets vivant en zone hypo-endémique, etc.). Par ailleurs, une seule des quatre espèces plamodiales, *P. falciparum*, peut provoquer le neuropaludisme.

## 3. PALUDISME A *P. FALCIPARUM*

L'aptitude de *P. falciparum* à déterminer des parasitémies élevées et à encombrer la circulation sanguine dans les capillaires viscéraux confère au paludisme dû à cette espèce, une gravité particulière : il est le seul à pouvoir être la cause directe de la mort par accès pernicieux. En revanche, sa longévité ne dépassant habituellement pas deux mois, il n'existe pas de véritable rechute, seulement des recrudescences en cas de traitements insuffisants. Mais en zone d'endémie, les réinfections sont fréquentes.

*P. falciparum* est responsable:

- d'accès "simples" de primo-invasion ou de réinvasion
- d'accès pernicieux et accès graves ou compliqués
- de fièvres bilieuses hémoglobinuriques

## 4. PALUDISME DE L'ENFANT

Le paludisme est l'une des causes de morbidité et de mortalité à cet âge. A la naissance, bien que le parasite soit décelé dans 20 à 30% des sangs du cordon ombilical d'enfants nés de mères infectées, le paludisme congénital "maladie" est exceptionnel (moins de 3 pour 1000 en zone d'hyperendémie).

En zone d'endémie, les accès sont rares chez l'enfant de moins de trois mois, protégés par les anticorps maternels, mais ensuite, ils sont fréquents jusqu'à l'adolescence où les survivants sont prémunis.

Les signes de début sont trompeurs et l'évolution vers la pernicosité, toujours à craindre. Le diagnostique et le traitement sont des urgences.

Le diagnostic du paludisme est souvent difficile chez l'enfant; c'est pourquoi il faut se méfier devant tout syndrome fébrile et savoir que c'est une cause importante de "gastro-entérites infantiles," et l'étiologie principale des convulsions fébriles en Afrique Noire.

Le traitement curatif peut être assuré par la quinine toujours active, et l'apport récent de nouvelles molécules. Par contre, l'apparition récente de souches résistantes à la chloroquine complique les schémas à visée prophylactique. Le traitement présomptif rapide des accès en zone d'endémie est une méthode actuellement prônée en attendant la mise en place d'un vaccin.

## **5. PALUDISME ET ANEMIE**

L'anémie est une conséquence inévitable dans l'infection palustre surtout chez les enfants [71,89]. L'anémie se développe rapidement dans les cas de paludisme grave et d'une manière générale, plus l'infection est sévère, plus on note une baisse importante et rapide du taux d'hématocrite.

Chez l'enfant, et occasionnellement chez la femme enceinte, le paludisme grave peut se présenter avec une anémie sévère associée à une parasitémie élevée (>100 000GRP/mm<sup>3</sup>).

Dans les régions endémiques, la présence de l'anémie sévère est le signe le plus important du paludisme grave, et se rencontre surtout chez les enfants de moins de 3 ans.

Dans la mortalité infantile due au paludisme, on retrouve très souvent un taux d'hématocrite inférieur à 13% (4g/dl d'hémoglobine).

Les mécanismes de l'anémie sont multifactoriaux et complexes, associant l'hémolyse et des réponses inappropriées de l'hématopoïèse [122,131]. Plusieurs auteurs ont décrit des anomalies de l'érythropoïèse dans la moelle osseuse [1,75,112,137].

Les cytokines, particulièrement les TNF, sont connues pour réduire l'érythropoïèse [120] et pour favoriser la phagocytose des hématies dans le paludisme murin [41].

## **6. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE**

### **6.1. Diagnostic présomptif : l'hémogramme**

#### **6.1.1. L'anémie hémolytique**

L'hémolyse est présente dans tous les cas de paludisme. Non seulement les globules rouges parasités sont voués à la destruction, mais aussi de nombreux érythrocytes sains, recouverts de fractions antigéniques solubles en circulation dans le plasma, sont reconnus comme "corps étrangers" par les macrophages et phagocytés. L'intensité de l'hémolyse est

proportionnelle à la quantité de parasites circulants, ou à la durée de leur présence dans le sang. Elle est souvent absente dans les premiers jours de fièvre d'un accès de primo-invasion et ne commence à être mesurable, dans les accès simples, qu'au cinquième, septième jour d'évolution.

L'anémie normocytaire, d'abord normochrome puis parfois hypochrome, est mise en évidence par la mesure de l'hématocrite, la numération des hématies ou le dosage de l'hémoglobine. Le dosage du sodium plasmatique peut la mettre en évidence.

La parasitémie est toujours nettement plus importante, et l'anémie plus intense dans les cas d'infection à *P. falciparum* que dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*.

Rechercher une anémie due au seul paludisme peut être difficile en zone tropicale, compte tenu des multiples causes de perturbations hématologiques qui peuvent s'intriquer.

### 6.1.2. Autres signes

- **les leucocytes** : chez l'enfant à l'accès grave à *P. falciparum*, on peut observer une leucocytose. Une monocytose peut survenir au septième, huitième jour d'un accès de primo-invasion.

La leucopénie est souvent notée dans les accès de reviviscence et au cours du paludisme viscéral évolutif.

- **les plaquettes** : une thrombopénie inférieure ou égale à 100000/ $\mu$ l, d'apparition précoce dès le deuxième - troisième jour de fièvre est presque toujours observée, lorsque la numération des plaquettes est disponible au cours des paludismes aigus, quelque soit l'espèce en cause.

### 6.2. Diagnostic spécifique

Les techniques de diagnostic actuellement en usage comprennent la mise en évidence de parasites ou de matériel parasitaire dans les prélèvements et les titrations des anticorps- antiplasmodiums dans le sérum.

L'examen microscopique du frottis du sang ou de la goutte épaisse et la titration des anticorps sont classiques.

### 6.2.1. La microscopie

La mise en évidence du parasite se fait habituellement par l'examen au microscope d'un frottis mince de sang ou d'une goutte épaisse colorés au Giemsa ou au Field. Dans cette dernière, les éléments du sang sont concentrés sur une surface beaucoup plus petite que dans le frottis, ce qui accélère la recherche. On peut estimer que l'examen de 100 champs microscopiques (grossissement 10x100) correspond à un volume de 0.25 $\mu$ l.

#### 6.2.1.1. La goutte épaisse

L'examen de la goutte épaisse peut déterminer des parasitémies de 10-20 parasites par  $\mu$ l. Dans la goutte épaisse, la numération peut se faire en comptant le nombre de parasites par 200 leucocytes. On admet que la leucocytémie moyenne est de 6000/ $\mu$ l. En multipliant le nombre de parasites comptés par 30, on obtient une approximation du nombre de parasites par  $\mu$ l.

#### 6.2.1.2 Le frottis

L'examen des frottis permet de déterminer des parasitémies de l'ordre de 200 parasites/ $\mu$ l. Dans le frottis, l'utilisation d'un oculaire quadrillé, permettra la numération des globules rouges parasités par champ. Le rapport de ce nombre sur le nombre total d'hématies par champ donne le pourcentage d'hématies parasitées et donc le nombre de parasites par  $\mu$ l, en admettant que le nombre total de globules rouges par  $\mu$ l est de 4 à 5 millions. Si le sujet est très anémié, il faudra ajuster les valeurs ; mais l'approximation reste acceptable entre 3 et 5 millions de globules rouges par  $\mu$ l.

#### 6.2.1.3. Le QBC<sup>R</sup> (Quantitative Buffy Coat)

C'est une technique basée sur le fait que l'acridine orange colore toute cellule contenant de l'acide nucléique, y compris les plasmodiums. Elle a été commercialisée sous la forme de tubes capillaires contenant de l'acridine orange et un anticoagulant ainsi qu'un flotteur (le tube "QBC") possédant une densité intermédiaire entre le plasma et les érythrocytes. C'est une technique relativement simple, mais elle requiert une microcentrifugeuse et un microscope équipé d'un éclairage UV. Elle permet de déterminer des parasitémies très basses jusqu'à 1 à 2 parasites par microlitre de sang.

### 6.2.2. Diagnostic immunologique

Il est surtout utilisé pour des études épidémiologiques en zone d'endémie :

- détection d'anticorps antiplasmodiaux par IFI ou ELISA,
- le Parasight<sup>R</sup> F : technique de détection d'antigènes plasmodiaux par utilisation de bandelettes réactives.

### 6.2.3. Diagnostic moléculaire (PCR)

La réaction en chaîne par la polymérase (Polymerase chain reaction, PCR), est une des nouvelles technologies dérivées de la biologie moléculaire. Elle consiste à isoler l'ADN du plasmodium et à l'amplifier selon un protocole précis afin de l'analyser. La PCR est utilisée pour le diagnostic du paludisme ou en enquête de masse. Cependant, si son utilisation ne nécessite pas une ponction veineuse, elle n'est réalisable que dans des laboratoires spécialisés et son coût est très élevé.

## 7. TRAITEMENT

### 7.1. Médicaments antipaludiques : classification

Depuis les découvertes toutes empiriques il y a plusieurs siècles, de l'activité de l'écorce de quinquina sur les "fièvres des marais" en Amérique du Sud, plusieurs centaines de milliers de médicaments antipaludiques ont été étudiés et pour certains, utilisés. Actuellement, moins d'une dizaine de produits sont disponibles, témoignant de la difficulté (ou des carences) d'une recherche peu productive et du génie évolutif des plasmodies qui résistent de plus en plus souvent aux antipaludiques. Dans cette situation de pénurie, il convient de bien connaître les caractéristiques des quelques produits encore utilisables, afin de tirer le meilleur parti de leur qualité et de préserver leur avenir.

Plusieurs critères sont utilisés pour classer les antipaludiques (Tableau n°1) :

- Selon l'origine naturelle ou de synthèse du produit : seul la quinine et les dérivés du quinquina 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. On distingue des schizonticides 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.

Nous retiendrons la classification selon l'origine.

**Tableau 1: Principaux antipaludiques.**

<b>SCHIZONTICIDES</b>	<b>ANTIPALUDIQUES NATURELLES</b> <b>-Alcaloïdes du quinquina</b> Quinine, Quinidine, Cinchonine, Cinchonidine <b>-Dérivés du quinghaosu (Armoise)</b> Artémisinine et ses dérivés, (Artémether, Artéether, Artésunate)
	<b>ANTIPALUDIQUES DE SYNTHESE</b> <b>-Amino-4-quinoléïnes</b> Chloroquine, Amodiaquine, Amopyroquine <b>-Aryl-Amino-Alcools</b> Méfloquine, Halofantrine <b>-Antifoliques, antifoliniques</b> Sulfamides, Sulfones, Pyriméthamine, Proguanil <b>-Antibiotiques et divers</b> Cyclines, Macrolides, Fluoroquinolones Hydroxynaphtoquinones
<b>GAMETO-CYTOCIDES</b>	<b>ANTIPALUDIQUES DE SYNTHESE</b> <b>-Amino-8-quinoléïnes</b> Primaquine

### 7.1.1. Les antipaludiques naturels

#### 7.1.1.1. Alcaloïdes du quinquina

La drogue du quinquina est constituée par les écorces dont la poudre aurait servi à soigner le paludisme pendant des siècles.

Parmi les principaux alcaloïdes extraits du quinquina ( quinine, quinidine, cinchonine et cinchonidine ) seule la quinine demeure un antipaludique majeur.

▫ La quinine

- Propriétés pharmacologiques

Par voie orale, la quinine est rapidement et presque complètement ( 95% ) absorbée. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues 1 à 3 heures après l'administration d'une dose unique. Elle pénètre bien dans les hématies mais s'y concentre peu. Pendant que 80% de la dose absorbée de quinine sont métabolisés par le foie et éliminés par la bile dans les fèces, 20% sont éliminés dans les urines sous forme inchangée.

- Efficacité

C'est un schizonticide sanguin hautement actif sur toutes les espèces plasmodiales. La vitesse de disparition de la fièvre et des parasites du sang est variable : pour *P. falciparum*, elle est de deux à quatre jours selon la souche et le degré de prémunition du patient.

- Présentation

La quinine est présentée sous forme de ses sels (Tableau n°2).

**Tableau 2: Principales formes de présentation de la quinine.**

Sel de quinine	Nom commercial	Présentation et dose	Voie d'administration
Sulfate de quinine	-	Amp. inj. de 1ml à 100 et 250mg	IM/IV
Bichlorhydrate de quinine	QUINIMAX <sup>R</sup>	Cp à 250 mg	Orale
		Cachets à 250 mg et 500 mg Amp. inj. de 1ml à 100; 200 et 250 mg	IM/IV
Formiate de quinine	QUINOFORME <sup>R</sup>	Amp. inj. de 1ml à 100et 250mg Amp. inj. de 2ml à 500mg	IM/IV
Acétarsolate + Formiate de quinine	ARSIQUINOFORME	Cp pelliculés à 250mg	Orale

### 7.1.1.2. Le Quinghaosu : artémisinine

#### - Description

Depuis 2000 ans, les chinois traitent les accès fébriles en général et le paludisme en particulier, avec la poudre et les décoctions des feuilles de quinghao (chinois), dont les propriétés antipyrétiques et antipaludiques furent décrites pour la première fois en l'an 341 après J-C.

Il a fallu attendre les années 1970 pour que, sous l'impulsion de l'OMS, l'institut de pharmacologie de Sanghaï se mette à l'œuvre pour en extraire le principe actif. La principale raison, c'est que dans de nombreux pays on a signalé l'apparition de souches de *P. falciparum* résistantes aux nombreuses molécules de synthèse utilisées en prophylaxie.

Le principe actif isolé du quinghao, encore appelé Armoise douce ou Armoise annuelle (*Artemisia annua*. *Compositae*), est l'artémisinine ou quinghaosu dont la structure fut élucidée en 1973 par JEREMIC [85].

A partir des feuilles, l'extraction donne de faibles rendements (entre 0.01 et 0.5%), c'est la raison pour laquelle la synthèse totale a été envisagée et fut effective en 1983 en Chine. Par la suite, plusieurs travaux ont confirmé sa très grande efficacité aussi bien contre l'accès palustre simple, que contre l'accès grave [141].

#### - Utilisation

L'artémisinine est utilisé sous forme de ses dérivés solubles dans l'huile et dans l'eau (Tableau n°3).

**Tableau 3 : Principales formes de présentation de l'artémisinine.**

Dérivés	Nom commercial	Présentation/dosage	Voie d'administration
Artéméther	PALUTHER <sup>R</sup>	Amp. inj. de 1ml à 80mg	IM
Artésunate de Na	ARSUMAX <sup>R</sup>	Cp à 50mg	Orale
Artésunate de Na	ARINATE <sup>R</sup>	Cp à 100mg	Orale
Artéether	ARTHEMETER <sup>R</sup>	Amp. inj. de 1ml à 80mg	IM
Artésunate	PLASMOTRIM <sup>R</sup>	Cp à 50mg	Orale

## 7.1.2. Les antipaludiques de synthèse

### 7.1.2.1. Les dérivés de l' amino-4-quinoléine

Lors de la découverte de la quinine, les pays qui n'avaient pas de colonies ne pouvaient pas se procurer l'écorce de quinquina (Allemagne, USA). C'est la raison pour laquelle des travaux furent entrepris dans ces pays, afin de produire des antipaludiques de synthèse.

#### ▣ La chloroquine

##### - Description

La chloroquine a été obtenue en 1938 par ANDERSAG en Allemagne. Elle constitue le médicament de choix pour le traitement du paludisme soupçonné ou confirmé, là où il n'existe pas de résistance connue, ou même dans les régions où la résistance est du type RI[94].

##### - Propriétés pharmacologiques

La chloroquine est un antipaludique schizonticide qui, comme la quinine, pénètre facilement dans les hématies parasitées, ce qui permet d'obtenir dans le minimum de temps, l'apyrexie et la baisse de la parasitémie.

L'avantage de la chloroquine sur les autres antipaludiques est son efficacité en prophylaxie individuelle et collective et en traitement curatif. Elle est tolérée aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, et peut être administrée à la femme enceinte sans risques d'effets tératogènes.

La chloroquine n'est pas abortive ; la dose abortive est voisine de la dose létale. Les effets secondaires aux doses préconisées sont minimes (troubles digestifs, prurit, etc.). Il a été signalé une variabilité individuelle notable, de même que chez les sujets impaludés on note une élimination lente ; une malabsorption a été signalée, la chloroquine se retrouvant inchangée dans les selles (effet caillou) [24].

##### - Utilisation

La chloroquine est utilisée comme telle ou sous la forme de ses sels (Tableau n°4).

**Tableau 4: Principales formes de présentation de la chloroquine.**

Sels	Nom commercial	Présentation/ Dosage	Voie d'administration
Sulfate	NIVAQUINE <sup>R</sup>	Cp à 100mg Sp fl. de 150ml	Orale
		Amp. inj. de 2ml à 100mg	IM/IV
	NIVAQUINE FORTE <sup>R</sup>	Cp à 300mg	Orale
	ARALEN 300 <sup>R</sup>	Sachets de 2 Cp à 300mg/cp	Orale
Phosphate	RESOCHINE <sup>R</sup>	Cp à 150mg	Orale

NB : La forme injectable n'est utilisée actuellement que dans les pays Anglo-saxons ; les pics sériques atteignent très rapidement des seuils critiques induisant ainsi des accidents cardio-vasculaires parfois graves.

#### □ L'amodiaquine

##### - Propriétés pharmacologiques

Par rapport à la chloroquine, l'amodiaquine a une élimination plus rapide (15 jours environ). C'est son métabolite principal, la monodéséthyl-amodiaquine, qui est active [37]. L'amodiaquine était utilisé pendant longtemps en traitement curatif et préventif. Depuis 1986, il a été reconnu responsable d'effets secondaires redoutables, notamment d'aggranulocytoses ainsi que d'hépatites mortelles chez des sujets sous prophylaxie. C'est la raison pour laquelle elle n'est plus utilisée qu'en traitement curatif.

##### - Utilisation

L'amodiaquine est utilisée comme tel (Tableau n°5).

**Tableau 5: Principales formes de présentation de l'amodiaquine.**

Nom commercial	Présentation/ Dosage	Voie d'administration
FLAVOQUINE <sup>R</sup>	Cp à 150 et 200mg Pdre aromatique à 50mg/c à c	Orale
CAMOQUINE <sup>R</sup>	Cp à 150 et 200mg Sp en fl de 60ml à 50mg/c à c	Orale
CAMOQUINE FORTE <sup>R</sup>	Cp à 600mg	Orale

### 7.1.2.2. Les biguanides

Ce sont des schizonticides d'action lente. Le principal représentant est le Proguanil.

#### - Présentation

Le Proguanil est obtenu en 1944 par CURD DAVEY. Il est surtout utilisé en prophylaxie par les sujets neufs, avec l'inconvénient qu'il faut commencer le traitement 24 heures avant le voyage, le poursuivre pendant le séjour en zone d'endémie palustre, et durant un mois après le voyage. Dans un autre schéma, il est de plus en plus utilisé en association dans la prophylaxie du paludisme chez la femme enceinte.

Le Proguanil est présenté en comprimés de 100mg sous les spécialités : PALUDRINE<sup>R</sup> et MALOCIDE<sup>R</sup>.

### 7.1.2.3. Les sulfamides et les diaminopyrimidines

Ce sont des schizonticides d'action lente qui interviennent dans la biosynthèse de l'ADN des plasmodies.

#### □ Les sulfamides

Ils sont surtout représentés par la sulfadoxine. Ce sont des antifoliques qui agissent à deux niveaux de la biosynthèse de l'ADN du parasite:

- en bloquant la biosynthèse de l'acide folique et en prenant la place de l'acide para- amino-benzène (PABA), substance indispensable à la biosynthèse de l'acide folique. Il s'agit d'un effet de compétition par analogie de structure.

- En inhibant la di-hydrofolate synthétase, enzyme qui permet la réduction de l'acide folique en acide di-hydrofolique.

#### ▣ les diaminopyrimidines

Elles sont représentées par la pyriméthamine, ce sont des antifoliques qui interviennent lors de la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique en inhibant la dihydrofolate réductase.

La pyriméthamine est surtout utilisée en prophylaxie et est commercialisée sous le nom de DARAPRIM<sup>R</sup> en cp de 25mg.

#### 7.1.2.4. Les aryls aminoalcools

Le méthanol quinoléine ou méfloquine (LARIAM<sup>R</sup>) et le méthanol phénanthrène ou halofantrine (HALFAN<sup>R</sup>), sont les deux représentants de cette classe. Ils ont été mis au point à l'Institut de l'armée Américaine basé à Washington à la suite des nombreuses pertes en vies humaines de cette armée pendant la guerre du Vietnam.

#### ▣ La méfloquine (LARIAM<sup>R</sup>)

Sur le plan pharmacologique, ses principales propriétés sont:

- demi-vie de 15 à 33 jours environ
- tolérance : relativement bonne
- mécanisme d'action : elle se concentre dans les hématies parasitées et a une affinité pour les phospholipides de la membrane du plasmodium

Elle est présentée en cp à 50 et 250mg et est utilisée aussi bien en prophylaxie qu'en traitement curatif.

#### ▣ L'halofantrine (HALFAN<sup>R</sup>)

L'halofantrine présente les propriétés pharmacologiques suivantes:

- mécanisme d'action : identique à celui du LARIAM<sup>R</sup>
- demi-vie : elle a la demi-vie la plus courte (24 à 40 heures) de tous les antipaludiques sauf la quinine
- effets secondaires : nausées et vomissements
- contre indication : formellement contre indiquée chez la femme enceinte à cause d'effets embryotoxiques et tératogènes observés chez l'animal en gestation .

Il est présenté en comprimés à 250mg et sirop buvable en flacon de 30ml à 2%.

#### 7.1.2.5. Les associations

##### ▣ L'association sulfadoxine-pyriméthamine

Cette association synergique agissant à deux niveaux sur la chaîne de synthèse des acides nucléiques du parasite est présentée en comprimé dosé à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine, ou en ampoule injectable par voie IM ( 400 mg de sulfadoxine + 20 mg de pyriméthamine ) ( FANSIDAR<sup>R</sup> ). La pharmacocinétique des deux produits est assez homogène; la synergie d'activité est prouvée, entraînant en prise unique, une disparition de la fièvre et de la parasitémie en 2 à 3 jours sur les souches sensibles de *P. falciparum*. Malheureusement une résistance élevée à la pyriméthamine entraîne souvent un échec du traitement. Le problème de la tolérance pour chacun des deux composants de l'association limite son utilisation, du moins en prophylaxie où le FANSIDAR<sup>R</sup> est contre indiqué.

##### ▣ L'association luméfántrine-artéméther ( COARTEM<sup>R</sup> )

Cette association est proposée dans le traitement des affections à *P. falciparum* et des affections mixtes impliquant *P. falciparum* chez l'adulte et l'enfant. Elle est présentée en comprimés dosés à 120mg de luméfántrine + 20mg d'artéméther (COARTEM<sup>R</sup>).

##### ▣ L'association atovaquone-proguanil (MALARONE<sup>R</sup>)

En l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de données suffisantes d'efficacité et de sécurité chez l'enfant de moins de 12 ans, le bénéfice de l'administration de Malarone dans le traitement de l'accès pernicieux n'est pas établi non plus. De ce fait, ce produit proposé en comprimés pelliculés est indiqué dans le traitement de l'accès palustre simple chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

#### 7.1.2.6. Les antibiotiques

Plusieurs antibiotiques ont une activité antiplasmodiale sur les modèles expérimentaux animaux ou sur des cultures *in vitro* de *P. falciparum*. Parmi les nombreux produits testés, 3 classes d'antibiotiques ont été essayées chez l'homme: les cyclines, les macrolides et les nouvelles fluoroquinolones.

▣ **les cyclines:** Ce sont des schizonticides sanguins dont l'activité ne se manifeste qu'au deuxième jour de traitement. Elles sont actives sur les souches de *P. falciparum* résistantes aux quinoléines.

La tétracycline est utilisée en traitement curatif et la doxyciline (Vibramycine<sup>R</sup>) en prophylaxie.

▣ **Les macrolides:** Ils ont été utilisés en association avec d'autres antipaludiques (érythromycine, spyramicine) ou isolément (clindamycine) en cas de chimiorésistance de *P. falciparum*. Leur activité, du moins avec les produits actuellement disponible, est modeste.

▣ **Les fluoroquinolones:** Les nouvelles fluoroquinolones pourraient se révéler être des antipaludiques intéressants. Depuis 1988, des tests *in vitro* ont révélé l'activité de ces composés, ayant un noyau quinoléine, sur des souches sensibles ou résistantes de *P. falciparum*. La ciprofloxacine (CIFLOX<sup>R</sup>), l' ofloxacine (OFLOCET<sup>R</sup>), la norfloxacine (NOROXINE<sup>R</sup>) et l'énoxacine semblent à retenir, compte tenu de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et de leur activité *in vitro*.

## 7.2. Traitement du paludisme simple au Burkina Faso

Au Burkina Faso, le programme national de lutte contre le paludisme prévoit, depuis 1982, une surveillance régulière de la chimiosensibilité palustre [9,12,13]. Jusqu'aux études les plus récentes, la chloroquine est toujours confirmée comme le médicament de première intention dans le traitement du paludisme simple, et la sulfadoxine-pyriméthamine comme le médicament de deuxième intention en cas de chloroquinorésistance [102,142]. Les deux médicaments sont d'accès relativement facile, à un coût cependant plus abordable pour la chloroquine.

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

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

=> En première intention ; la chloroquine est administrée per os, à raison de 25mg/Kg répartis sur trois jours ; soit 10mg/Kg de poids corporel le premier et le deuxième jour, et 5mg/Kg le troisième jours.

L'amodiaquine à la dose de 25mg/Kg sur 3 jours peut remplacer la chloroquine en cas d'intolérance à celle-ci.

=> En deuxième intention, c'est-à-dire en cas d'échec à la chloroquine, l'association sulfadoxine-pyriméthamine est administrée à la dose de 1cp pour 20 Kg de poids corporel en une seule prise, avec un maximum de 3 cp en prise unique par jour.

=> En troisième intention c'est-à-dire en cas d'échec au traitement de deuxième intention, la quinine est administrée à la posologie de 8mg/Kg, toutes les 8 heures pendant 5 à 7 jours.

## **IV. LA CHIMIORESISTANCE DANS LE PALUDISME**

## 1. GENERALITES

Parmi les 4 espèces infestant l'homme, seul *P. falciparum* montre une capacité à acquérir la résistance vis-à-vis des schizonticides sanguins. La lenteur d'action des antifoliques (pyriméthamine), ou l'inefficacité totale des antifoliques (sulfamides) sur *P. vivax* ne semble pas être un caractère de résistance acquise. L'action mixte tissulaire et sanguine de certains antifoliques (pyriméthamine et proguanil) sur *P. falciparum* permet difficilement de savoir si ce dernier acquiert une résistance au niveau tissulaire. La chimiorésistance concerne exclusivement *P. falciparum* et les schizonticides sanguins. L'apparition de la résistance dans le temps est montrée repris dans le tableau n°6.

**Tableau 6 : Chronologie de l'apparition de la résistance aux schizonticides sanguins de *P. falciparum* (d'après Peters ; 1987).**

Molécules	Année de première utilisation chez l'homme	Année où la résistance a été observée pour la première
Quinine	Vers 1630	1910 ( Brésil)
Chloroquine	1945	1960 (Colombie)
Amodiaquine	1947	1961 (Brésil)
Proguanil	1948	1949 (Royaume Uni)
Pyriméthamine	1951	1952 (Zambie)
Sulfadonine-pyriméthamine	1964	1968 (Cambodge)
Méfloquine	1972	1982 (Thaïlande)
Halofantrine	1972	1989 (Sierra-léone)

Si l'on consulte la chronologie d'apparition de la chimiorésistance (Tableau n°6), 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 aux amino-alcools.

## 2. DEFINITION DE LA CHIMIORESISTANCE

La chimiorésistance *in vivo*, se définit comme étant « l'aptitude d'une souche de parasite 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 » [7].

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

Enfin, la résistance peut être partielle (amenant à augmenter les doses de médicament tolérées par l'hôte) ou complète (dépassant les doses maximum tolérées par l'hôte) [90].

## 3. MECANISME D'ACTION DES ANTIPALUDIQUES

### 3.1. Les amino-4-quinoléines et les amino-alcools

La capacité du plasmodium à accumuler les schizonticides sanguins est le phénomène de base qui explique leur sélectivité d'action. Pour expliquer ce phénomène, on a évoqué l'existence d'un récepteur dans le parasite (ADN, ferriprotoporphyrine (FP) ou phospholipide membranaire) et/ou l'existence d'un gradient de pH.

#### 3.1.1. Les récepteurs

##### - L'ADN

On a longtemps cru que les amino-4-quinoléines interagissaient avec les nucléoprotéines du parasite. Cette hypothèse évoquée dans les années 50 et 60, puis abandonnée jusqu'en fin des années 80, est en train d'être réexaminée par MESHNICK par le biais de l'affinité de la chloroquine pour l'ADN *in vitro* [79,90].

##### - La ferriprotoporphyrine (FP): Le mécanisme de toxicité membranaire

Selon FITCH, les interactions entre la chloroquine et la FP jouent un rôle capital dans la concentration des amino-4-quinoléines et dans la destruction du parasite [49]. CHOU et FITCH ont identifié la FP comme étant le récepteur à forte affinité et spécificité pour la chloroquine, la quinine et la méfloquine *in vitro* [38].

La FP (constituant 90% de l'hémozoïne) est un produit lytique mais éphémère de la digestion de l'hémoglobine par le plasmodium qui se lie normalement à une protéine formée par le parasite ("protéine liant l'hème"), pour former le pigment malarique non

toxique. 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. C'est cette modification de la perméabilité qui entraîne la destruction des membranes, et la mort du parasite. La chloroquine par elle seule n'est pas lytique; faute de FP, les hématies non parasitées n'accumulent pas les amino-4-quinoléines[48].

Cette hypothèse a semble t-il des limites. En effet, le mécanisme de la formation de l'hémozoïne à partir de l'hémoglobine resterait encore mal connu, et le passage par la FP n'est pas un fait établi; on ne peut pas non plus rejeter cette hypothèse, compte tenu de la spécificité et de la haute affinité de la FP pour les antipaludiques.

L'inhibition des protéases (VANDER JAGT): cette variante de l'hypothèse précédente concerne la cible du complexe FP-CQ qui serait les protéases acides de dégradation de l'hémoglobine et non les membranes. Cette proposition repose sur l'effet inhibiteur *in vitro* de la FP-CQ sur l'enzyme extraite de la vacuole digestive plasmodiale[126].

#### **- Le phospholipide membranaire**

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 plus connue pour son affinité avec les phospholipides membranaires (aussi élevée que pour la FP)[36].

Dans le cadre d'une association de cette hypothèse avec celle de Fitch, un double mode d'action: liaison à la FP et aux phospholipides membranaires, pourrait expliquer l'efficacité supérieure de la méfloquine contre les plasmodiums chloroquinorésistants.

#### **3.1.2. Le gradient de pH**

KROGSTAD propose une double hypothèse, fondée sur les effets des bases faibles dont font partie les amino-4-quinoléines et les amino-alcools et sur les effets "non base faible"[78].

#### **- Effets des bases faibles**

Il affirme que les bases faibles pénètrent dans les hématies parasitées. Une fois à l'intérieur de la vacuole parasitaire dont le pH acide est maintenu dépendant d'ATP, les bases faibles subiraient une protonation au niveau de leurs atomes d'azote qui les rend 100 à 1000 fois

moins diffusible, expliquant l'accumulation des amino-4-quinoléines et des amino-alcools dans la vacuole. En conséquence, les fonctions de la vacuole sont arrêtées en particulier la dégradation de l'hémoglobine.

Dans la même idée, YAYON qui se fonde sur les études ultrastructurales de la digestion chez *P. falciparum*, pense que la chloroquine inhiberait directement les peptidases et les phospholipases sans élévation de pH, expliquant ainsi l'accumulation de vésicules d'endocytoses intactes dans la vacuole[140].

Pour WARHURST, une perméase transporterait la chloroquine diprotonée de l'hématie vers le cytoplasme du parasite où elle perdrait un proton et passerait dans la vacuole suivant le gradient de pH pour s'y accumuler sous forme non diffusible diprotonée. La mise en évidence d'une perméase reste à prouver pour étayer cette hypothèse.

#### **- Effets "non bases faibles"**

Pour KROGSTAD, un effet non base faible compléterait les effets des bases faibles. Les deux mécanismes complémentaires assureraient un taux élevé d' amino-4-quinoléines et d' amino-alcools dans la vacuole.

La variante proposée par GINSBURG[59] complète les hypothèses précédentes, en considérant les phospholipases plasmodiales comme cible de la chloroquine. L'inhibition de ces enzymes modifierait les phospholipides membranaires, et donc la perméabilité. La modification de perméabilité entraînerait l'efflux de la chloroquine protonée et de protons hors de la vacuole, cet efflux ne serait pas compensée par les pompes à protons. L'étude des interactions entre les schizonticides sanguins et les phospholipides reste à faire pour préciser cette hypothèse.

### **3.2. Les antimétabolites**

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

Les sulfamides et les sulfones sont des analogues de l'acide para-amino-benzoïque(PABA) et sont donc en compétition avec ce dernier pour la même enzyme: l'acide di-hydrofolique synthétase, enzyme de la première étape de la synthèse de l'acide folique.

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

Les 2 sous-familles combinées agissent séquentiellement sur la même voie métabolique du parasite.

La spécificité d'action des antimétabolites contre les plasmodies est basée sur la haute affinité de ces antipaludiques pour les enzymes plasmodiales par rapport aux enzymes des cellules hôtes.

### 3.3. Les antibiotiques

Les macrolides, les cyclines, la clindamycine et le chloramphénicol inhibent la synthèse protéique au niveau des ribosomes 70s des mitochondries plasmodiales[43].

Grâce à un stock suffisant de protéines fabriquées dans le cytoplasme parasitaire, l'arrêt de la synthèse sous l'action des antipaludiques n'affecte pas immédiatement le parasite. La première génération de parasites exposée *in vitro* achève son cycle intraérythrocytaire, mais la deuxième génération ne se développe pas. Cet effet tardif est dû à l'action lente des antibiotiques sur la mitochondrie plasmodiale[43].

## 4. MECANISMES DE RESISTANCE DES PLASMODIUMS

Si l'efficacité sélective des amino-4-quinoléines et des amino-alcools est due à la concentration très élevée atteinte dans les érythrocytes parasités, par rapport aux érythrocytes non parasités, la résistance aux antipaludiques est étroitement liée à leur moindre accumulation à l'intérieur des érythrocytes parasités par les parasites résistants[127].

### 4.1. Hypothèse de FITCH

Dans le cadre de l'hypothèse faisant intervenir la FP comme récepteur des schizonticides, FITCH explique la résistance de *P. falciparum* par une séquestration plus efficace de la FP, diminuant ainsi la formation du complexe FP-CQ [49]. Il explique ce phénomène par l'augmentation de la quantité ou de l'affinité de la "protéine liant l'hème" et l'accélération de la séquestration de la FP.

### 4.2. Dans le cadre de l'hypothèse du gradient de pH selon WARHURST

Les mécanismes de résistance envisageables sont:

- La modification du gradient de pH par l'arrêt de l'activité de la pompe à protons ou par changement de perméabilité des membranes;

- La modification quantitative ou qualitative de la perméase dans les membranes plasmiques et vacuolaires; il faudrait alors admettre que l'efflux de la chloroquine vers le cytoplasme parasitaire est dû à l'activité de perméases dans les membranes plasmiques et vacuolaires des souches résistantes[129].

#### **4.3. Hypothèse de l'efflux des amino-4-quinoléines et des amino-alcools (KROGSTAD)**

Cette hypothèse est basée sur la cinétique de passage de la chloroquine radiomarquée dans les deux directions, influx et efflux, chez *P. falciparum* sensible et résistant [77]. La cinétique de l'efflux met en évidence la sortie rapide de la chloroquine radiomarquée chez *P. falciparum* résistant et lente chez *P. falciparum* sensible.

#### **4.4. Hypothèse de GINSBURG : Hypothèse de la modification des phospholipides membranaires et de la fuite des protons.**

Selon GINSBURG, la résistance pourrait être acquise par une modification des phospholipides influant sur la perméabilité membranaire aux bases protonées, facilitant la fuite des schizonticides. La moindre diminution du pH vacuolaire suffit pour expliquer la rétention de 40 fois plus de chloroquine non protonée dans la vacuole d'une souche sensible et, par conséquent, explique l'efflux 40 fois plus rapide de la souche résistante observée par KROGSTAD[60].

#### **4.5. Hypothèse de la réversion de la résistance**

Cette hypothèse est issue du rapprochement des mécanismes de résistance de cellules cancéreuses et à ceux de *P. falciparum*. Certaines cellules humaines exposées *in vitro* à un médicament anticancéreux deviennent résistantes au composé sélectionné, mais également à des agents de mode d'action différent. L'amplification d'un gène appelé MDR donne une glycoprotéine située dans la membrane plasmique des cellules résistantes[119] et serait à l'origine de l'efflux des agents anticancéreux. Un gène similaire aurait été détecté sur des souches chimiorésistantes de *P. falciparum*.

### **5. LES POLYCHIMIORESISTANCES**

On distingue les résistances croisées et les résistances associées [34].

### 5.1. Les résistances croisées

Elles s'observent seulement entre des molécules ayant un mécanisme et un mode d'action identiques [34]. C'est ainsi qu'on a pu décrire une résistance croisée entre la chloroquine et l'amodiaquine d'une part, et entre la méfloquine et l'halofantrine d'autre part [6]. Cette résistance est dite croisée partielle car, la résistance à l'amodiaquine suit la chloroquinorésistance en restant à une prévalence et un niveau inférieurs.

Une résistance croisée partielle est également observée entre d'une part la chloroquine, la quinine et la méfloquine; et d'autre part les antimétabolites (due à leur site d'action commun). Par contre, entre schizontocides sélectifs et antimétabolites, il n'y a pas de résistance croisée [34].

### 5.2. Les résistances associées

C'est la résistance simultanée à deux molécules par des mécanismes indépendants. L'existence de souches multirésistantes à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine a été signalée par CHAMOT et al. [32].

## 6. FACTEURS D'APPARITION ET D'EXTENSION DES RESISTANCES

Deux mécanismes sont généralement admis pour expliquer l'apparition de souches résistantes dans une population donnée [32,33] :

- la survenue d'une mutation génétique
- l'existence d'une résistance inductible.

Plusieurs autres facteurs interviennent ensuite pour favoriser la diffusion et l'extension de cette chimiorésistance.

### 6.1. Facteurs d'apparition des résistances

#### 6.1.1. La survenue d'une mutation génétique

La résistance apparaît d'une manière aléatoire, spontanée, et stable [34], indépendamment de la pression médicamenteuse.

Certaines cellules cancéreuses humaines exposées *in vivo* à un composé anticancéreux deviennent résistantes non seulement au composé sélectionné mais aussi à ceux appartenant à d'autres classes d'agents anticancéreux qui agissent par différents mécanismes d'action.

Les études *in vitro* sur la cinétique de la pénétration et de la sortie des agents cytotoxiques ont mis en évidence la diminution de l'accumulation des anticancéreux dans les cellules

cancéreuses résistantes dues à l'efflux de ces composés [73,50]. La seule modification biochimique commune à toutes les cellules cancéreuses multirésistantes est l'augmentation d'une glycoprotéine membranaire de 170 kDa appelé P170 ou P-glycoprotéine (P pour perméabilité) [2,61]. Le gène codant pour la P-glycoprotéine a été isolé et caractérisé [35]. Ce gène, appelé gène *MDR1* est amplifié et surexprimé dans les cellules cancéreuses résistantes.

Considérant l'hypothèse des chercheurs en cancérologie selon laquelle, l'efflux est la base du mécanisme de résistance, des chercheurs sur le paludisme ont tenté d'établir un parallèle entre le mécanisme de résistance et son inhibition par divers composés dans les cellules cancéreuses et *P. falciparum*.

#### □ La résistance à la chloroquine

Deux familles de gènes de résistance à la chloroquine ont été décrits chez *P. falciparum*. Il s'agit des gènes *Pfmdr1* (pour <<*P. falciparum* multi-drogue résistance>>) et *Cg2*[51,139]. L'amplification et la mutation ponctuelle sur ces gènes seraient impliqués dans l'acquisition du phénotype de chloroquinorésistance.

#### □ La résistance aux antifoliques

La pyriméthamine inhibe l'action de la dihydrofolate synthétase (DHFR), une des enzymes de la voie de la biosynthèse de la thymidine. Cette enzyme est liée à la thymidilate réductase (TS) pour agir sur le même polypeptide chez les protozoaires [47,53]. La pyriméthamine se lie à la DHFR des protozoaires avec une haute affinité et à celle des mammifères avec une affinité moindre. La résistance à la pyriméthamine serait liée essentiellement aux mutations ponctuelles du gène codant pour l'enzyme DHFR-TS et, secondairement, à l'amplification du gène et/ou l'aberration chromosomique.

### 6.1.2. L'existence d'une résistance inductible

Ici, il s'agirait au contraire d'une résistance induite, liée à la présence de chloroquine dans le milieu ambiant des hématozoaires. Le mécanisme serait une amplification des gènes codant pour la synthèse de la protéine vectrice qui assure l'efflux de la chloroquine vers le milieu extérieur.

Ainsi, il existerait de bons inducteurs de résistance et de mauvais inducteurs comme la quinine[32].

## 6.2. Facteurs d'extension de la chimiorésistance

### 6.2.1. La pression médicamenteuse sélective

Plusieurs études ont démontré le rôle prépondérant de la pression médicamenteuse dans l'apparition de la chimiorésistance [21,32,37].

La chimiorésistance est d'abord signalée dans les régions où la prophylaxie de masse a été menée. En effet, l'échec de la lutte antivectorielle a conduit à la mise en place de vastes programmes de chimioprophylaxie de masse notamment avec la chloroquine. Ajouter à cela, la prescription de doses non efficaces, le développement de l'automédication et la contre façon des médicaments ; tout ceci a favorisé la sélection et l'émergence des souches résistantes. Néanmoins la sélection des souches est plus le fait des traitements à visée curative avec des posologies insuffisantes notamment en Afrique [21,32].

En 1959, les premiers cas de résistance de *P. falciparum* à la chloroquine étaient signalés en Colombie. La chloroquine y avait été administrée de façon massive, incorporée dans le sel de cuisine selon la méthode de PINOTTI lors d'un vaste programme de chimioprophylaxie de masse [45].

On a vu ensuite, la chimiorésistance s'étendre à l'Amérique tropicale puis à l'Asie durant la décennie 1960-1970. Elle gagne ensuite l'Afrique de l'Est en 1978, puis l'Afrique Centrale et l'Ouest [82].

On notera cependant selon une étude de l'OMS [94] que la levée de la pression médicamenteuse peut entraîner une baisse de la chimiorésistance (cas de la pyriméthamine). Cette réversibilité n'est pas nette pour la chloroquine pour qui on note plutôt une stabilisation.

### 6.2.2. Les mouvements de population

Leur rôle est suggéré par la progression de la chimiorésistance selon les grands axes de communication. Sachant que les anophèles ont un rayon de vol limité, ces derniers ne peuvent assurer l'extension de la chimiorésistance loin de leur foyer d'émergence. Par contre, les mouvements de populations notamment par le portage asymptomatique, favorisent la diffusion des souches résistantes. Enfin, le développement des moyens de

communication peut également contribuer à transporter des souches résistantes vers d'autres zones indemnes.

#### **6.2.4. Le niveau d'immunité spécifique antipalustre des populations**

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

### **7. REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE LA CHIMIORESISTANCE**

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

#### **7.1. En Amérique**

C'est à Panama que les premiers cas de résistance de *P. falciparum* à la chloroquine ont été suspectés en 1956 et confirmés en 1960 à la frontière Colombie-vénézuéla et en 1961 au Brésil [133].

En 1984, l'OMS signalait la résistance dans toute la région d'Amérique du Sud où *P. falciparum* est transmis [135].

A partir de 1963, les échecs thérapeutiques à la pyriméthamine puis à la quinine étaient signalés au Brésil [82]. La résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine a été décrite en 1981 dans le bassin amazonien.

La sensibilité à la méfloquine semble être conservée jusqu'en 1990.

#### **7.2. En Asie [82]**

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 [27].

La chloroquinorésistance était ensuite signalée aux Philippines en 1968, au Laos et au Bangladesh en 1970, en Birmanie en 1971, en Inde et aux Iles Salomon en 1973, en

Indonésie en 1974, en Papouasie-Nouvelle Guinée en 1976, en Chine en 1981 et au Pakistan en 1984.

La résistance à la pyriméthamine sans doute du fait de tentative de prophylaxie massive, a précédé de quelques années la chloroquinorésistance dans le Sud-Est asiatique, et celle à la sulfadoxine-pyriméthamine a atteint une haute prévalence en Thaïlande et dans la Péninsule Indochinoise vers 1984.

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

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

### 7.3. En Afrique

L'histoire de la chimiorésistance en Afrique semble avoir commencé en 1975 par la suspicion à Madagascar et en Mozambique des premiers cas, qui ne seront confirmés sur le continent qu'en 1978 au Kenya et en Tanzanie [40] puis en 1980 à Madagascar [84]. En 1982 elle est signalée au Soudan.

Jusqu'en 1984 la chimiorésistance reste limitée à la partie Est de l'Afrique. A partir de 1984 l'extension était notable en Afrique Centrale par le Rwanda, le Burundi, la République Démocratique du Congo (RDC), la Namibie et l'Angola.

Le Cameroun, le Gabon, la République Centrafricaine (RCA) étaient atteints en 1985 [81], l'extension se faisait vers l'Afrique de l'Ouest. A cette date des baisses de sensibilité à l'amodiaquine étaient signalées [80].

En 1994, la quasi totalité des pays de l'Afrique étaient concernés sauf l'Egypte [99].

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

### 7.4. En Afrique de l'Ouest

Des travaux effectués en 1983 et 1984 dans différentes régions de savane avaient montré un haut niveau de sensibilité *in vivo* des souches locales de *P. falciparum* vis-à-vis de la chloroquine (BAUDON et coll., 1984) [10,11]. Cependant, pour la première fois au Burkina Faso et en Afrique de l'Ouest, il avait été décrit un cas de résistance *in vitro* à la chloroquine (BAUDON et coll. 1984) [10].

Dans l'ensemble, les études menées montrent une bonne sensibilité des souches locales de *P. falciparum* à la chloroquine en 1987 [43,55,57,76,104,108].

A partir de 1987, le CRCP et les équipes nationales ont procédé à l'évaluation de la chimiorésistance dans les états membres de l'OCCGE. Il ressort que la résistance a d'abord concerné les pays côtiers : Bénin [62] ; Togo [58] ; Côte-d'Ivoire [31]. C'est ensuite que les pays sahéliens ont été touchés : Burkina Faso [108] ; Sénégal [54] ; Niger [17] ; Mali [87]. C'est ainsi que LE BRAS et al. [80] ont mis en évidence au Bénin en 1986, des cas de résistance à la chloroquine et un cas de résistance polymédicamenteuse tandis que GBARY et al. [58] observent les premiers cas de résistance *in vitro* et *in vivo* dans la population autochtone au Togo en 1987. Dans la même année, un autre cas de résistance a été signalé par JACKSON et al. [74] chez un touriste venant d'Enugu (Nigeria).

Au Sénégal, l'émergence d'une résistance *in vivo* est mise en évidence pour la première fois en Octobre 1988 à Dakar et dans sa banlieue [54,123].

Au Niger ce fut en 1989 puis en 1990 au Mali que l'on a observé la résistance pour la première fois [65]. Jusqu'à cette dernière date, la Mauritanie est épargnée par le phénomène.

La résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine a été décrite au Nigeria en 1981 [93].

Le tableau n°7 résume la chronologie d'apparition de la chimiorésistance en Afrique de l'Ouest.

**Tableau 7: Chronologie d'apparition de la chimiorésistance dans des pays de l' Afrique de l'Ouest.**

PAYS	ANNEE D'APPARITION DE LA RESISTANCE			
	<i>in vitro</i>	Référence	<i>In vivo</i>	Référence
Nigeria	1979	[ 74 ]	1983	[ 74 ]
Bénin	1986	[18 ]	1987	[62 ]
Togo	1987	[58 ]	1987	[ 58 ]
Côte d'Ivoire	1986	[31 ]	1987	[ 31 ]
Sénégal	1987	[ 54 ]	1988	[ 123 ]
Niger	1987	[ 65 ]	1989	[ 17 ]
Burkina Faso	1982	[ 10 ]	1988	[ 12 ]
Mali	1989	[ 65 ]	1990	[ 87 ]
Mauritanie	1990	[57 ]	1990	[57 ]

### 7.5. Au Burkina Faso

Le Burkina Faso comme les autres pays de l'Afrique de l'Ouest n'a pas échappé au phénomène de 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 1983 par BAUDON et al. [10].

Les études menées depuis 1982 montraient cependant un haut niveau de sensibilité des souches locales de *P. falciparum* à la chloroquine [8,12,103,105]. Mais l'usage de tests *in vivo* à des doses faibles de 5 à 10mg/Kg de poids corporel de chloroquine base a montrée dans la région de Bobo-Dioulasso en 1986 [13], une baisse de sensibilité des souches locales à cette molécule.

En 1987, une étude de la chimiorésistance de *P. falciparum* à Koubri et à Zagthouli dans la zone de Ouagadougou [105], a montré une réponse satisfaisante à la chloroquine alors qu'on notait 16% de résistance à la méfloquine *in vitro*.

En 1988, une autre étude menée dans trois villages confirmait l'émergence de souches chloroquinorésistantes dans la région de Ouagadougou [106].

Le premier cas de résistance *in vitro* à la quinine a été mis en évidence en 1988 à Bobo Dioulasso [107].

En 1991, GUIGUEMDE et al. [67] ont publié le bilan de 10 années de chimiorésistance au Burkina Faso (1982 à 1991), faisant état d'une régression des taux de chloroquinorésistance *in vitro* et *in vivo* respectivement de 41% et 15.8% au début, à 25% et 5.5% en 1991 avec une stabilité du taux de chloroquinorésistance *in vivo* autour de 14.4% de 1988 à 1991.

En 1995 et 1996, OUEDRAOGO J. B. et al. [109], ont trouvé respectivement 1% et 20% de résistance *in vitro* à la chloroquine à Bobo-Dioulasso. Au cours de cette même étude, 1% et 9.6% de résistance ont été trouvés à l'halofantrine pour les 2 années.

En 1997, OUEDRAOGO H. [102] retrouvait 17% d'échec pour la chloroquine mais par contre n'a signalé aucun d'échec pour la sulfadoxine-pyriméthamine à Bobo Dioulasso.

En 1997, toujours à Bobo-Dioulasso ZABRE S. E. [142] lors d'une étude couplée *in vivo/in vitro* a obtenu 5% d'échec à la chloroquine et 2.8% à l'amodiaquine.

En conclusion on retiendra que la surveillance de la chimiorésistance au Burkina est coordonnée par le CRCP [56] de la manière suivante :

⇒ le Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme basé à Ouagadougou assure :

- les tests *in vivo*
- la supervision de la surveillance passive
- le recueil des déclarations d'échecs thérapeutiques hospitaliers
- la formation du personnel et la coordination du travail des postes sentinelles périphériques.

⇒ les postes sentinelles sont chargés de réaliser des tests simplifiés afin de détecter toute chimiorésistance apparente

## 8. METHODES D'ÉVALUATION DE LA CHIMIORESISTANCE

### 8.1. Rappels des méthodes d'évaluation de la chimiorésistance.

L'évaluation de la chimiorésistance a été standardisée par l'OMS pour l'espèce *P. falciparum*. Les protocoles standardisés ont été à l'origine établis pour la chloroquine mais, sous réserve des modifications appropriées, ils conviennent également à l'évaluation de la réponse à d'autres schizonticides. On distingue 2 grandes méthodes : l'étude *in vivo*[110] et l'étude *in vitro*[111].

#### 8.1.1. Etude *in vivo*

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

L'étude *in vivo* peut être effectuée chez des sujets malades (c'est l'objet de notre étude) ou alors chez des sujets porteurs asymptomatiques de parasites.

Un protocole d'étude standardisé a été mis au point par l'OMS; il comporte :

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

L'interprétation des résultats de ces épreuves a été codifiée. Des variantes d'épreuves simplifiées ont été mises au point avec réduction du nombre des contrôles de la parasitémie[98] qui se font soit à J3 et à J7, soit uniquement à J7.

L'OMS a développé depuis 1996 un nouveau test, l'épreuve d'efficacité thérapeutique et qui est celui que nous avons dans la présente étude.

### 8.1.2. Etude *in vitro*

Elle 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 et vite abandonné, les tests actuellement utilisés sont des microtests. On en distingue 3 types :

- les tests isotopiques
- les tests optiques
- les nouveaux tests.

## 8.2. Interprétation des résultats

### 8.2.1. Au plan parasitologique

La réponse parasitologique est classée selon les types sensible et résistant (RI, RII, R III) [21] :

- Sensibilité (S) à résistance de type RI tardif (RIT) = absence de parasites de J4 à J7;
- résistance de type RI précoce (RIP) = absence de parasites à J4, J5 et J6 et réapparition à J7;
- résistance de type RII = présence de parasites à J3, avec une densité inférieure ou égale à 25% de celle de J0, la parasitémie restant positive jusqu'à J7;
- résistance de type RIII = présence de parasites de J3 à J7 avec une densité supérieure à 25% de celle de J0.

### 8.2.2. Au plan clinique ou thérapeutique

Il existe 3 catégories de réponse au traitement [136] : l'échec thérapeutique précoce (ETP), l'échec thérapeutique tardif (ETT) et la réponse clinique satisfaisante (RCA) qui se définissent comme suit:

La réponse au traitement est classée comme échec thérapeutique précoce (ETP) si le malade présente l'un des signes suivants au cours des 3 premiers jours de suivi :

- apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave les jours 1, 2 ou 3, en présence d'une parasitémie ;
- température axillaire supérieure ou égale à 37,5°C à J2 avec une parasitémie supérieure à celle de J0 ;
- température axillaire supérieure ou égale à 37,5°C à J3 en présence d'une parasitémie ;

- parasitémie à J3 supérieure ou égale à 25% de celle de J0.

La réponse au traitement est classée comme échec thérapeutique tardif (ETT) si le malade présente l'un des signes suivants pendant les jours 4 à 14 de la période de suivi :

- apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave en présence d'une parasitémie n'importe quel jour entre J4 et J14, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'ETP ;

- température axillaire supérieure ou égale à 37,5°C en présence d'une parasitémie n'importe quel jour entre J4 et J14, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'ETP ;

La réponse au traitement est classée comme réponse clinique adéquate (RCA) si le malade présente l'un des signes suivants au cours de la période de suivi (jusqu'à J14) :

- absence de parasitémie à J14, quelle que soit la température axillaire, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'ETP ou d'ETT ;

- température axillaire inférieure à 37,5°C avec ou sans parasitémie, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'ETP ou d'ETT.

### **8.3. Surveillance de la chimiorésistance**

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique doit être une composante obligatoire des programmes nationaux de lutte contre le paludisme dans les pays d'endémie. Son objectif principal vise une adaptation des schémas thérapeutiques en cours, en fonction de la réponse des souches de *P. falciparum* aux antipaludiques utilisés dans ces pays.

Sur le plan national, l'organisation de l'évaluation de la chimiorésistance repose sur des enquêtes passives [67,107] auprès des sujets malades se présentant dans les formations sanitaires, et sur des enquêtes actives [15,107].

Au niveau inter pays, il importe que les résultats des enquêtes menées dans ces pays soient mis en commun, en vue de dégager une stratégie régionale de chimiorésistance du paludisme [56]. Pour ce faire, le Centre Muraz de l'OCCGE, à travers le CRCP, a élaboré un programme de surveillance de la chimiorésistance pour les pays membres [63]. Chaque pays dispose d'un centre national et de centres périphériques sentinelles répondants aux différents faciès épidémiologiques [56].

### 8.3.1. 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.

### 8.3.2. 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 [69]. Elle peut être mise en route dans trois circonstances :

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

La méthode de surveillance préconisée par le centre Muraz de l'OCCCE repose sur les structures suivantes :

- un centre de référence de la chimiorésistance au paludisme (CRCP) qui couvre les 8 Etats membres ;
- des centres périphériques sentinelles.

## V. METHODOLOGIE

## **1. CADRE DE L'ETUDE**

Notre étude est une étude prospective qui a concerné quatre (04) CSPS dont un dans la ville de Bobo-Dioulasso (Accart-ville) et les trois (03) autres situés dans 3 villages de la région sanitaire de Bobo-Dioulasso (Bama, Léna, Toussiana) (Figure 1).

### **1.1. le CSPS d'Accart-ville**

Le CSPS d'Accart-ville est situé en zone urbaine de Bobo dans le district sanitaire du secteur 22. Sa zone de couverture s'étend principalement aux secteurs 9; 10; 11 et 22 de la ville de Bobo-Dioulasso puis secondairement aux secteurs 2; 12 et 20.

Le CSPS comprend:

- 1 service administratif
- 1 dispensaire
- 1 section SMI/PF (santé maternelle et infantile/planification familiale)
- 1 dépôt MEG
- 1 magasin

### **1.2. le CSPS de Bama**

Bama est un village situé à 30 kilomètres de Bobo-Dioulasso, sur l'axe Bobo-frontière du Mali. Le CSPS de Bama a été créé en 1958 et rénové en 1990. Il est constitué d'un dispensaire, d'une maternité, d'un dépôt pharmaceutique et de 4 logements. Les consultations du CSPS proviennent essentiellement du village et de ses environs.

### **1.3. le CSPS de Léna**

Léna est un village situé à 55km de Bobo, dans le département du même nom.

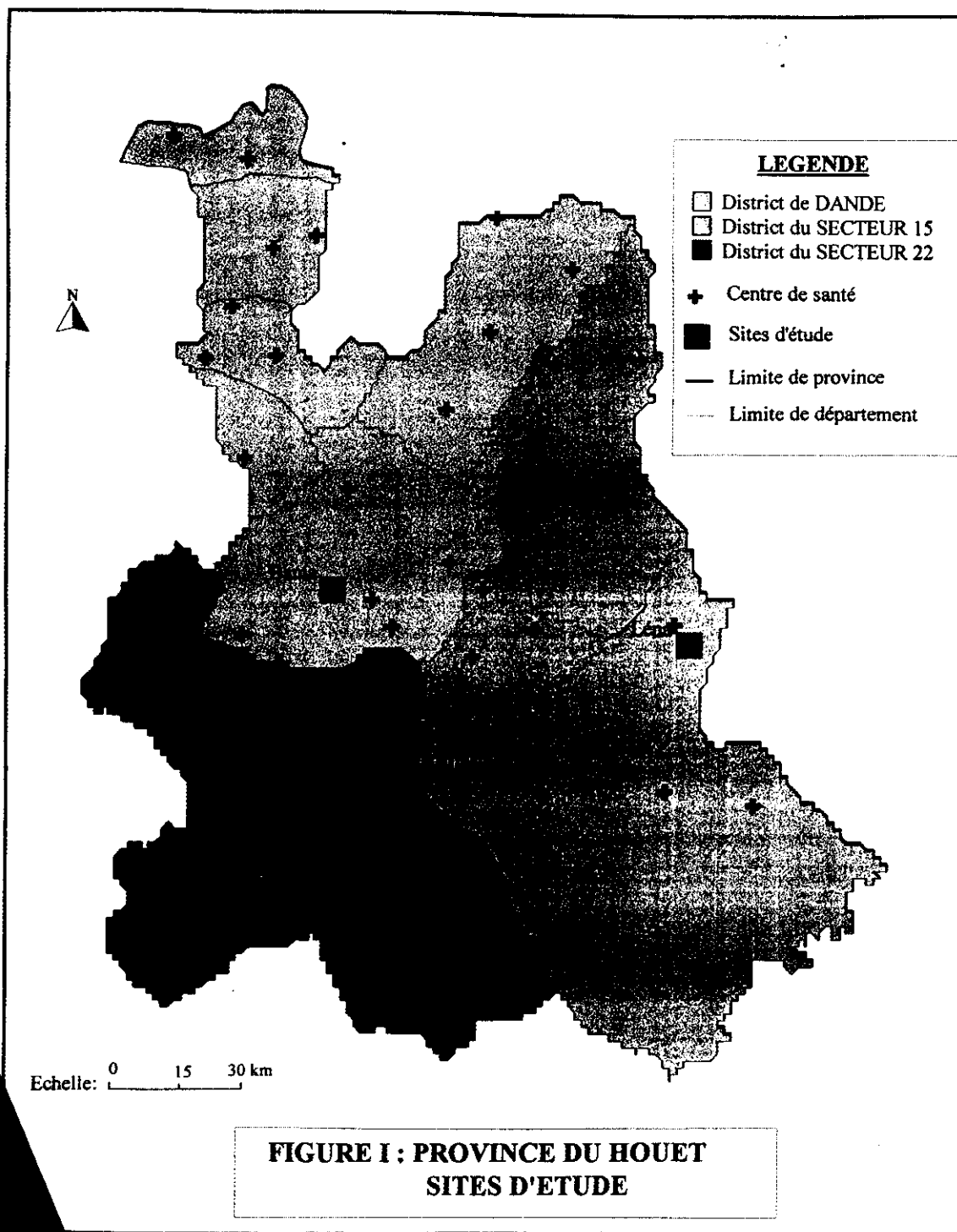
Le CSPS de Léna comprend:

- 1 dispensaire
- 1 maternité
- 1 dépôt pharmaceutique
- 3 logements

### **1.4. le CSPS de Toussiana.**

Le village de Toussiana est situé à 55 km de Bobo-Dioulasso, au Sud-Ouest de la province. Chef lieu du département de même nom, il est constitué de 3 principaux quartiers: Toussiamba, Yorokofesso et Nyanaba.

Toussiana est doté d'un CSPS situé dans le quartier Yorokofesso. Il a été créé en 1943 par les missionnaires catholiques et rénové en 1989 grâce à l'appui de la Banque Mondiale. Le centre est constitué d'un dispensaire, de 2 maternités, d'un dépôt pharmaceutique et de 2 logements.



## 2. PERIODE D'ETUDE

En 1997 notre étude a concerné les CSPS d'Accart-Ville et de Bama et s'est déroulée sur 4 mois, de Septembre à Décembre.

En 1998 et 1999 notre étude a concerné les 4 CSPS, elle couvrait 5 mois en 1998 (Août à Décembre), puis 6 mois en 1999 (Juillet à Décembre).

## 3. PROTOCOLE

Nous avons réalisé une étude *in vivo*. Le protocole utilisé a été celui du nouveau test OMS de 14 jours (appelé épreuve d'efficacité thérapeutique) avec suivi des malades à J0, J1, J2, J3, J7 et J14. Nous avons apporté de légères modifications à ce protocole notamment en ce qui concerne les critères d'âge, de température et de densité parasitaire à J0.

Le tableau n°8 indique les données minimales recueillis pour le suivi.

**Tableau 8 : Données recueillies pour le suivi des sujets inclus.**

Jours de suivi	Examens cliniques	Température axillaire	Parasitémie	Hématocrite	Traitement	
					CQ	SP
J0	+	+	+	+	+	+
J1	+	+			+	
J2	+	+			+	
J3	+	+	+			
J7	+	+	+			
J14	+	+	+	+		

### 3.1. Modalités de recrutement

L'étude a concerné les enfants malades de 0 à 15 ans, vus en consultation dans les quatre CSPS, et chez qui était suspecté cliniquement un accès palustre. Chez tout patient reçu, une goutte épaisse et un frottis mince ont été réalisés, colorés au FIELD et lus sur place au microscope photonique binoculaire au grossissement (x100) dans l'huile d'immersion.

La numération des formes asexuées de *P. falciparum* est exprimée en nombre d'hématies parasitées par microlitre (GRP/ $\mu$ l) 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. La lecture est faite sur 50 champs, et le seuil de détection de la parasitémie est de 100 GRP/ $\mu$ l de sang.

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

- âge compris entre 6 et 60 mois, c'est-à-dire enfant de moins de 5 ans;
- absence de malnutrition sévère ;
- infection monospécifique à *P. falciparum* avec une parasitémie comprise entre 2000 et 100 000 parasites asexués par  $\mu$ l ;
- absence de signes généraux de danger ou de signe de paludisme à *P.falciparum* grave et compliqué, selon la définition de l'OMS ;
- présence d'une température axillaire supérieure ou égale à 37,5°C, et inférieure à 39,5°C lors de la visite ;
- absence d'états fébriles dus 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 qui s'occupe de l'enfant.

De plus, si l'étude porte sur des associations sulfadoxine - 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 aux médicaments utilisés dans l'étude, par exemple eczéma ou exanthème pemphigoïde.

▣ **Nos critères d'inclusion** : nous avons apporté les modifications suivantes aux critères de l'OMS ;

- âge compris entre 0 et 15 ans ;
- densité parasitaire supérieure ou égale à 2000 parasites asexués par  $\mu$ l de sang (sans limite supérieure) ;
- température axillaire supérieure ou égale à 37,5°C (sans limite supérieure).

En fait tous les enfants fébriles à J0 , présentant une parasitémie d'au moins 2000GRP/mm<sup>3</sup>, et dont l'état général a permis un suivi régulier jusqu'à J14 ont été inclus dans l'étude.

### 3.2. Identification des patients

Tous les patients étaient répertoriés dans un registre où étaient indiqués les noms et prénoms, l'âge, le sexe, le poids, les renseignements cliniques et biologiques à J0, J1, J2, J3, J7 et J14. A ces mêmes jours l'interrogatoire recherchait la présence de vomissements ou de signes d'intolérance aux médicaments administrés.

Un examen clinique était effectué à J0 à la recherche de pathologie associée, la température était systématiquement prise à tous les rendez-vous, tandis que la mesure de la parasitémie était réservée aux jours J0, J3, J7 et J14, et celle de l'hématocrite à J0 et J14.

### 3.3. Examens complémentaires

Une lame de goutte épaisse et frottis mince était réalisée à J0, J3, J7, et J14 pour contrôler la parasitémie.

L'hématocrite était mesurée à J0 et J14 avec une microcentrifugeuse pour hématocrite alimentée par 4 batteries de 1.5 volts. Le sang veineux est recueilli sur des tubes microcapillaires héparinés qui sont insérés dans l'appareil. Une fois en marche, l'appareil s'arrête automatiquement au bout de trois minutes, et la lecture est faite directement sur un abaque incorporé. Cet examen avait pour but d'identifier et d'apprécier le degré d'anémie chez les enfants à J0, et de mesurer l'effet du traitement sur cette anémie à J14.

### 3.4. Les médicaments utilisés

#### . La chloroquine

La chloroquine sulfate (NIVAQUINE<sup>R</sup>) en comprimés de 100 mg a été utilisée à la posologie de 25 mg/kg de poids corporel, répartis en trois jours comme suit : 10 mg/kg à J0 et J1 et 5 mg/kg à J2.

#### . La sulfadoxine - pyriméthamine (FANSIDAR<sup>R</sup>)

Cette association a été utilisée sous forme de comprimés dosés à 500mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine. Elle était administrée à la dose unique de 25mg/kg de sulfadoxine.

La prise du médicament est faite sous contrôle, et le malade est gardé en observation pendant 30 minutes 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 s'il y a

persistance des vomissements le sujet est exclu de l'étude. La dose journalière est administrée en une seule prise.

### **3.5. Interprétation des résultats**

#### **3.5.1. Réponse clinique ou thérapeutique**

La réponse clinique au traitement a été appréciée en terme de réponse clinique adéquate (RCA), et d'échec thérapeutique précoce (ETP) ou tardif (ETT).

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

Il est évoqué dans les cas suivants :

- . parasitémie à J3 supérieure ou égale à 25% de la parasitémie à J0 ;
- . sujet fébrile à J3 en présence d'une parasitémie positive ;
- . sujet fébrile à J2 avec une parasitémie supérieure à celle de J0 ;
- . apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave à J1, J2 ou J3.

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

Il est évoqué dans les cas suivants chez les sujets ne répondant pas aux critères d'ETP :

- . sujet fébrile et parasitémie entre J7 et J14 ;
- . apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave en présence d'une parasitémie entre J7 et J14.

##### **- Réponse clinique adéquate (RCA)**

Elle est évoquée à J14 chez le sujet qui est apyrétique quelque soit sa parasitémie ou chez le sujet dont la parasitémie est nulle quelque soit sa température et qui ne répond pas aux critères d'ETP ou d'ETT.

#### **3.5.2. Réponse parasitologique**

La réponse parasitologique a été appréciée comme suit :

- **sensibilité (S)** : en cas d'absence de parasites à J7 et J14 ;
- **résistance de type RI précoce (RIP)** : en cas d'absence de parasites à J3 mais réapparaissant à J7 ;

- **résistance de type RI tardif (RI<sub>t</sub>)** : en cas d'absence de parasites à J3 et J7 mais réapparaissant à J14 ;

- **résistance de type RII** : en cas de présence de parasites à J3 à un taux inférieur ou égal à 25% de celui de J0, la parasitémie restant positive jusqu'à J7 ;

- **résistance de type RIII** : en cas de présence de parasites à J3 et J7 à un taux supérieur à 25% de celui de J0.

### 3.5.3. Le taux d'hématocrite

L'anémie a été évoquée pour tous les enfants accusant un taux d'hématocrite inférieur à 25% [134].

## 4. L' ANALYSE DES RESULTATS

L'analyse des résultats a été faite sur épi info version 6.0. Le test de Khi 2 a été utilisé dans les différentes comparaisons des proportions observées, avec un seuil significatif de 0,05. Pour comparer les moyennes, nous avons utilisé le Khi 2 de KRUSKALL WALLIS. Lorsque les effectifs étaient petits, c'est le test de transformation des effectifs de Fischer que nous avons utilisé.

## 5. LIMITES ET BIAIS DE L'ETUDE

- La longueur de la période d'étude (14 jours) a pu permettre des réinfestations, qui ont pu être considérées à tort, comme des résistances tardives.

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

- Malgré l'insistance des agents de santé auprès des parents, et toutes les précautions prises, nous ne pouvons pas garantir qu'une autre médication (traditionnelle notamment) n'a pas été administrée aux enfants, ce qui pourrait fausser certains de nos résultats.

- Enfin, l'absence de test *in vitro* et de dosage plasmatique des antipaludiques chez les sujets inclus ne nous ont pas permis d'éliminer les cas de fausses résistances *in vivo* due à une malabsorption du médicament ou à une dose infrathérapeutique.

## **VI. RESULTATS**

## 1. DONNEES GENERALES

### 1.1. CARCATERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS RECUS

Durant notre période d'étude de 1997 à 1999, ce sont en tout 3044 enfants de 0 à 15 ans qui ont été reçus dans l'ensemble des 4 CSPS. Ils étaient 1602 garçons pour 1442, filles avec un sexe ratio de 1.11 en faveur des garçons. Selon le site, nous avons reçu 1285 enfants à Accart-ville (42.2%); 761 à Bama (25.0%) ; 478 à Léna (15.7%) et enfin, 520 enfants (17.1%) à Toussiana. Le tableau n°9 montre la répartition de ces enfants, par site et par année.

**Tableau 9 : Répartition des sujets par site et par année.**

CSPS	Année			TOTAL
	1997	1998	1999	
<b>Accart-ville</b>	132	520	633	<b>1285</b>
<b>Bama</b>	104	203	254	<b>761</b>
<b>Léna</b>	-	189	289	<b>478</b>
<b>Toussiana</b>	-	242	278	<b>520</b>
<b>TOTAL</b>	<b>236</b>	<b>1154</b>	<b>1654</b>	<b>3044</b>

L'indice plasmodique le plus élevé a été noté à Toussiana (77.6%), dans les autres sites on retrouvait : 74,4% à Accart-ville, 64.6% à Léna et enfin, 54.8% à Bama.

A J0, 2362 enfants étaient fébriles (température axillaire corrigée supérieure ou égale à 38°C). Les températures extrêmes étaient de 36,0°C et 42,0°C, avec une température moyenne de 38,7°C.

Deux mille soixante seize (2076) enfants étaient porteurs de *P. falciparum*. Les densités parasitaires variaient de 6 à 910 000 GRP/mm<sup>3</sup>, avec une moyenne géométrique de 10746 GRP/mm<sup>3</sup> et un indice plasmodique de 68,20%.

□ Huit cent trente huit (838) enfants répondaient à nos critères d'inclusion dans l'étude, alors que 2206 étaient exclus pour les raisons indiquées dans le tableau n°10.

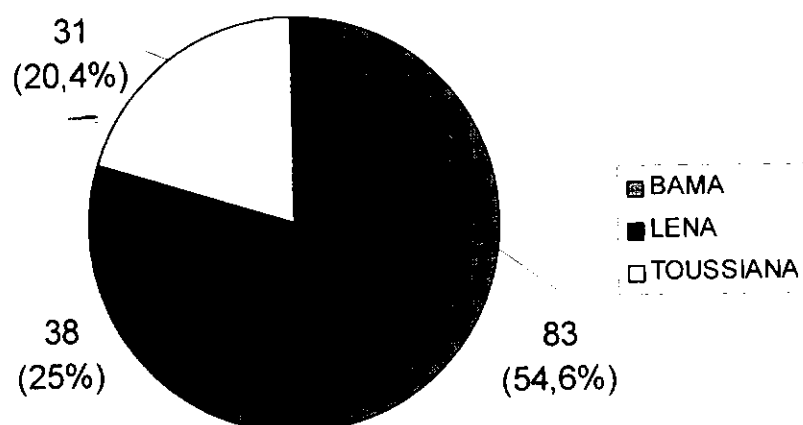
**Tableau 10: Répartition des sujets exclus en fonction de la cause d'exclusion et du sexe.**

Cause d'exclusion	Féminin	Masculin	Total
Non fébriles à J0	220	195	414 (18.8%)
DP < 2000	125	106	231 (10.5%)
Paludisme grave	338	267	605 (27.4%)
Sujets négatifs	365	389	754 (34.2%)
Non consentants	48	50	98 (4.4%)
Perdus de vues	52	51	103 (4.7%)
<b>TOTAL</b>	<b>1148</b> <b>(52.0%)</b>	<b>1058</b> <b>(48.0%)</b>	<b>2206</b> <b>(100%)</b>

La répartition des sujets selon la cause d'exclusion ne montre pas de différence significative ( $\text{Khi}^2=13.4$  ;  $p=0.062950$ ).

□ L'hématocrite a pu être déterminé pour 451 enfants à J0 et avait des taux variant de 10 à 45% ; le taux moyen était de 28%. L'anémie a été retrouvée chez 152 (33,7%) enfants (taux d'hématocrite inférieur à 25%).

La figure II montre la répartition des sujets anémiés par site.



**Figure II : Répartition des sujets anémiés par site à J0.**

Cent cinquante deux enfants étaient anémiés le premier jour, 54.6% d'entre eux venaient du CSPS de Bama. Le suivi hématologique n'a pas concerné les sujets reçus dans le CSPS d'Accart-ville.

□ La comparaison des proportions d'anémie selon le site ne montre pas de différence significative ( $\text{Khi}^2 = 2.33, p = 0.311912$ ). La prévalence de l'anémie ne semble pas liée au site d'étude (Tableau n°11).

**Tableau 11: Comparaison des proportions d'anémie selon le site.**

Site	Anémiés	Non Anémiés	% Anémiés
Bama	83	110	43%
Léna	38	97	28.2%
Toussiana	31	92	25.2%

□ L'hématocrite variait de 10 à 24% chez les sujets anémiés à J0, le taux moyen était de 21%. Cent treize enfants (74.3%), avaient un hématocrite compris entre 20 et 24% (Tableau n°12).

**Tableau 12: Fréquence des hématocrites anormaux à J0 pour tous les sujets qui ont bénéficié de l'examen d'hématocrite à J0.**

Taux d'Hématocrite (%)	Effectif	Pourcentage
10 - 14	19	12,5%
15 - 19	20	13,2%
20 - 24	113	74,3%
TOTAL	152	100%

□ Deux cent trente un (77,3%) enfants non anémiés à J0 se retrouvaient avec des taux entre 25 et 34%, le taux moyen d'hématocrite était de 36 % (Tableau n°13).

**Tableau 13: Fréquence des Hématocrites normaux à J0, pour tous les sujets qui ont bénéficié de cet examen.**

Taux d'hématocrite (%)	Effectif	Pourcentage
25 - 29	90	30,10%
30 - 34	141	47,2%
35 - 39	58	19,4%
40 -45	10	3,3%
<b>TOTAL</b>	<b>299</b>	<b>100%</b>

### **1.2. CARACTERISTIQUES GENERALES DES SUJETS INCLUS**

Un total de 838 enfants ont été inclus au cours de l'étude.

#### **1.2.1. Distribution par CSPS**

Cent trente quatre (134) sujets ont été retenus en 1997 dans les CSPS d'Accart-Ville et de Bama. En 1998 et 1999 se sont respectivement 293 et 411 sujets qui ont été retenus dans les 4 CSPS (Tableau n°14).

**Tableau 14: Répartition des sujets inclus par CSPS et par année.**

CSPS	ANNEE			TOTAL
	1997	1998	1999	
<b>Accart-Ville</b>	100	60	83	243
<b>Bama</b>	34	54	114	202
<b>Léna</b>	-	47	109	154
<b>Toussiana</b>	-	132	107	239
<b>TOTAL</b>	<b>134</b>	<b>293</b>	<b>411</b>	<b>838</b>

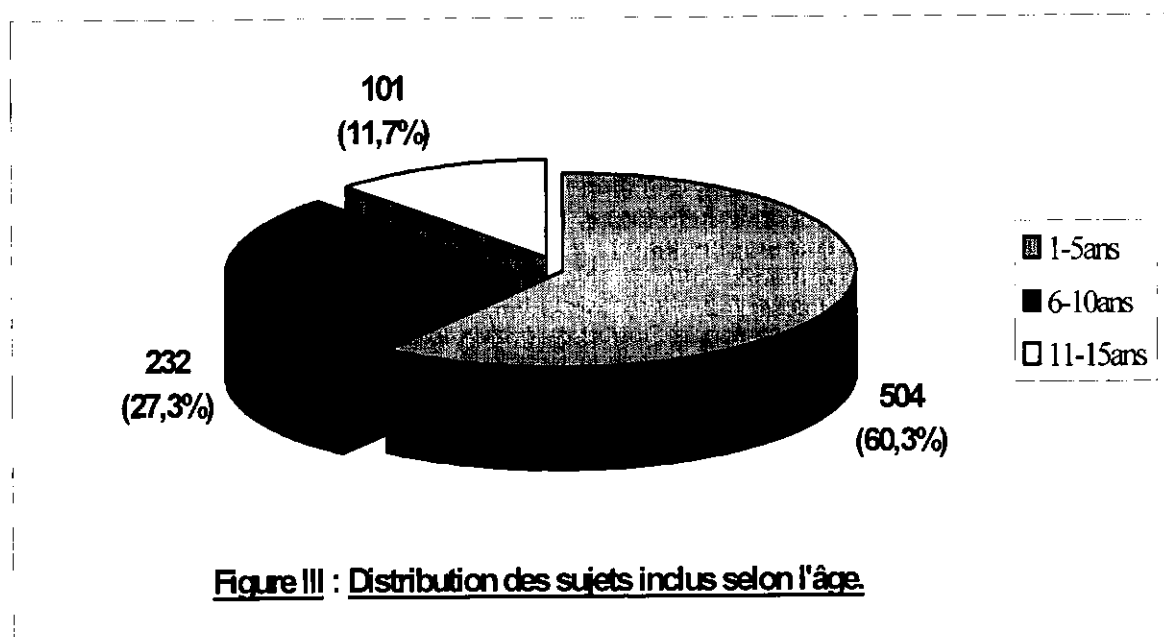
### 1.2.2. Le Sexe

Sur les 838 enfants retenus dans l'étude 452 (54,0%) étaient de sexe masculin, contre 386 (46,0%) de sexe féminin, et un sexe ratio de 1,8 en faveur des garçons.

### 1.2.3. L'âge

Considéré en mois, l'âge des sujets variaient de 3 mois à 180 mois avec une moyenne de 62 mois (5 ans).

Les enfants de 0 à 5 ans étaient les plus nombreux (60,3% de l'effectif total) comme le montre la figure n° III.



### 1.2.4. La température

Tous les sujets inclus étaient fébriles à J0, la température moyenne était de 38,9°C avec des extrêmes de 38 et 41,1°C. A partir de là, 94,7% des enfants répondaient aux critères de température établis par l'OMS (Tableau n°15). Les 5,3% restants avaient une température supérieure ou égale à 40°C.

**Tableau 15: Répartition des sujets inclus en fonction de la température à J0.**

Température	Effectif	Pourcentage
38 - 38,9°C	430	51,3%
39 - 39,9°C	364	43,4%
40 - 40,9°C	41	4,9%
41 - 41,9°C	03	0,4%
<b>TOTAL</b>	<b>838</b>	<b>100%</b>

### 1.2.5. Données Biologiques

#### 1.2.5.1 La densité parasitaire

Les densités parasitaires variaient de 2000 à 678 500 GRP/mm<sup>3</sup>. On retrouvait une moyenne géométrique de 2245GRP/mm<sup>3</sup>.

Huit cent quatorze (97,1%) enfants, avaient une densité parasitaire comprise entre 2000 et 100 000GRP/mm<sup>3</sup> et du même coup répondaient aux critères définis par l'OMS pour la densité parasitaire. Cinq (5) enfants avaient une parasitémie supérieure à 200 000 GRP/mm<sup>3</sup> (Tableau n°16).

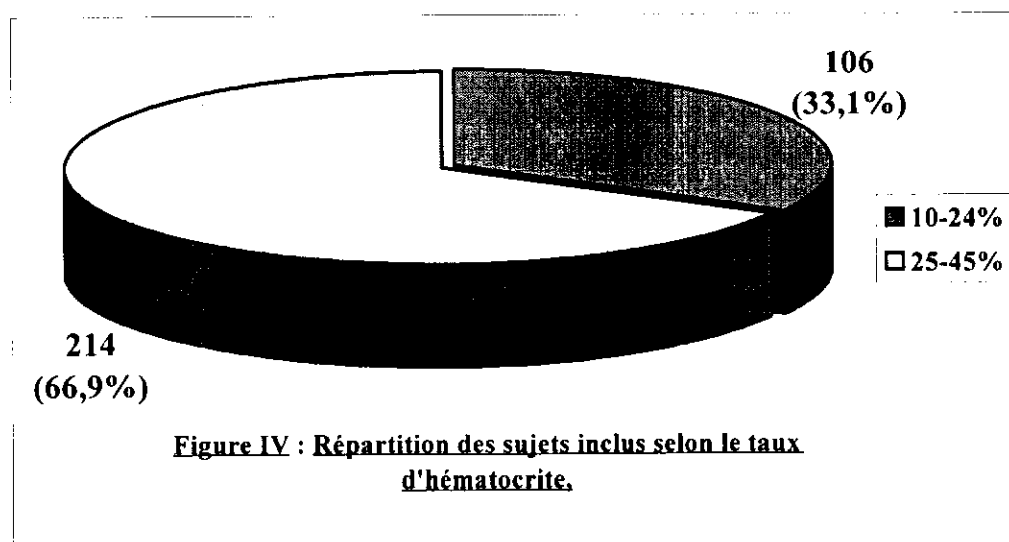
**Tableau 16: Répartition des sujets inclus selon la densité parasitaire.**

Classe de densité parasitaire GRP/mm <sup>3</sup>	Effectifs	Pourcentage
[2000 ; 100 000]	814	97,1%
[100 001 ; 200 000]	19	2,3%
> 200 000	05	0,6%
<b>TOTAL</b>	<b>838</b>	<b>100%</b>

### 1.2.5.2. L'Hématocrite

Le taux d'hématocrite a été déterminé à J0 pour 320 enfants inclus dans l'étude. Cent six (106) enfants (33,1%) étaient anémiés (taux d'hématocrite < 25%). Les hématocrites variaient de 10 à 45% avec une moyenne de 28%.

La figure n° IV montre la répartition des sujets inclus selon le taux d'hématocrite.



### 1.2.6. Répartition des sujets inclus selon le médicament utilisé

Sur l'ensemble des 838 enfants retenus pour l'étude, 442 (52,7%) ont été traités avec la chloroquine alors que 396 (47,3%) ont reçu de la sulfadoxine - pyriméthamine.

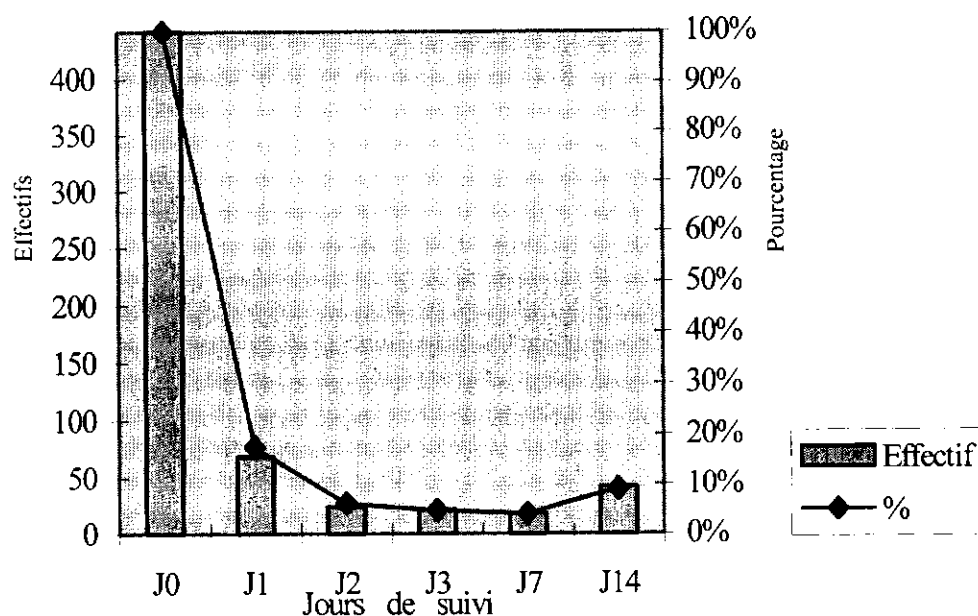
## 2. RESULTATS SELON NOS CRITERES (CRCP)

### 2.1. REPONSE A LA CHLOROQUINE

#### 2.1.1. Efficacité clinique de la chloroquine

##### 2.1.1.1. Evolution de la température

La figure V montre la répartition des sujets traités par la chloroquine et fébriles aux différents jours de contrôle.



**Figure V: Répartition des sujets fébriles aux différents jours de suivi (Critères CRCP).**

Tous les sujets traités avec la chloroquine étaient fébriles à J0, les températures variaient de 38 à 41.1°C, et la température moyenne était de 38,9°C.

Au premier contrôle, le nombre de sujets fébriles était passé à 69 (15.6%) et la température moyenne à 37,4°C.

Le nombre de sujets fébriles a continué de baisser jusqu'au dernier jour de contrôle, où on notait une reprise à la hausse, ils étaient alors 42 sujets fébriles avec une température moyenne de 37.2°C.

Ces résultats montrent bien une bonne efficacité de la chloroquine vis à vis de la fièvre.

#### 2.1.1.2. Types de réponse clinique

□ Dans le CSPS d'Accart-ville, le taux d'échec thérapeutique le plus élevé était observé en 1997 (13.7%); en 1998, on n'y relevait 6.6%, alors qu'aucun échec n'est apparu en 1999.

Dans le CSPS se Bama, ce sont respectivement, 8.8%, 17.2% et 7.3% d'échecs thérapeutiques qui étaient relevés en 1997, 1998 et 1999. Le taux le plus élevé était observé en 1998.

Dans le CSPA de Léna, 4.3% et 5.7% d'échecs thérapeutiques étaient retrouvés en 1998 et 1999. Enfin, à Toussiana les taux étaient de 21.3% et 7.1% en 1998 et 1999. Ces résultats sont exprimés dans le tableau n°17.

**Tableau 17 : Résultats du test d'efficacité clinique de la chloroquine par CSPA et par année (Critères CRCP).**

CSPA	ANNEE	REPOSE CLINIQUE				TOTAL ECHECS
		EFFECTIF	RCA	ETP	ETT	
ACCART-VILLE	1997	51	44 (86.3%)	2 (3.9%)	5 (9.8%)	7 (13.7%)
	1998	30	28 (93.4%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	2 (6.6%)
	1999	30	30 (100%)	0	0	0
BAMA	1997	34	31 (91.2%)	0	3 (8.8%)	3 (8.8%)
	1998	29	24 (82.8%)	1 (3.4%)	4 (13.8%)	5 (17.2%)
	1999	54	50 (92.7%)	3 (5.5%)	1 (1.8%)	4 (7.3%)
LENA	1998	23	22 (95.7%)	0	1 (4.3%)	1 (4.3%)
	1999	69	65 (94.3%)	3 (4.3%)	1 (1.4%)	4 (5.7%)
TOUSSIANA	1998	80	63 (78.7%)	2 (2.5%)	15 (18.8%)	17 (21.3%)
	1999	42	39 (92.9%)	0	3 (7.1%)	3 (7.1%)
<b>TOTAL</b>		<b>442</b>	<b>396 (89.6%)</b>	<b>12 (2.7%)</b>	<b>34 (7.7%)</b>	<b>46 (10.4%)</b>

□ Le taux d'échec thérapeutique global pour les 4 sites au cours des 3 années est de 10.4%. Le taux d'échec thérapeutique le plus élevé de nos 4 CSPA était de 21,3% dans le CSPA de Toussiana en 1998 pendant qu'à Accart-ville aucun échec thérapeutique n'est apparu en 1999. La répartition des résultats par CSPA et par année ne montre pas de différence significative [Les valeurs de Khi2 et p étaient respectivement de (0.402 et 0.939808); (6.211 et 0.101792); (2.301 et 0.512285) en 1997, 1998, et 1999]. De 1997 à 1999 nous avons retrouvé dans notre étude, les taux d'échecs moyens suivants au traitement à la chloroquine dans chacun des 4 sites d'étude (Tableau n°18):

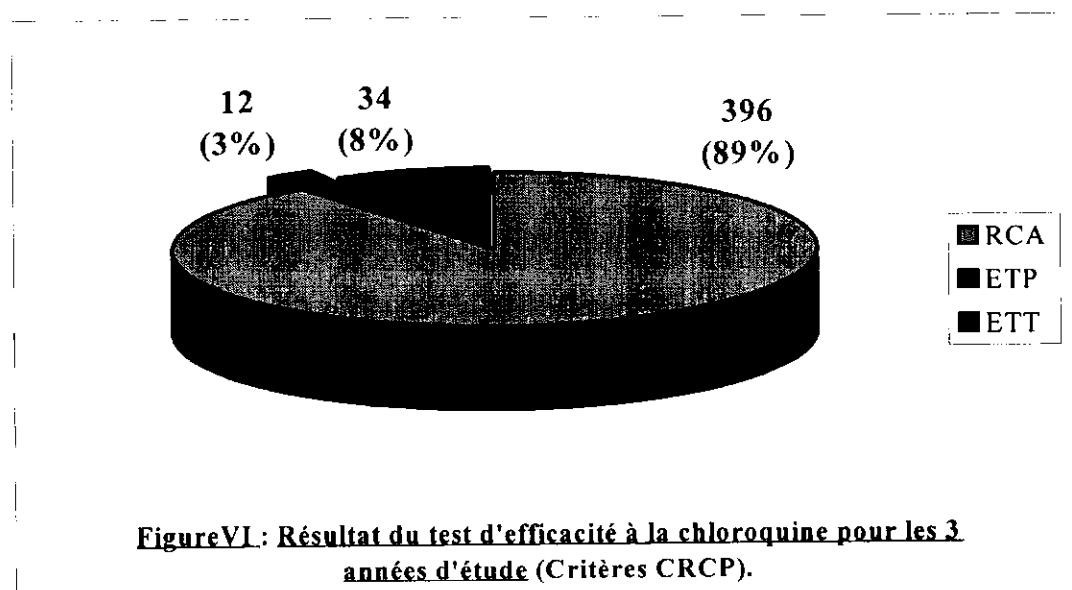
- 8.1% à Accart-ville
- 10.2% à Bama
- 5.5% à Léna
- 16.1% Toussiana

**Tableau 18: Résultats du test d'efficacité clinique par CSPS pour les 3 années d'étude (Critères CRCP).**

	REPOSE CLINIQUE				TOTAL ECHECS
	EFFECTIF	RCA	ETP	ETT	
<b>Accart-ville</b>	111	102 (91.9%)	3 (2.7%)	6 (5.4%)	9 (8.1%)
<b>Bama</b>	117	105 (89.8%)	4 (3.4%)	8 (6.8%)	12 (10.2%)
<b>Léna</b>	92	87 (94.5%)	3 (3.3%)	2 (2.2%)	5 (5.5%)
<b>Toussiana</b>	122	102 (83.9%)	2 (1.6%)	18 (14.5%)	20 (16.1%)
<b>TOTAL</b>	<b>442</b>	<b>396</b> <b>(80.6%)</b>	<b>12</b> <b>(2.7%)</b>	<b>34</b> <b>(7.7%)</b>	<b>46</b> <b>(10.4%)</b>

En dehors de Lena, on retrouvait plus d'ETT que d'ETP.

□ La figure VI donne les résultats cumulés des 3 années d'étude pour tout l'échantillon.



Sur l'ensemble des 442 enfants traités avec la chloroquine dans les 4 sites, et durant notre période d'étude, 396 RCA contre 12 ETP et 34 ETT ont été obtenus comme réponse clinique à la chloroquine. Ce qui montre un taux d'échec thérapeutique de 10.4% pour les 3 années cumulées.

□ Trente huit (38) cas d'échecs sur 48 (77.8%) ont été retrouvés chez les sujets de 0 à 5ans; aucun échec thérapeutique n'était observé dans la tranche d'âge de 11 à 15 ans. On retrouvait seulement des ETP chez les sujets de 6 à 10 ans (Tableau n° 19).

**Tableau 19: Répartition des cas d'échecs thérapeutiques à la chloroquine en fonction de l'âge (Critères CRCP).**

Classes d'âge (ans)	Echecs thérapeutiques		TOTAL
	ETP	ETT	
0-5	12	26	38 (77.8%)
6-10	0	8	8 (22.2%)
11-15	0	0	0 (0%)
<b>TOTAL</b>	<b>12</b> (26.1%)	<b>34</b> (73.9%)	<b>46</b> (100%)

La répartition des cas d'échecs thérapeutiques en fonction de l'âge, montre une différence significative ( $\text{Khi}^2 = 11.205$ ;  $p = 0.003689$ ).

## **2.1.2. Efficacité parasitologique**

### **2.1.2.1. Evolution de la parasitémie**

□ La figure VI montre l'évolution de l'effectif des sujets parasités après traitement à la chloroquine.

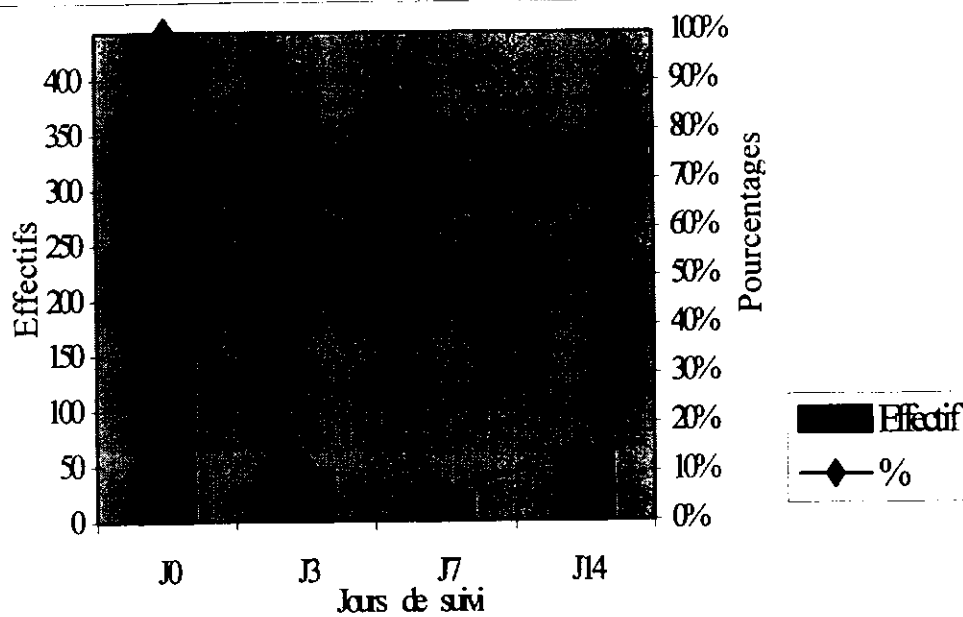


Figure VII: Répartition des sujets parasités selon le jour de contrôle chez les enfants traités avec la chloroquine (Critères CRP).

A J0 la parasitémie variait de 2000 à 678 500 GRP/mm<sup>3</sup>, ce qui donnait une moyenne géométrique de 24344 GRP/mm<sup>3</sup> pour les 442 sujets.

Dès la fin du traitement, on retrouvait à J3, seulement 48 sujets (10.9%) parasités avec des densités parasitaires variant de 12 à 20 000 GRP/mm<sup>3</sup> et une moyenne géométrique de 642 GRP/mm<sup>3</sup>.

Le nombre de sujets parasités continuait de baisser à J7, où ils étaient 27 (6.1 %) avec des densités parasitaires variant de 100 à 32 400 GRP/mm<sup>3</sup>, et une moyenne géométrique de 1618 GRP/mm<sup>3</sup>. C'est à J14, qu'on notait le plus de sujets parasités après le traitement (61 sujets), avec une parasitémie de 36 à 100 000 GRP/mm<sup>3</sup>, et une moyenne géométrique de 3512 GRP/mm<sup>3</sup>. Le taux de résistance parasitologique à J14 est de 13.8%.

□ Le tableau n°20 récapitule la variation de la parasitémie et donne les moyennes géométriques aux différents jours de suivi.

**Tableau 20: Variation de la parasitémie chez les sujets traités à la chloroquine aux différents jours de contrôle (Critères CRCP).**

Jour de contrôle	Nombre de sujets parasités	Variation de la parasitémie (GRP/mm <sup>3</sup> )	Moyenne géométrique (GRP/mm <sup>3</sup> )
J0	442	2000-678500	24344
J3	48	12-20000	642
J7	27	100-32400	1618
J14	61	36-100000	3512

Ces résultats montrent une bonne efficacité de la chloroquine sur les plasmodiums.

#### 2.1.2.2. Types de réponse parasitologique

□ Aucune résistance RIII ou RIP n'a été observée durant les 3 années de notre étude. La résistance la plus élevée (30%), a été obtenue à Accart-ville en 1999 et à Toussiana en 1998. En revanche, 7.4% de résistance étaient obtenus à Bama en 1999, ce qui constituait le taux annuel le plus faible. En dehors de Bama en 1999, on a noté à chaque fois plus de résistances RI que de résistances RII (tableau n°21).

**Tableau 21: Résultats du test d'efficacité parasitologique de la chloroquine par CSPS et par année (Critères CRCP).**

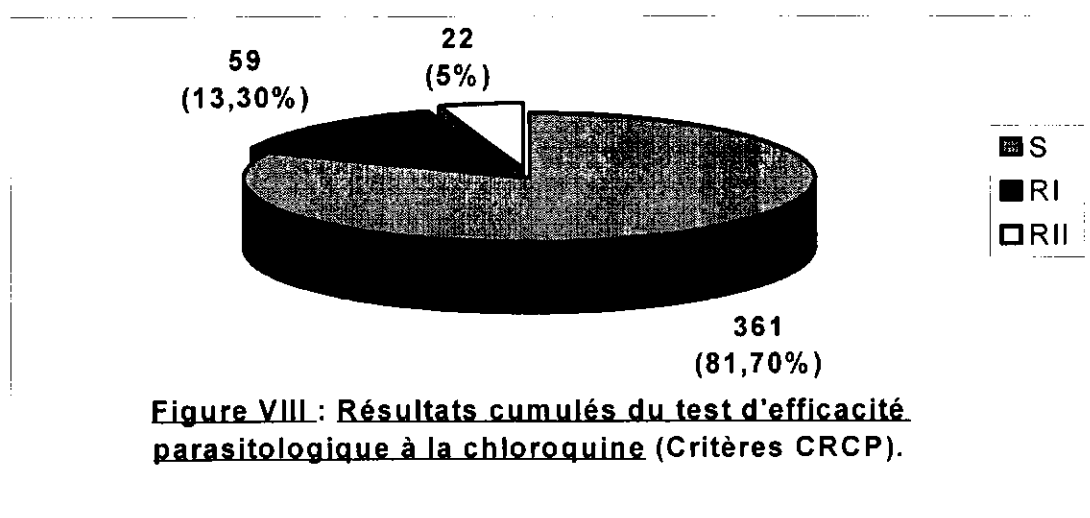
CSPS	ANNEE	REPONSE PARASITOLOGIQUE				TOTAL RESISTANCE
		EFFECTIF	S	RI	RII	
ACCART-VILLE	1997	51	37 (72.6%)	7 (13.7%)	7 (13.7%)	14 (27.4%)
	1998	30	25 (83.4%)	4 (13.3%)	1 (3.3%)	5 (16.6%)
	1999	30	21 (70%)	7 (23.3%)	2 (6.7%)	9 (30%)
BAMA	1997	34	28 (82.4%)	6 (17.6%)	0 (0%)	6 (17.6%)
	1998	29	23 (79.4%)	5 (17.2%)	1 (3.4%)	6 (20.6%)
	1999	54	50 (92.6%)	1 (1.8%)	3 (5.6%)	4 (7.4%)
LENA	1998	23	21 (91.2%)	1 (4.4%)	1 (4.4%)	2 (8.7%)
	1999	69	62 (89.9%)	4 (5.8%)	3 (4.3%)	7 (10.1%)
TOUSSIANA	1998	80	56 (70%)	20 (25%)	4 (5%)	24 (30%)
	1999	42	38 (90.5%)	4 (9.5%)	0 (0%)	4 (9.5%)
<b>TOTAL</b>		<b>442</b> <b>(100%)</b>	<b>361</b> <b>(81.7%)</b>	<b>59</b> <b>(13.3%)</b>	<b>22</b> <b>(5%)</b>	<b>81</b> <b>(18.3%)</b>

□ Le résultat cumulé des 3 années par CSPA donne un taux de 33% (le plus élevé) pour Toussiana, et c'est dans le CSPA de Léna que l'on notait le plus faible taux (9.8%) (Tableau n°22). Le taux global est de 18.3% pour l'ensemble des sites.

**Tableau 22: Résultats du test d'efficacité parasitologique de la chloroquine par CSPS pour les 3 années d'étude (Critères CRCP).**

CSPS	REPONSE	EFFECTIF	POURCENTAGE
ACCART-VILLE	S	83	74.8%
	R	28	25.2%
BAMA	S	101	86.3%
	R	16	13.7%
LENA	S	83	90.2%
	R	9	9.8%
TOUSSIANA	S	94	77.0%
	R	28	33.0%
TOTAL	S	361	81.7%
	R	81	18.3%

□ La figure VIII montre le résultat cumulé des 3 années d'étude pour tous les CSPS.



Le résultat cumulé des 3 années pour tous les sites de notre étude, montrait un taux de résistance parasitologique à la chloroquine de 18.3% chez les sujets répondant à nos critères, dont 72.8% de RIT, et 27.2% de RII.

□ La résistance à la chloroquine était notée surtout dans la tranche d'âge des 1 à 5 ans, chez qui était retrouvé 60 cas sur 81 soit 74.1% des résistances. Les enfants de 11 à 15 ans montraient moins de résistances; seules 2 cas soit 2.5% ont été obtenus contre 22.2% chez les 6 à 10 ans (Tableau n°23).

**Tableau 23: Réponse parasitologique de la chloroquine en fonction de l'âge des sujets (Critères CRCP).**

CLASSES D'AGE (ans)	REPOSE			EFFECTIFS	%
	PARASITOLOGIQUE				
	S	RI	RII		
1-5	241	40	20	301	68.1%
6-10	79	19	0	98	22.2%
11-15	41	1	1	43	9.7%
<b>TOTAL</b>	<b>361</b>	<b>60</b>	<b>21</b>	<b>442</b>	<b>100%</b>

Les résultats parasitologiques en fonction de l'âge montrent une différence significative ( $\chi^2=0.028$  et  $p=0.049$ ).

### **2.1.3. Efficacité clinique et parasitologique**

La comparaison des réponses cliniques et parasitologiques montrait des résistances associées (Tableau n°24) :

- 12 ETP/RII
- 31 ETT/RIT
- 3 ETT/RII

**Tableau 24: Comparaison des réponses cliniques et parasitologiques chez les sujets traités avec la chloroquine (Critères CRCP).**

Réponse parasitologique	Réponse clinique			TOTAL
	RCA	ETP	ETT	
S	361	0	0	361
RIT	28	0	31	59
RII	7	12	3	22
RIII	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>396</b>	<b>12</b>	<b>34</b>	<b>442</b>

#### **2.1.4. Efficacité hématologique de la chloroquine**

Chez les sujets répondant à nos critères, et traités avec la chloroquine, 186 ont bénéficié de l'examen d'hématocrite à J0, contre 179 à J14; les taux moyens étaient de 28 et 31%. La différence n'est pas significative ( $\text{Khi}^2=0.13$  ;  $p=0.7197813$ ).

□ Le tableau n°25 montre la répartition des sujets traités à la chloroquine selon le taux d'hématocrite à J0 et J14.

**Tableau 25 : Répartition des sujets traités à la chloroquine selon le taux d'hématocrite à J0 et J14 (Critères CRCP).**

Taux d'HTE (%)	J0		J14	
	Effectif	%	Effectif	%
10-14	8	4.3	1	0.6
15-19	8	4.3	1	0.6
20-24	49	26.3	16	8.9
<b>S/Total sujets anémiés</b>	65	34.9	18	10.1
25-29	38	20.5	31	17.3
30-34	58	31.2	88	49.1
35-39	18	9.6	33	18.5
40-44	6	3.3	7	3.9
45-49	1	0.5	2	1.1
<b>S/Total sujets non anémiés</b>	121	65.1	161	89.9
<b>TOTAL</b>	<b>186</b>	<b>100</b>	<b>179</b>	<b>100</b>

A j0, sur 186 enfants qui ont bénéficiés de l'examen d'hématocrite, 65 étaient anémiés contre 121 qui présentaient un hématocrite normal.

Au dernier jour de contrôle :

-161 enfants (90%) avaient un hématocrite normal. Trente un hématocrites (54.7%), étaient retrouvé entre 25 et 29%, et seulement 9 sujets présentaient un taux supérieur à 40%. L'hématocrite moyen était de 32%.

-Dix huit enfants (10%), étaient anémiés avec des hématocrites variant de 14 à 24% malgré l'apport de chloroquine. L'hématocrite moyen était de 22%, deux enfants avaient un taux inférieur à 20%.

□ Les résultats de l'examen d'hématocrite à J14, ont permis de constater l'évolution de l'hématocrite chez 179 sujets traités à la chloroquine comme le montre le tableau n°26.

**Tableau 26: Répartition des sujets traités à la chloroquine selon l'évolution du taux d'hématocrite entre J0 et J14 (Critères CRCP).**

Taux d'hématocrite (%)	Effectif	%
Hte inchangé	15	8.4
Hte abaissé	36	20.1
Hte augmenté	128	71.5
<b>TOTAL</b>	<b>179</b>	<b>100</b>

Lors du contrôle de J14, l'hématocrite a évolué comme suit :

-Quinze (15) hématocrites n'ont pas changé à J14 malgré l'administration de la chloroquine. L'hématocrite moyen était de 31%. Un sujet parmi eux est resté anémié parce que son hématocrite n'avait pas changé

- L'apport de chloroquine a fait évoluer 128 hématocrites à la hausse. Ici, ce sont 11 sujets (8.6%), qui sont resté anémiés malgré l'augmentation de leur taux d'hématocrite. L'hématocrite moyen était de 32%. Un seul hématocrite était retrouvé en dessous de 20%.

- L'apport de chloroquine n'avait pas suffi pour 36 sujets qui ont eu leur taux d'hématocrite baissé à J14. Six enfants étaient anémiés dans ce groupe. L'hématocrite moyen était de 30%.

□ Le tableau n°27 montre la distribution des cas d'anémies constatées à J14 malgré le traitement à la chloroquine.

**Tableau 27 : Distribution des cas d'anémies corrigées à J14, chez les sujets traités avec la chloroquine (Critères CRCP).**

Taux d'hématocrite à J0 (%)	Nombre de cas d'anémies à J0	Nombre de cas d'anémies Corrigées à J14
10 – 14	8 (12.5%)	5 (9.8%)
15 – 19	8 (12.5%)	5 (9.8%)
20 – 24	48 (75.0%)	41 (80.4%)
<b>TOTAL</b>	<b>64</b> <b>(100%)</b>	<b>51</b> <b>(100%)</b>

Cinquante un (51) cas d'anémies (78.5%), sur les 64 relevés à J0 étaient corrigées au dernier jour de contrôle ; 80.4% des corrections l'ont été pour des hémocrites à J0, compris entre 20 et 24%. La correction est identique pour les hémocrites compris entre 10 et 14% ou 15 et 19% (9.8% dans chaque classe). Dans tous les cas, la correction était due à une augmentation du taux d'hématocrite.

□ Le tableau n°28 montre la distribution des 13 cas d'anémie encore constaté à J14 malgré l'administration de chloroquine en fonction du taux d'hématocrite retrouvé à J0.

**Tableau 28 : Distribution des cas d'anémies non corrigées à J14, chez les sujets traités avec la chloroquine (Critères CRCP).**

Taux d'hématocrite à J0 (%)	Nombre de cas d'anémie à J0	Nombre de cas d'anémies Non corrigées à J14
10 - 14	8 (12.5%)	3 (23.0%)
15 - 19	8 (12.5%)	3 (23.0%)
20 - 24	48 (75.0%)	7 (54.0%)
<b>TOTAL</b>	<b>64</b> <b>(100%)</b>	<b>13</b> <b>(100%)</b>

Il y avait 13 anémies non corrigées à J14, soit 20% des anémies relevées au premier jour.

La non correction correspondait:

- dans 1 cas à une baisse de l'hématocrite;
- dans 1 cas à un taux d'hématocrite qui n'a pas changé;
- dans 11 cas à une augmentation insuffisante de l'hématocrite.

□ Le tableau n°29 donne une répartition des sujets anémiés qui tient compte de l'évolution de l'anémie après traitement à la chloroquine.

**Tableau 29 : Répartition des sujets anémiés selon l'évolution de l'anémie après traitement à la chloroquine (Critères CRCP).**

Etat de l'anémie	Effectif	%
Anémie inchangée	12	18.7
Anémie aggravée	1	1.6
Anémie corrigée	51	79.7
<b>TOTAL</b>	<b>64</b>	<b>100</b>

Malgré le traitement reçu, une anémie s'est aggravée alors que 12 sont restées inchangées et 51 étaient corrigées.

#### 2.1.5. Anémie et efficacité thérapeutique

Au dernier jour de contrôle, l'anémie était associée à un RCA dans 16 cas, et à un ETT dans 3 cas. Il n'y a eu aucune anémie associée à un ETP (Tableau n°30).

**Tableau 30 : Répartition des cas d'anémie à J14, en fonction de la réponse thérapeutique (Critères CRCP).**

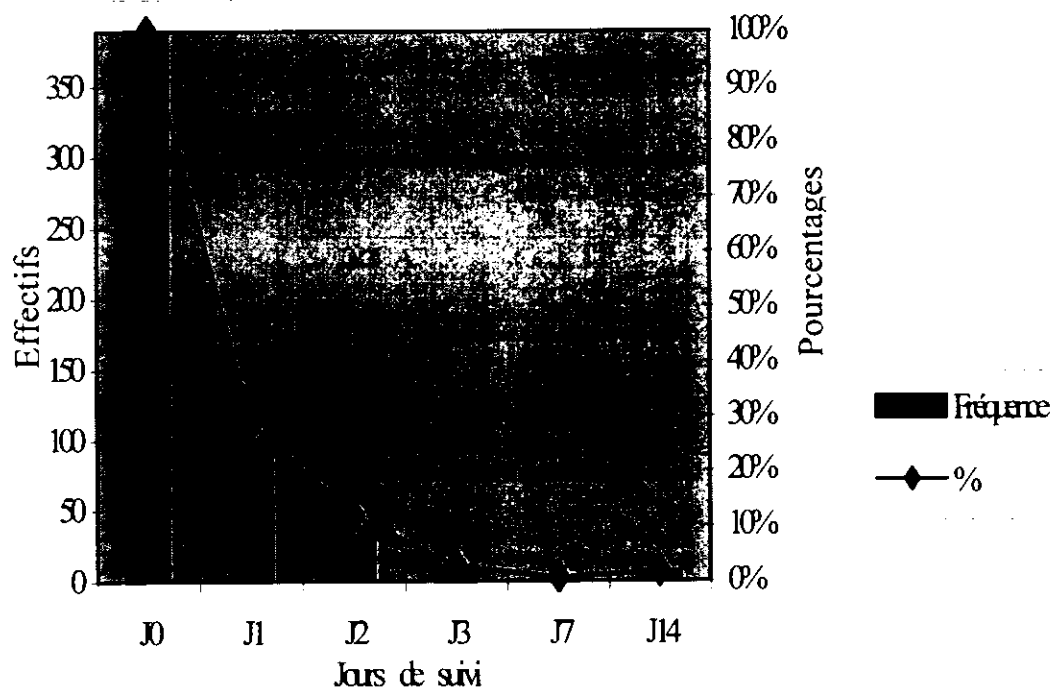
Réponse clinique	Effectif	Fréquence des anémies	Hématocrite moyen (%)
RCA	167	16	31
ETP	5	0	30
ETT	8	3	27

## 2.2. REPONSE A LA SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE

### 2.2.1. Efficacité clinique

#### 2.2.1.1. Evolution de la température

La figure n° IX montre la répartition des cas de fièvre, chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine et répondant à nos critères.



**Figure IX Répartition des cas de fièvre selon les jours de contrôle chez les enfants traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine (Critères CROC).**

Trois cent quatre vingt dix (390) enfants ont été traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine ; ils étaient tous fébriles à J0, avec des températures variant de 38 à 41°C et une moyenne de 39°C. A J1, avec une température moyenne de 37.5°C, on retrouvait seulement 92 (28.8%) sujets fébriles. Le nombre de sujets fébriles continuait de régresser de manière importante, jusqu'à J7 où on comptait 3 sujets fébriles, avec une température moyenne de 37.1°C. Au dernier jour de contrôle, on retrouvait la même température moyenne de 37.1°C mais avec une légère hausse du nombre de sujets fébriles à 7.

Ces données confirment une très grande efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine sur la fièvre.

### 2.1.1.2. Types de réponses cliniques

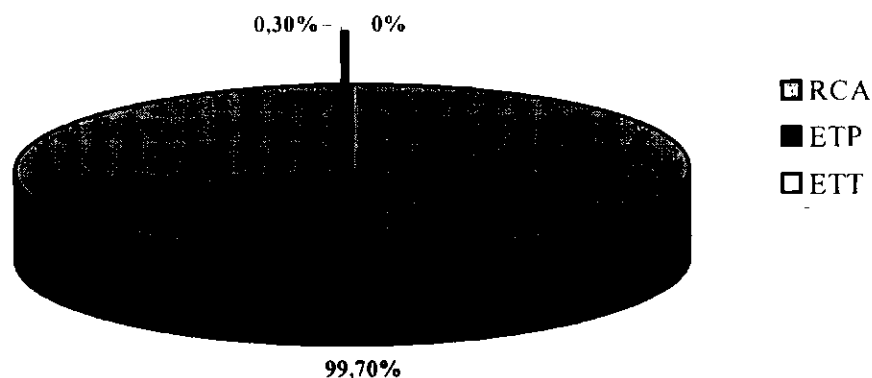
□ Un seul cas d'ETP à été retrouvé en 1999 à Léna, ce qui représentait 3.1% d'échec thérapeutique (Tableau n°31).

**Tableau 31: Résultats du test d'efficacité thérapeutique à la sulfadoxine-pyriméthamine par CSPS et par année (Critères CRCP).**

CSPS	ANNEE	REPONSE CLINIQUE			
		RCA	ETP	ETT	TOTAL
ACCART-VILLE	1997	49	0	0	49
	1998	32	0	0	32
	1999	53	0	0	53
BAMA	1997	0	0	0	0
	1998	25	0	0	25
	1999	60	0	0	60
LENA	1998	24	0	0	24
	1999	31	1(3.1%)	0	32
TOUSSIANA	1998	51	0	0	51
	1999	64	0	0	64
<b>TOTAL</b>		<b>389</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>390</b>

A chaque année de notre étude, et dans tous les 4 CSPS, on a enregistré une très grande efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine. Le seul échec thérapeutique était retrouvé chez un sujet de 7 ans.

□ La figure X montre les résultats cumulés des 3 années d'étude chez les enfants traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine.



**Figure X: Résultat du test d'efficacité clinique de la sulfadoxine-pyriméthamine pour les 3 années d'étude (Critères CRCP).**

Les résultats cumulés de tous les CSPA pour les 3 années faisaient alors ressortir 0,26% d'échec thérapeutique et par conséquent, 99,74% d'efficacité clinique pour la sulfadoxine-pyriméthamine chez les enfants de 0 à 15 ans répondant à nos critères.

## **2.2.2. Efficacité parasitologique de la sulfadoxine-pyriméthamine**

### **2.2.2.1. Evolution de la parasitémie**

Tous les 390 enfants traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine étaient porteurs de parasites à J0, avec des parasitémies qui variaient de 2000 à 207 900 GRP/mm<sup>3</sup>, et une moyenne géométrique de 21549 GRP/mm<sup>3</sup>. Au contrôle de J3, il n'y avait plus que 7 sujets parasités et la moyenne géométrique était de 389 GRP/mm<sup>3</sup>. Enfin au dernier contrôle, 2 sujets avaient encore des parasites dans le sang, et la densité parasitaire moyenne était de 105 GRP/mm<sup>3</sup> (Figure XI) soit un taux global de résistance parasitologique de 0,5%.

### 2.2.2.2. Types de réponse parasitologique

□ Seules des résistances parasitologiques RI tardifs et RII ont été retrouvées après le traitement à la sulfadoxine-pyriméthamine (Tableau n°33):

-1 RIT en 1999 à Accart-ville soit 2% de résistance parasitologique;

-1 RIT en 1998 à Léna (4.1%);

-1 RII en 1999 à Léna (3.1%).

**Tableau 33 : Résultats du test d'efficacité parasitologique de la sulfadoxine-pyriméthamine par CSPS et par année (Critères CRCP).**

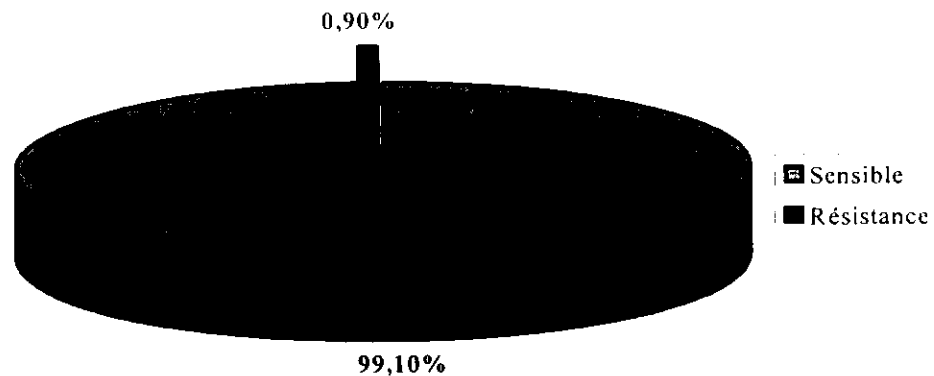
CSPS	ANNEE	REPOSE PARASITOLOGIQUE			
		S	RI	RII	TOTAL
ACCART-VILLE	1997	49	0	0	49
	1998	32	0	0	32
	1999	52	1 (2%)	0	53
BAMA	1997	0	0	0	0
	1998	25	0	0	25
	1999	60	0	0	60
LENA	1998	23	1 (4.2%)	0	24
	1999	31	0	1 (3.1%)	32
TOUSSIANA	1998	51	0	0	51
	1999	64	0	0	64
<b>TOTAL</b>		<b>387</b> (99.1%)	<b>2</b> (0.6%)	<b>1</b> (0.3%)	<b>390</b> (100%)

□ Les résultats par CSPS pour les 3 années cumulées montraient 0.7 et 3.6% de résistance parasitologique respectivement à Accart-ville et Léna (Tableau n°34); aucune résistance n'était notée, ni à Bama, ni à Toussiana.

**Tableau 34: Résultats du test d'efficacité parasitologique de la sulfadoxine-pyriméthamine par CSPS pour les 3 années d'étude (Critères CRCP).**

<b>CSPS</b>	<b>Réponse parasitologique</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Accart-ville</b>	<b>S</b>	133	99.3%
	<b>R</b>	1	0.7%
<b>Bama</b>	<b>S</b>	85	100%
	<b>R</b>	0	0%
<b>Léna</b>	<b>S</b>	54	96.3%
	<b>R</b>	2	3.6%
<b>Toussiana</b>	<b>S</b>	115	100%
	<b>R</b>	0	0%
<b>TOTAL</b>	<b>S</b>	<b>387</b>	<b>99.1%</b>
	<b>R</b>	<b>3</b>	<b>0.9%</b>

□ La figure XII montre les résultats cumulés des 3 années d'étude pour tous les CSPS chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine.



**Figure XII : Résultat du test d'efficacité parasitologique de la sulfadoxine-pyriméthamine pour les 3 années d'étude (Critères CRCP),**

La résistance parasitologique des 3 années cumulées pour tous les CSPS était de 0.77% et donc 99.23% d'efficacité parasitologique pour la sulfadoxine-pyriméthamine.

□ Une résistance RI a été retrouvée chez un enfant de 2 ans, et une autre chez un enfant de 14 ans; la résistance RII est apparue chez 1 enfant de 7 ans (Tableau n°35).

**Tableau 35: Réponse parasitologique de la sulfadoxine-pyriméthamine en fonction de l'âge des sujets (Critères CRCP).**

CLASSES D'AGE (ans)	REPONSE PARASITOLOGIQUE			EFFECTIFS	%
	S	RI	RII		
1-5	200	1	0	201	51.4%
6-10	131	0	1	132	34%
11-15	56	1	0	57	14.6%
<b>TOTAL</b>	<b>387</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>390</b>	<b>100%</b>

La répartition en fonction de l'âge ne montre pas de différence significative ( $\text{Khi}^2=0.3$  et  $p=0.86$ ).

### **2.2.3. Efficacité clinique et parasitologique**

La comparaison des réponses cliniques et parasitologiques de la sulfadoxine-pyriméthamine montrait:

-387 RCA/S

-2 RCA/RI

-1 ETP/RII

Un seul cas d'échec thérapeutique était associé à une résistance parasitologique.

### **2.2.4. Efficacité hématologique de la sulfadoxine-pyriméthamine**

□ A J0, 131 enfants qui ont bénéficié de l'examen d'hématocrite ont également reçu de la sulfadoxine-pyriméthamine ; ils y avaient 39 anémies constatées contre 92 hématocrites normaux (Tableau n°36).

**Tableau 36 : Répartition des sujets traités à la sulfadoxine-pyriméthamine selon le taux d'hématocrite à J0 et J14 (Critères CRCP).**

Taux d'HTE (%)	J0		J14	
	Effectif	%	Effectif	%
10-14	1	0.8	0	0
15-19	4	3	0	0
20-24	34	26	4	3.1
<b>S/Total sujets anémiés</b>	39	29.8	4	3.1
25-29	23	17.5	23	17.5
30-34	45	34.4	74	56.5
35-39	21	16	28	21.4
40-44	3	2.3	2	1.5
<b>S/Total sujets non anémiés</b>	92	70.2	127	96.9
<b>TOTAL</b>	<b>131</b>	<b>100</b>	<b>131</b>	<b>100</b>

Après le traitement à la sulfadoxine-pyriméthamine, on a pu noter qu'à J14 :

- 127 sujets sur 131, avaient un hématocrite normal; l'hématocrite moyen était de 32% et les extrêmes de 26 et 40%.

- 4 sujets étaient encore anémiés à J14 malgré le traitement avec la sulfadoxine-pyriméthamine; 2 avaient 22% et les 2 autres, respectivement 20 et 24% de taux d'hématocrite. L'hématocrite moyen était de 22%.

□ Chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine, l'hématocrite a connu l'évolution indiquée par le tableau n°37.

**Tableau 37 : Répartition des sujets traités à la sulfadoxine-pyriméthamine selon l'évolution du taux d'hématocrite entre J0 et J14 (Critères CRCP).**

Taux d'hématocrite (%)	Effectif	%
Hte inchangé	16	12.2
Hte abaissé	25	19
Hte augmenté	90	68.7
<b>TOTAL</b>	<b>131</b>	<b>100</b>

A J14, on notait que malgré l'apport de sulfadoxine-pyriméthamine:

-16 hématocrites n'avaient pas évolué. L'hématocrite moyen était de 32%, et un sujet était reconnu anémié avec 1 taux d'hématocrite de 20%.

-90 hématocrites avaient augmenté ; l'hématocrite moyen était de 32%. Malgré cette augmentation, 3 sujets avec respectivement 22%, 22% et 24% étaient anémiés.

-Vingt cinq (25) hématocrites avaient baissé entre J0 et le contrôle de J14. Cette baisse n'a entraîné aucune anémie; l'hématocrite moyen était de 31%.

□ Trente cinq (35) sujets reconnus anémiés à J0, ont eu leur anémie corrigée à J14. Trente un (88.6%) d'entre eux avaient à J0, un hématocrite compris entre 20 et 24%. Dans l'intervalle d'hématocrite entre 10 et 14% à J0, la seule anémie qui était constatée a été corrigée (Tableau n°38).

**Tableau 38 : Distribution des cas d'anémie corrigée à J14 chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine (Critères CRCP).**

Taux d'hématocrite à J0 (%)	Nombre de cas d'anémie à J0	Nombre de cas d'anémies Corrigées à J14
10 - 14	1 (2.6%)	1 (2.9%)
15 - 19	4 (10.3%)	3 (8.5%)
20 - 24	34 (87.1%)	31 (88.6%)
<b>TOTAL</b>	<b>39</b> <b>(100%)</b>	<b>35</b> <b>(100%)</b>

□ Quatre (4) cas d'anémie constatés à J0, n'étaient pas corrigés à J14 malgré l'apport de sulfadoxine-pyriméthamine. Parmi les anémies constatées à J0 avec un hématocrite entre 20 et 24%, se trouvait 75% des anémies non corrigées à J14 (Tableau n°39).

**Tableau 39 : Distribution des cas d'anémie non corrigés à J14 chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine (Critères CRCP).**

Taux d'hématocrite à J0 (%)	Nombre de cas d'anémie à J0	Nombre de cas d'anémies Corrigées à J14
10 - 14	1 (2.6%)	0 (0%)
15 - 19	4 (10.3%)	1 (25%)
20 - 24	34 (87.1%)	3 (75%)
<b>TOTAL</b>	<b>39</b> <b>(100%)</b>	<b>4</b> <b>(100%)</b>

□ Le tableau n°40 donne une répartition des sujets anémiés qui tient compte de l'évolution de l'anémie après traitement à la sulfadoxine-pyriméthamine.

**Tableau 40 : Répartition des sujets anémiés selon l'évolution de l'anémie après traitement à la sulfadoxine-pyriméthamine (Critères CRCP).**

Etat de l'anémie	Effectif	%
Anémie inchangée	4	10.3
Anémie aggravée	0	0
Anémie corrigée	35	89.7
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

Après le traitement à la sulfadoxine-pyriméthamine, aucune anémie ne s'est aggravée, 4 anémies sont restées inchangées et 35 ont été corrigées.

#### 2.2.5. Anémie et efficacité thérapeutique de la sulfadoxine-pyriméthamine

□ Toutes les anémies non corrigées à J14 étaient associées à 1 RCA (Tableau n°41).

**Tableau 41 : Répartition des cas d'anémies à J14 en fonction de la réponse thérapeutique chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine (Critères CRCP).**

Réponse clinique	Fréquence des hémocrites	Fréquence des anémies	Hématocrite moyen(%)
RCA	130	4	32
ETP	1	0	34
ETT	0	0	0

### 2.3. Comparaison des réponses à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine chez les sujets répondant à nos critères.

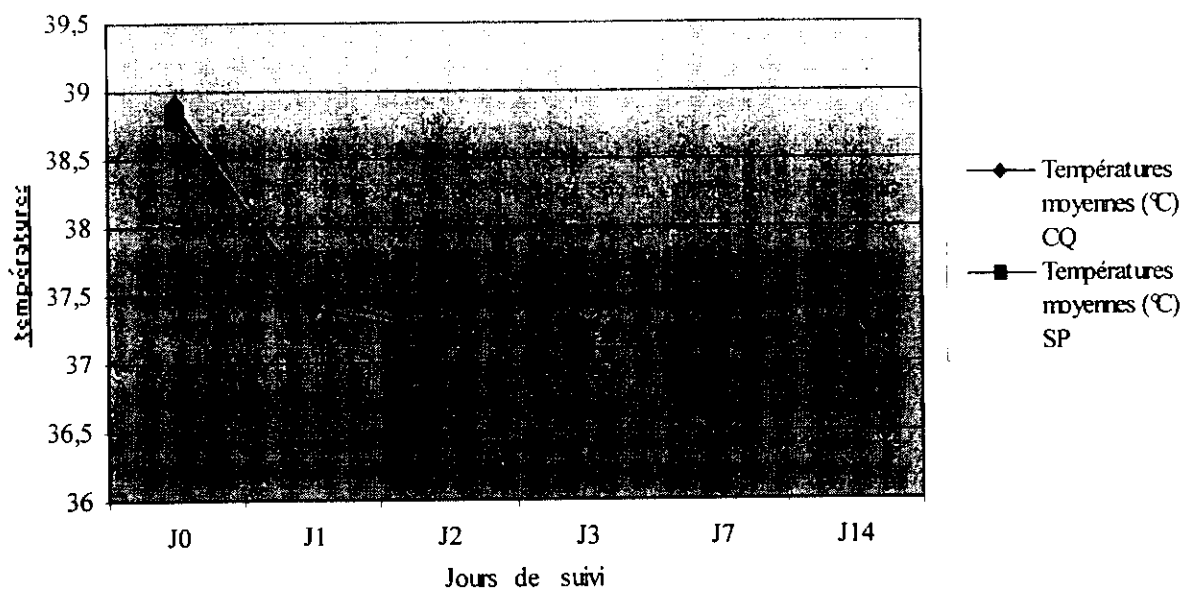
#### 2.3.1. Réponse clinique

□ La répartition des sujets fébriles sous chloroquine, ou sous sulfadoxine-pyriméthamine aux différents jours de contrôle, ne montre pas de différence significative (Tableau n°42).

**Tableau 42: Comparaison entre les proportions de sujets fébriles selon le médicament administré et le jour de suivi (Critères CRCP).**

Jour de suivi	J1	J2	J3	J7	J14
<b>Fébriles sous CQ</b>	69 (15.6%)	24 (6.5%)	21 (1.7%)	18 (4%)	42 (9.5%)
<b>Fébriles sous SP</b>	92 (28.8%)	31 (11.9%)	11 (2.8%)	3 (0.8%)	7 (1.8%)
<b>P</b>	<b>0.107987</b>	<b>0.917907</b>	<b>0.268680</b>	<b>0.599665</b>	<b>0.644110</b>

La figure n° XIII montre l'évolution des moyennes des températures chez les sujets répondant à nos critères. Dès le contrôle de J1, les températures moyennes ont fortement baissé, et connaissent une évolution presque identique jusqu'à J7, pour les deux médicaments. Au contrôle de J14, la moyenne la plus élevée était observée chez les sujets traités avec la chloroquine.



**Figure XIII : Evolution dans le temps des moyennes des températures des enfants selon le médicament administré et le jour de suivi (Critères CRCP).**

□ Les réponses cliniques sous chloroquine et sulfadoxine-pyriméthamine montrent une différence significative ( $\chi^2=29.26$  et  $p=0.0000001$ ) comme le montre le tableau n°43.

**Tableau 43: Comparaison des réponses cliniques observées sous chloroquine et sous sulfadoxine-pyriméthamine (Critères CRCP).**

Résultats	Médicament	
	CQ	SP
<b>Total des échecs thérapeutiques</b>	36 (10.4%)	1 (0.26%)
<b>Total des RCA</b>	396 (89.6%)	389 (99.7%)
<b>Effectif total</b>	<b>442</b> <b>(100%)</b>	<b>390</b> <b>(100%)</b>

La sulfadoxine-pyriméthamine, a montré une plus grande efficacité dans la correction de la fièvre.

### **2.3.2. Réponse parasitologique**

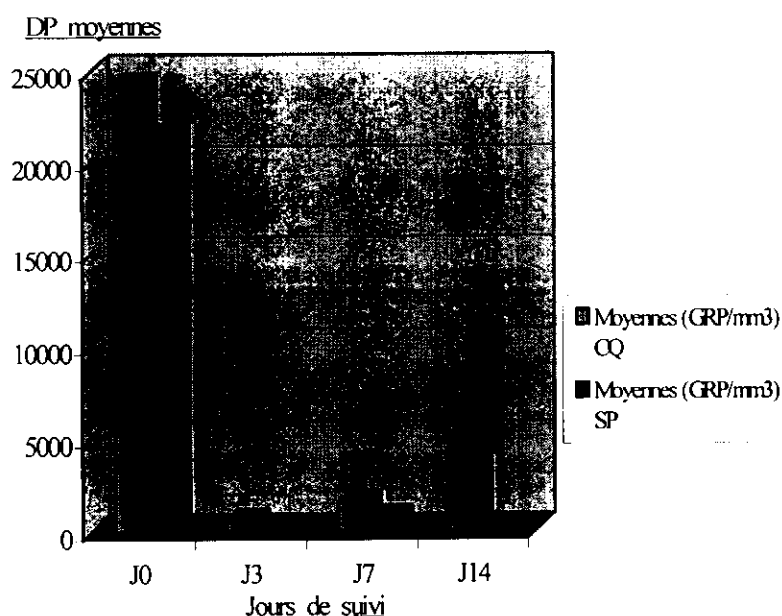
□ La comparaison entre les sujets porteurs de parasites et traités par la chloroquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine montre une différence significative à J14 (Tableau n°44).

**Tableau 44: Comparaison entre les sujets porteurs de parasites selon le médicament administré et le jour de suivi (Critères CRCP).**

<b>Jour de suivi</b>	<b>J0</b>	<b>J3</b>	<b>J7</b>	<b>J14</b>
<b>Sujets parasités</b>	442	48	27	61
<b>sous CQ</b>	(100%)	(10.9%)	(6.1%)	(13.8%)
<b>Sujets parasités</b>	390	7	2	2
<b>sous SP</b>	(100%)	(1.8%)	(0.5%)	(0.5%)
<b>P</b>	<b>0.474124</b>	<b>0.549782</b>	<b>0.488235</b>	<b>0.047800</b>

La sulfadoxine-pyriméthamine semble avoir été plus efficace contre les parasites, ce qui nous donnait à J14, un effectif plus bas de sujets porteurs de parasites.

□ La figure XIV montre l'évolution dans le temps, des moyennes des densités parasitaires, selon le médicament reçu chez les enfants répondant à nos critères.



**Figure XIV: Evolution dans le temps des moyennes des densités parasitaires des enfants selon le médicament reçu (Critères CRCP).**

Les moyennes des densités parasitaires ont connu une très importante baisse dès J3 pour les 2 médicaments utilisés. Cependant, on notait une reprise à la hausse, et la moyenne est toujours restée plus élevée chez les sujets traités par la chloroquine.

□ La comparaison des réponses parasitologiques des deux médicaments montre une différence significative ( $Khi^2=70.03$  et  $p=0.0000001$ ) comme le tableau n°45 le montre.

**Tableau 45 : Répartition des types de réponses parasitologiques observés à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine (Critères CRCP).**

Médicament	Type de réponse parasitologique		TOTAL
	Sensibles	Résistants	
CQ	361 (81.7%)	81 (18.3%)	442 (100%)
SP	387 (99.1%)	3 (0.9%)	390 (100%)

La sulfadoxine-pyriméthamine a montré une efficacité parasitologique supérieure à la chloroquine.

### **2.3.3. Réponse hématologique.**

□ Aucune différence significative n'a été observée en comparant les réponses hématologiques des 2 médicaments (Tableau n°46).

**Tableau 46: Comparaison de la réponse hématologique en fonction du médicament utilisé (Critères CRCP).**

Médic	Proportion d'hématocrites à J14				Proportion d'anémies à J14		
	Htes normaux	Htes non changés	Htes augmentés	Htes baissés	Corrigées	Non corrigée	Nouvelles
<b>CQ</b>	161 (90%)	15 (8.4%)	128 (71.5%)	36 (20.1%)	51 (78.5%)	13 (20%)	1 (5.6%)
<b>SP</b>	127 (97%)	16 (12.2%)	90 (68.7%)	23 (19.1%)	35 (89.7%)	4 (10.3%)	0 (0%)
<b>P</b>	<b>0.054</b>	<b>0.953</b>	<b>0.633</b>	<b>0.884</b>	<b>0.223</b>	<b>0.622</b>	.....

### **2.3.4. Relation densité parasitaire et anémie**

L'anémie ne semblait pas liée à la densité parasitaire de départ. En effet, la moyenne géométrique de la densité parasitaire des sujets dont l'hématocrite est normal à J0 était de 16315 et celle des sujets dont l'hématocrite est anormal de 14862GRP/mm<sup>3</sup>. La comparaison des 2 moyennes donne une valeur de  $p=0.416963$ .

## **3. RESULTATS SELON LES CRITERES OMS**

Nous avons retenu dans notre étude, tous les enfants de 0 à 15 ans qui étaient fébriles à J0 (température axillaire corrigée  $\geq$  ou = 38°C) avec une parasitémie supérieure ou égale à 2000GRP/mm<sup>3</sup> et dont l'état général satisfaisant, leur a permis de répondre présents à tous les rendez-vous.

Selon le protocole de l'OMS, les critères sont plus restrictifs pour ce qui concerne l'âge, la densité parasitaire et la température. En effet, selon ce protocole les enfants inclus doivent être âgés de 6 mois à 5ans, présenter une température axillaire supérieure ou égale à 37.5°C mais inférieure à 40°C, et avoir une parasitémie supérieure ou égale à 2000GRP/mm<sup>3</sup> sans dépasser 100 000GRP/mm<sup>3</sup>.

□ En prenant en compte uniquement les critères OMS , la taille de l'échantillon est de 465 enfants, dont 256 garçons et 209 filles, et un sexe ratio de 1.2 en faveur des garçons. Le tableau n°47 montre la répartition des sujets par site.

**Tableau 47: Répartition des sujets répondant aux critères OMS  
par CSPS et par année.**

CSPS	ANNEE			TOTAL
	1997	1998	1999	
ACCAR-VILLE	29	25	31	85
BAMA	29	36	74	139
LENA	0	26	67	93
TOUSSIANA	0	74	74	148
<b>TOTAL</b>	<b>58</b>	<b>161</b>	<b>246</b>	<b>465</b>

□ Deux cent soixante onze (271) enfants (58.3%) ont été traités avec la chloroquine, alors que 194 (41.7%) ont reçu la sulfadoxine-pyriméthamine.

□ Deux cent vingt six (226) enfants à J0 et 221 à J14, ont bénéficié de l'examen d'hématocrite, la répartition de ces sujets selon le taux d'hématocrite à J0 et J14 est donné par le tableau n°48.

**Tableau 48 : Répartition des sujets répondant aux critères OMS selon le taux d'hématocrite à J0 et J14 pour tous ceux qui ont bénéficié de l'examen d'hématocrite.**

Taux d'HTE (%)	J0		J14	
	Effectif	%	Effectif	%
10-14	8	3.5	1	0.5
15-19	11	4.9	1	0.5
20-24	75	33.2	18	8
<b>S/Total sujets anémiés</b>	<b>94</b>	<b>41.6</b>	<b>20</b>	<b>9</b>
25-29	52	23	49	22.2
30-34	56	24.8	122	55.2
35-39	21	9.3	25	11.3
40-44	2	0.9	4	1.8
45-49	1	0.4	1	0.5
<b>S/Total sujets non anémiés</b>	<b>132</b>	<b>58.4</b>	<b>201</b>	<b>91</b>
<b>TOTAL</b>	<b>226</b>	<b>100</b>	<b>221</b>	<b>100</b>

Quatre vingt quatorze enfants répondant aux critères OMS (41.6%), étaient anémiés le premier jour; 79.8% d'entre eux avaient un hématocrite entre 20 et 24%. L'hématocrite moyen était de 21%.

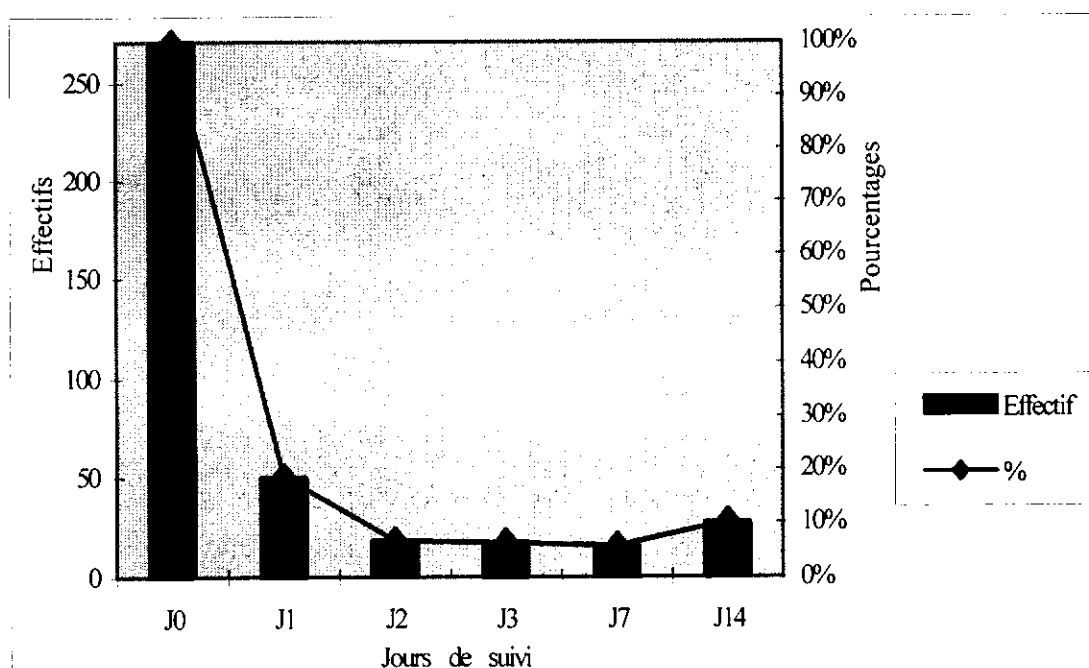
Au dernier jour de contrôle, 201 enfants (88.9%) sur les 226 ayant subi l'examen d'hématocrite à J0, n'ont pas montré d'anémie. L'hématocrite moyen était de 31%, et 77.4% de ces enfants avaient leur hématocrite compris entre 25 et 34%.

### 3.1. Réponse à la chloroquine

#### 3.1.1. Efficacité clinique

##### 3.1.1.1. Evolution de la température

La figure XV montre la répartition des cas de fièvre aux différents jours de suivi, chez les enfants traités avec la chloroquine et répondant aux critères OMS.



**Figure XV: Répartition des cas de fièvre selon les jours de contrôle chez les enfants traités avec la chloroquine (Critères OMS).**

Aux différents jours de contrôle, on a pu constater une baisse progressive et importante du nombre de sujets fébriles malgré une légère remontée entre J7 et J14. En effet, de 271 (100%) à J0 ils n'étaient plus que 27 (10.1%) à J14. La température moyenne quant à elle, avait évolué de 38.8°C à 37.2°C entre J0 et J14.

Il apparaît une bonne efficacité de la chloroquine sur la fièvre chez ces enfants répondant aux critères OMS.

### 3.1.1.2. Types de réponse clinique

□ C'est à Toussiana en 1998 avec 25%, puis à Bama dans la même année avec 24.8%, et enfin à Accart-ville en 1997 avec 23.6%, que l'on enregistrerait les taux d'échecs thérapeutiques annuels les plus élevés. Tous les autres taux annuels étaient inférieurs à 12%, et aucun échec n'était relevé à Accart-ville en 1999 (Tableau n°49).

**Tableau 49 : Résultats du test d'efficacité clinique de la chloroquine par CSPS et par année (Critères OMS).**

CSPS	ANNEE	REPONSE CLINIQUE				
		EFFECTIF	RCA		ETT	TOTAL ECHECS
ACCART-VILLE	1997	17	13 (76.4%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)	4 (23.6%)
	1998	12	11 (91.7%)	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (8.3%)
	1999	12	12 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
BAMA	1997	29	26 (89.7%)	0 (0%)	3 (10.3%)	3 (10.3%)
	1998	21	16 (76.2%)	1 (4.8%)	4 (19.0%)	5 (23.8%)
	1999	36	32 (88.9%)	3 (8.3%)	1 (2.8%)	4 (11.1%)
LENA	1998	14	13 (92.9%)	0 (0%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)
	1999	49	45 (91.9%)	3 (6.1%)	1 (2.0%)	4 (8.1%)
TOUSSIANA	1998	48	36 (75%)	2 (4.2%)	10 (20.8%)	12 (25%)
	1999	33	32 (97%)	0 (0%)	1 (3.0%)	1 (3%)
<b>TOTAL</b>		<b>271</b> <b>(100%)</b>	<b>236</b> <b>(87.1%)</b>	<b>12</b> <b>(4.4%)</b>	<b>23</b> <b>(8.5%)</b>	<b>35</b> <b>(12.9%)</b>

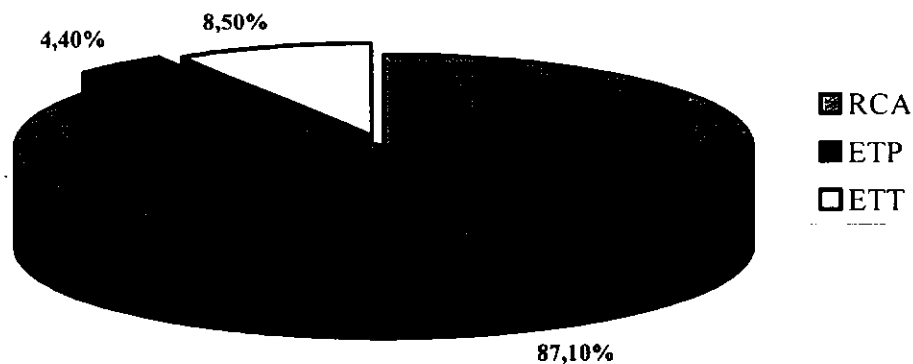
En dehors de Accart-ville en 1997 et 1998, de Bama en 1999, et de Léna pour la même année, on comptait dans tous les autres cas plus d'ETT que d'ETP.

□ Le résultat des 3 années cumulées pour chaque CSPS, donnait 12.3% d'échec thérapeutique à Accart-ville, 14% à Bama, 8% à Léna et 16.1% à Toussiana (Tableau n°50).

**Tableau 50: Résultats du test d'efficacité clinique de la chloroquine par CSPS pour les 3 années (Critères OMS).**

	REPOSE CLINIQUE				TOTAL ECHECS
	EFFECTIF	RCA	ETP	ETT	
<b>Accart-ville</b>	41	36 (87.7%)	3 (7.3%)	2 (5.0%)	5 (12.3%)
<b>Bama</b>	86	74 (86%)	4 (4.7%)	8 (9.3%)	12 (14%)
<b>Léna</b>	63	58 (92%)	3 (4.8%)	2 (3.2%)	5 (8.0%)
<b>Toussiana</b>	81	68 (83.9%)	2 (2.5%)	11 (13.6%)	13 16.1%
<b>TOTAL</b>	<b>271</b> (100%)	<b>236</b> (87.1%)	<b>12</b> (4.4%)	<b>23</b> (8.5%)	<b>35</b> (12.9%)

□ La figure XVI montre le résultat cumulé des 3 années d'étude, chez les enfants traités avec la chloroquine et répondant aux critères OMS.



**Figure XVI : Résultat du test d'efficacité clinique de la chloroquine pour les 3 années d'étude (Critères OMS).**

Le cumul des résultats, pour tous les CSPS sur les 3 années, donnait 12.9% d'échec thérapeutique à la chloroquine dont 4.4% d'ETP et 8.5% d'ETT ; par conséquent, 87.1% d'efficacité thérapeutique pour cette même chloroquine.

□ Vingt et un (60%) échecs thérapeutiques étaient retrouvés dans la tranche d'âge de 1 à 2 ans. Un taux identique (11.4%), était retrouvé pour les tranches d'âges de 3 à 4, et 4 à 5 ans (Tableau n°51).

**Tableau 51: Répartition des cas d'échecs thérapeutiques à la chloroquine en fonction de l'âge des sujets (Critères OMS).**

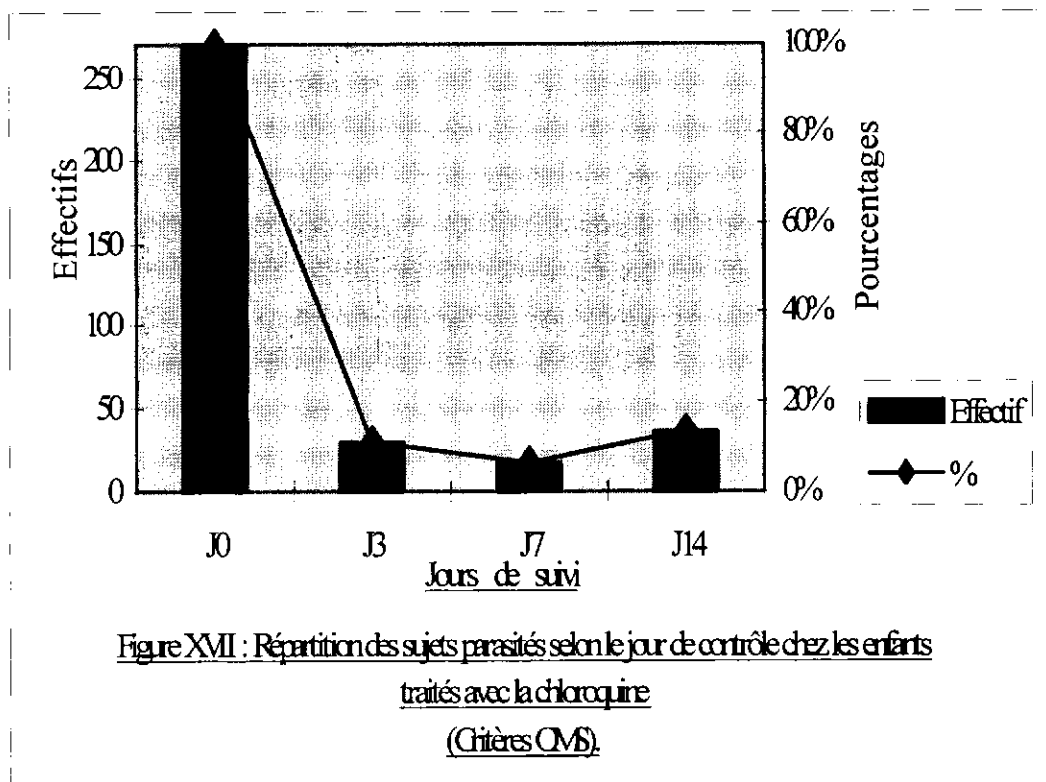
Classes d'âge (mois)	Types de résistance		TOTAL
	ETP	ETT	
0-12	5 (41.7%)	2 (8.7%)	7 (20%)
13-24	4 (33.3%)	10 (43.5%)	14 (40%)
25-36	1 (8.3%)	5 (21.7%)	6 (17.2%)
37-48	2 (16.7%)	2 (8.7%)	4 (11.4%)
49-60	0 (0%)	4 (17.4%)	4 (11.4%)
<b>TOTAL</b>	<b>12</b> <b>(100%)</b>	<b>23</b> <b>(100%)</b>	<b>35</b> <b>(100%)</b>

La répartition par âge ne montre pas de différence significative ( $\text{Khi}^2=2.94$  ;  $p=0.230$ ).

### **3.1.2. Efficacité parasitologique**

#### **3.1.2.1. Evolution de la parasitémie**

□ La figure XVII montre la répartition des sujets parasités, selon les jours de suivi chez les enfants traités avec la chloroquine, et répondant aux critères OMS.



Les parasites étaient retrouvés dans le sang à tous les jours de contrôle. Le nombre de sujets parasités a régressé de 271 à J0, à 36 (13.4%) à J14 avec une légère hausse entre J7 et J14.

Malgré tout, une certaine efficacité de la chloroquine contre les plasmodiums se trouvait confirmée, chez les enfants de 1 à 5 ans répondant aux critères préconisés par l'OMS.

□ Les parasitémies extrêmes ont connu une très forte baisse au cours des différents contrôles. C'est à J14 qu'on retrouvait une parasitémie maximale atteignant 100 000 GRP/mm<sup>3</sup> (Tableau n°52).

**Tableau 52 : Variation de la parasitémie chez les sujets traités avec la Chloroquine aux différents jours de contrôle (Critères OMS).**

Jour de contrôle	Nombre de sujets parasités	Variation de la parasitémie (GRP/mm <sup>3</sup> )	Moyenne géométrique (GRP/mm <sup>3</sup> )
J0	271	2 000 à 100 000	21 289
J3	29	12 à 26 000	594
J7	17	100 à 10 000	1067
J14	36	200 à 100 000	3210

### 3.1.2.2. Types de réponse parasitologique

□ Toutes les résistances apparues étaient de types RI tardifs ou RII. La chloroquinorésistance selon les critères OMS atteignait (Tableau n°53):

- 29.4% à Accart-ville en 1997 ; 16.6% en 1998, et 50% en 1999 ;
- à Bama, respectivement 20.7% , 23.8% et 11.1% en 1997, 1998, et 1999;
- à Léna, 7.1 et 14.3% en 1998 et 1999;
- à Toussiana, 29.2 et 6.1% en 1998 et 1999.

**Tableau 53 : Résultats du test d'efficacité parasitologique de la chloroquine par CSPS et par année (Critères OMS).**

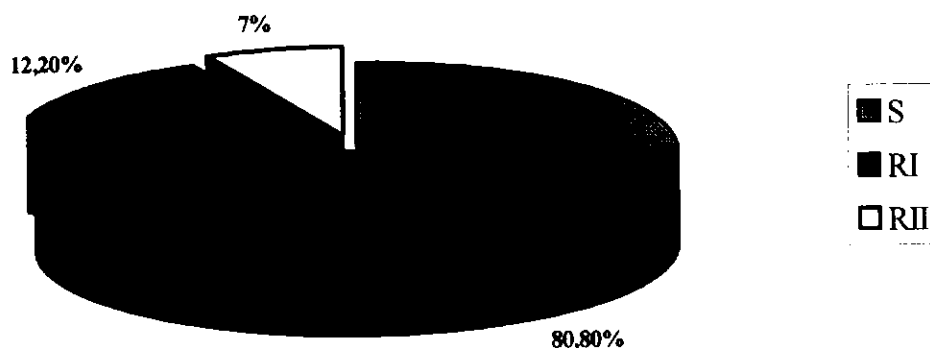
CSPS	ANNEE	REPOSE PARASITOLOGIQUE				
		EFFECTIF	S	RI	RII	TOTAL RESISTANCE
ACCART-VILLE	1997	17	12 (70.4%)	1 (5.9%)	4 (23.5%)	5 (29.4%)
	1998	12	10 (83.4%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	2 (16.6%)
	1999	12	6 (50.0%)	4 (33.3%)	2 (16.7%)	6 (50.0%)
BAMA	1997	29	23 (79.3%)	6 (20.7%)	0 (0%)	6 (20.7%)
	1998	21	16 (76.2%)	4 (19%)	1 (4.8%)	5 (23.8%)
	1999	36	32 (88.9%)	1 (2.8%)	3 (8.3%)	4 (11.1%)
LENA	1998	14	13 (92.9%)	1 (7.1%)	0 (0%)	1 (7.1%)
	1999	49	42 (85.7%)	4 (8.2%)	3 (6.1%)	7 (14.3%)
TOUSSIANA	1998	48	34 (70.8%)	9 (18.8%)	5 (10.4%)	14 (29.2%)
	1999	33	31 (93.9%)	2 (6.1%)	0 (0%)	2 (6.1%)
<b>TOTAL</b>		<b>271</b> <b>(100%)</b>	<b>219</b> <b>(80.8%)</b>	<b>33</b> <b>(12.2%)</b>	<b>19</b> <b>(7.0%)</b>	<b>52</b> <b>(19.2%)</b>

□ Pour les 3 années cumulées, le niveau de la chloroquinorésistance parasitologique était de 31.7% à Accart-ville; 19.8% à Toussiana; 17.4% à Bama; et enfin 12.7% à Léna (Tableau n°54).

**Tableau 54: Résultats du test d'efficacité parasitologique de la chloroquine par CSPS pour les 3 années (Critères OMS).**

CSPS	REPOSE	EFFECTIF	POURCENTAGE
ACCART-VILLE	S	28	68.3%
	R	13	31.7%
BAMA	S	71	82.6%
	R	15	17.4%
LENA	S	55	87.3%
	R	8	12.7%
TOUSSIANA	S	65	80.2%
	R	16	19.8%
TOTAL	S	219	80.8%
	R	52	19.2%

□ La figure XVIII montre le résultat cumulé des 3 années d'étude et pour les 4 sites.



**Figure XVIII : Résultat du test d'efficacité parasitologique de la chloroquine pour les 3 années d'étude et pour les 4 sites (Critères OMS).**

Le résultat cumulé pour tous les CSPS et sur les 3 années de notre étude indique 19.7% de chloroquinorésistance dont, 12.2% de RIT et 7% de RII.

□ Le tableau n°55 montre la répartition de la réponse parasitologique de la chloroquine en fonction de l'âge des sujets répondant aux critères OMS.

**Tableau 55: Réponse parasitologique à la chloroquine en fonction de l'âge des sujets (Critères OMS).**

Classes d'âges (mois)	Réponse parasitologique			Effectif	% de résistance
	S	RI	RII		
0-12	50	4	6	60	16.7%
13-24	59	14	5	78	24.4%
25-36	62	7	3	72	13.9%
37-48	29	5	3	37	21.8%
48-60	19	3	2	24	20.8%
<b>TOTAL</b>	<b>219</b>	<b>33</b>	<b>19</b>	<b>271</b>	<b>19.2%</b>

La répartition en fonction de l'âge ne montre pas une différence significative ( $\chi^2=0.49$  et  $p=0.782$ ).

### **3.1.3. Efficacité clinique et parasitologique**

□ La comparaison des réponses cliniques et parasitologiques montrait les associations suivantes (Tableau n°56):

- 219 RCA/S
- 12 RCA/RI
- 5 RCA/RII
- 12 ETP/RII
- 21 ETT/RIT
- 2 ETT/RII

**Tableau 56: Comparaison des réponses cliniques et parasitologiques chez les sujets traités avec la chloroquine (Critères OMS).**

Réponse parasitologique	Réponse clinique			TOTAL
	RCA	ETP	ETT	
S	219	0	0	219
RIT	12	0	21	33
RII	5	12	2	19
<b>TOTAL</b>	<b>236</b>	<b>12</b>	<b>23</b>	<b>271</b>

### **3.1.4. Efficacité hématologique**

Cent quarante sujets à J0 et 135 à J14 ont bénéficié de l'examen d'hématocrite. A J0, 59 étaient anémiés contre 89 qui présentaient un taux normal (Tableau n°57).

**Tableau 57 : Répartition des sujets traités à la chloroquine, selon le taux d'hématocrite à J0 et J14 (Critères OMS).**

Taux D'HTE (%)	J0		J14	
	Effectif	%	Effectif	%
10-14	7	5	1	0.7
15-19	7	5	1	0.7
20-24	45	32.1	14	10.4
<b>S/Total sujets anémiés</b>	<b>59</b>	<b>42.1</b>	<b>16</b>	<b>11.8</b>
25-29	30	21.5	29	21.5
30-34	38	27.1	70	51.9
35-39	10	7.2	16	11.9
40-44	2	1.4	3	2.2
45-49	1	0.7	1	0.7
<b>S/Total sujets non anémiés</b>	<b>81</b>	<b>57.9</b>	<b>119</b>	<b>88.2</b>
<b>TOTAL</b>	<b>140</b>	<b>100</b>	<b>135</b>	<b>100</b>

Au dernier jour de contrôle, on retrouvait chez les sujets traités à la chloroquine:

- Cent dix neuf (119) enfants qui ne présentaient aucune anomalie du taux d'hématocrite ; 83.2% d'entre eux avaient 1 taux d'hématocrite compris entre 25 et 34%, l'hématocrite moyen était de 32%.

- Seize (16) enfants étaient anémiés, 10 d'entre eux (62.3%) avaient 23 ou 24% d'hématocrite alors que 2 hématocrites étaient inférieurs à 20%. L'hématocrite moyen était de 22% .

□ L'évolution de l'hématocrite a pu être suivie chez 135 enfants à J14, cette évolution est donnée par le tableau n°58.

**Tableau 58 : Répartition des sujets traités à la chloroquine selon l'évolution du taux d'hématocrite entre J0 et J14 (Critères OMS).**

Taux d'hématocrite (%)	Effectif	%
Hte inchangé	14	10.4
Hte abaissé	25	18.5
Hte augmenté	96	71.1
<b>TOTAL</b>	<b>135</b>	<b>100</b>

On notait à J14 que:

-Quatorze (14) enfants avaient gardé le même taux d'hématocrite en dépit du traitement avec la chloroquine; 50% d'entre eux avaient 1 taux compris entre 30 et 34%. L'hématocrite moyen était de 31%; et un enfant était anémié.

-Quatre vingt seize (96) hématocrites avaient augmenté, donnant 1 hématocrite moyen de 31%. Malgré l'augmentation, 9 enfants étaient toujours anémiés. D'autre part, 53.1% d'hématocrites étaient retrouvés à 1 taux entre 30 et 34%.

-25 hématocrites ont baissé, le taux moyen était alors de 28%. Six (6) enfants dans ce groupe étaient anémiés. Douze (48%) hématocrites étaient compris entre 30 et 34%.

□ A J0, 58 cas d'anémie étaient recensés; à J14, 47 (79.7%) étaient corrigées. Trente sept (78.8%) corrections, l'ont été pour des anémies à J0 justifiées par 1 taux d'hématocrite entre 20 et 24%; alors qu'on notait une correction identique pour les autres anémies entre 10 à 14 et 15 à 19 % d'hématocrite à J0 (Tableau n°59).

**Tableau 59: Distribution des cas d'anémies corrigées à J14 chez les sujets traités avec la chloroquine (Critères OMS).**

Taux d'hématocrite à J0 (%)	Nombre de cas d'anémies à J0	Nombre de cas d'anémies Corrigées à J14
10 - 14	7 (11.9%)	5 (10.6%)
15 - 19	7 (11.9%)	5 (10.6%)
20 - 24	44 (76.2%)	37 (78.8%)
<b>TOTAL</b>	<b>58</b> <b>(100%)</b>	<b>47</b> <b>(100%)</b>

□ En dépit du traitement avec la chloroquine, on retrouvait à J14, onze (11) anémies (18.6%) qui n'avaient pas été corrigées; sept anémies non corrigées (63.6%), étaient justifiées à J0 par un taux d'hématocrite entre 20 et 24% (Tableau n°60).

**Tableau 60: Distribution des cas d'anémies non corrigées à J14 chez les sujets traités avec la chloroquine (Critères OMS).**

Taux d'hématocrite à J0 (%)	Nombre de cas d'anémie à J0	Nombre de cas d'anémies Non corrigées à J14
10 - 14	7 (11.9%)	2 (18.2%)
15 - 19	7 (11.9%)	2 (18.2%)
20 - 24	44 (76.2%)	7 (63.6%)
<b>TOTAL</b>	<b>58</b> <b>(100%)</b>	<b>11</b> <b>(100%)</b>

□ Le tableau n°61 donne une répartition des sujets anémiés qui tient compte de l'évolution de l'anémie après traitement à la chloroquine.

**Tableau 61 : Répartition des sujets anémiés selon l'évolution de l'anémie après traitement à la chloroquine (Critères OMS).**

Etat de l'anémie	Effectif	%
Anémie inchangée	10	17.2
Anémie aggravée	1	1.7
Anémie corrigée	47	81.1
<b>TOTAL</b>	<b>58</b>	<b>100</b>

Malgré le traitement à la chloroquine, une anémie s'est aggravée, 10 sont restées inchangées et 47 étaient corrigées.

### 3.1.5. Anémie et efficacité thérapeutique

□ Quatorze (14) anémies à J14 étaient associées à 1 succès thérapeutique, et 3 à 1 ETT (Tableau n°62).

**Tableau 62: Répartition des cas d'anémies à J14 en fonction de la réponse thérapeutique chez les sujets traités avec la chloroquine (Critères OMS).**

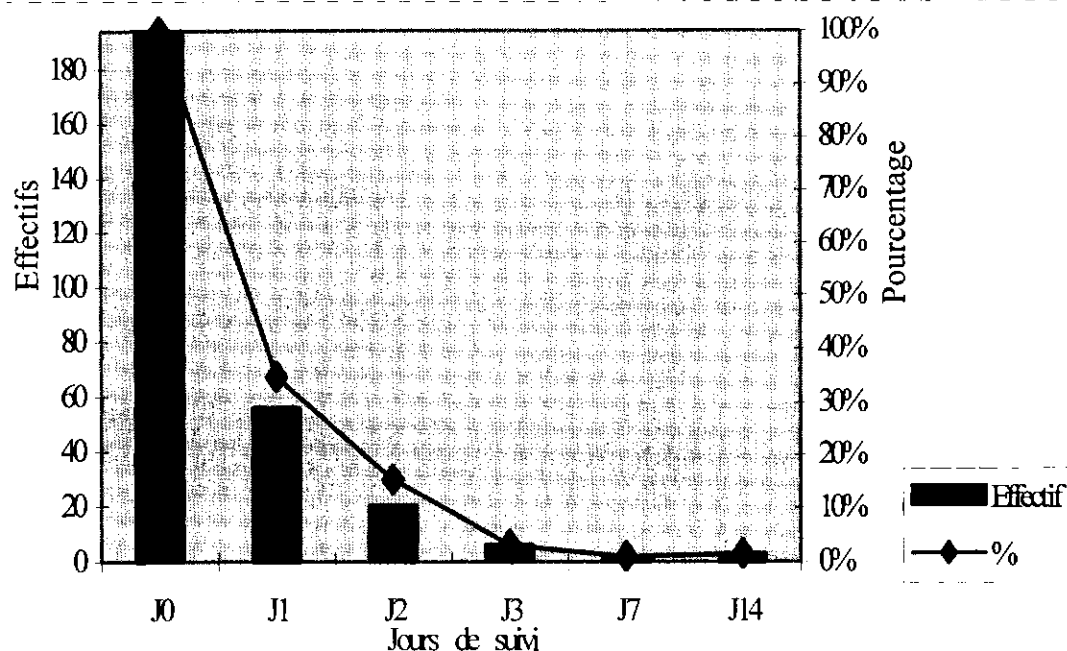
Réponse clinique	Effectif	Fréquence des anémies	Hématocrite moyen(%)
RCA	125	14	30
ETP	5	0	30
ETT	6	3	24

## 3.2. Réponse à la sulfadoxine-pyriméthamine

### 3.2.1. Efficacité clinique

#### 3.2.1.1. Evolution de la température

La figure XIX montre la répartition des cas de fièvre aux différents jours de suivi, chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine et répondant aux critères OMS.



**Figure XIX: Répartition des cas de fièvre selon les jours de suivi chez les enfants traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine (Critères OMS).**

Ils étaient 194 enfants répondant aux critères OMS, qui ont reçu de la sulfadoxine-pyriméthamine. Tous étaient fébriles à J0, et on retrouvait une température moyenne de 38.8°C. Aux différents jours de contrôle, cet effectif allait décroissant rapidement, et à J7, et J14 on ne comptait plus que 2 et 3 sujets fébriles. Une température moyenne de 37.1°C était notée à ces deux jours. Il apparaît ainsi une très grande efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine contre la fièvre chez ces enfants.

### 3.1.1.2. Types de réponse clinique

□ Aucun échec thérapeutique à la sulfadoxine-pyriméthamine n'a été retrouvé chez les enfants répondant aux critères OMS (Tableau n°63).

**Tableau 63: Résultats du test d'efficacité clinique de la sulfadoxine-pyriméthamine par CSPS pour les 3 années (Critères OMS).**

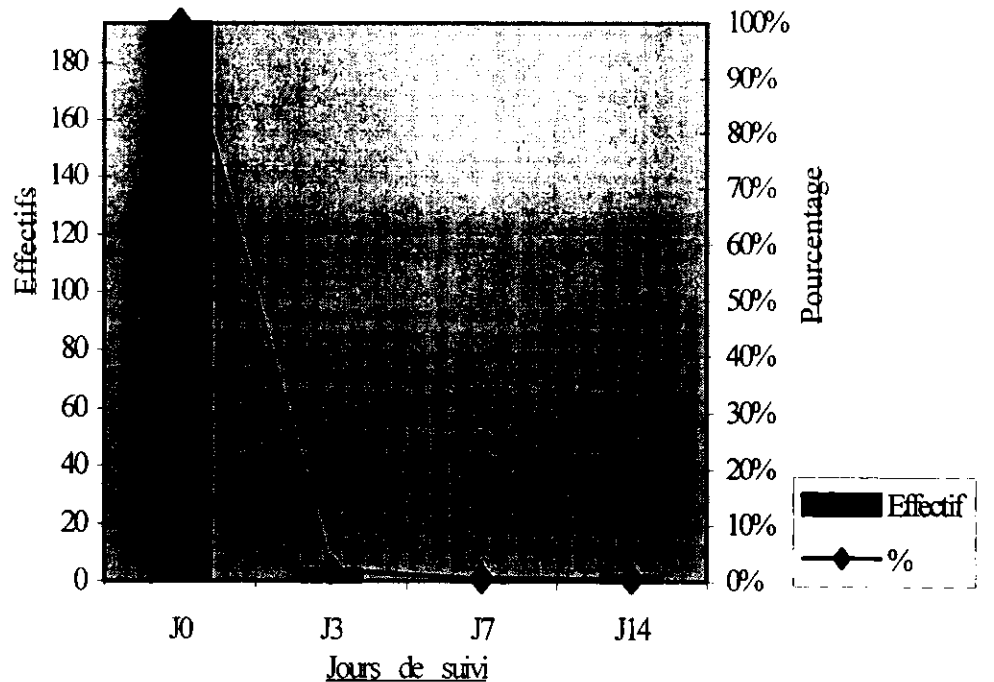
CSPS	Réponse clinique		
	RCA	ETP	ETT
Accart-ville	44	0	0
Bama	53	0	0
Lena	30	0	0
Toussiana	67	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>194</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Durant toute la période d'étude, on a compté 100% de succès thérapeutique pour l'association sulfadoxine-pyriméthamine, montrant une efficacité encore plus grande, et plus importante que chez les sujets du premier groupe qui répondaient à nos critères.

### **3.2.2. Efficacité parasitologique**

#### **3.2.2.1. Evolution de la parasitémie**

□ La figure XX montre la répartition des sujets parasités, et répondant aux critères OMS selon le jour de suivi.



**Figure XX : Répartition des sujets parasités selon le jour de contrôle chez les enfants traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine (Critères OMS).**

Les parasites étaient retrouvés dans le sang à tous les jours de suivi, mais l'évolution de la parasitémie a montré une très grande efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine sur les plasmodiums. Ils étaient 194 sujets porteurs de parasites à J0, puis 4 à J3, et 1 à J7. Aucun sujet n'était parasité à J14; l'indice plasmodique est passé de 100% à 0% entre J0 et J14.

□ La variation de la parasitémie, très importante à J0 a connu une évolution toute aussi importante, et les 2 parasitémies constatées à J14 étaient de 3 et 3657 GRP/mm<sup>3</sup> de sang. On notera cependant qu'à J7, un seul sujet était encore porteur de parasites (Tableau n°64).

**Tableau 64: Variation de la parasitémie chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine aux différents jours de contrôle (Critères OMS).**

Jour de contrôle	Nombre de sujets parasités	Variation de la parasitémie (GRP/mm <sup>3</sup> )	Moyenne géométrique (GRP/mm <sup>3</sup> )
J0	194	2 000 à 100 000	18 454
J3	4	240 à 60 000	1040
J7	1	35 000	35 000
J14	0	0	0

### 3.2.2.2. Types de réponse parasitologique

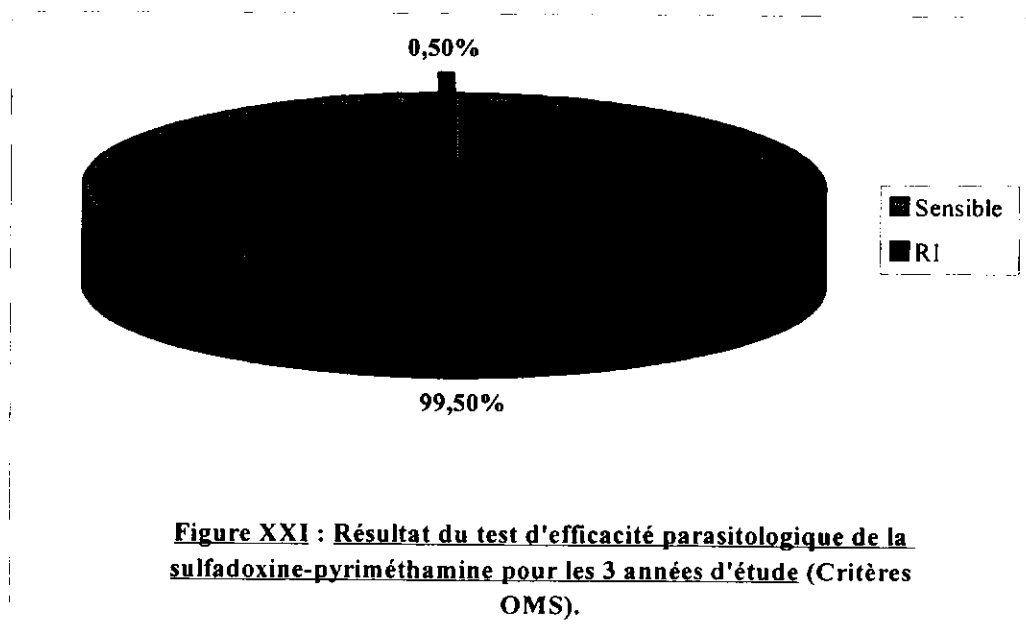
□ Une seule résistance parasitologique de type RIT, était apparue en 1998 à Léna, soit un taux annuel de 8.3% (Tableau n°65).

**Tableau 64: Résultats parasitologiques de la sulfadoxine-pyriméthamine par CSPS et par année (Critères OMS).**

CSPS	Année	Réponse parasitologique			
		S	RI	RII	TOTAL
Accart-ville	1997	12	0	0	12
	1998	13	0	0	13
	1999	19	0	0	19
Bama	1997	0	0	0	0
	1998	15	0	0	15
	1999	38	0	0	38
Léna	1998	11	1 (8.3%)	0	12
	1999	18	0	0	18
Toussiana	1998	26	0	0	26
	1999	41	0	0	41
<b>TOTAL</b>		<b>193</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>194</b>

La seule résistance parasitologique apparue en 1998 à Léna, a été retrouvée chez un enfant de 1 an.

□ Ce résultat représentait 3.4% de résistance pour Léna durant les 3 années d'étude. Pour tous les 4 CSPS cela représentait 0.5% de résistance et 99.5% d'efficacité parasitologique pour la sulfadoxine-pyriméthamine comme le montre la figure XXI.



### 3.2.3. Efficacité clinique et parasitologique

La seule résistance parasitologique notée était associée à 1 succès thérapeutique.

### 3.2.4. Efficacité hématologique

□ A J0, sur un total de 86 sujets traités à la sulfadoxine-pyriméthamine et ayant subi l'examen d'hématocrite, 35 étaient anémiés et 51 présentaient un taux normal, leur répartition en fonction de l'hématocrite est montrée par le tableau n°66 .

**Tableau 66 : Répartition des sujets traités à la sulfadoxine-pyriméthamine selon le taux d'hématocrite à J0 et J14 (Critères OMS).**

Taux D'HTE (%)	J0		J14	
	Effectif	%	Effectif	%
10-14	1	1.2	0	0
15-19	4	4.6	0	0
20-24	30	34.9	4	4.6
<b>S/Total sujets anémiés</b>	<b>35</b>	<b>40.7</b>	<b>4</b>	<b>4.6</b>
25-29	22	25.6	20	23.2
30-34	18	20.9	52	60.5
35-39	11	12.8	9	10.5
40-44	0	0	1	1.2
<b>S/Total sujets non anémiés</b>	<b>51</b>	<b>59.3</b>	<b>82</b>	<b>95.4</b>
<b>TOTAL</b>	<b>86</b>	<b>100</b>	<b>86</b>	<b>100</b>

Au dernier jour de contrôle :

- Quatre vingt deux (82) sujets ayant bénéficié du suivi hématologique ne présentaient aucune anomalie de l'hématocrite. Cinquante deux hématocrites (63.4%) étaient compris entre 30 et 34%; l'hématocrite moyen était de 31%.

- Quatre (4) anémies ont été recensées à J14 malgré le traitement avec la sulfadoxine-pyriméthamine. Deux enfants anémiés avaient 1 taux d'hématocrite de 22%, et les 2 autres respectivement 20 et 24%. L'hématocrite moyen était de 22%.

□ L'évolution de l'hématocrite après traitement à la sulfadoxine-pyriméthamine chez les enfants traités répondant aux critères OMS est donnée par le tableau n°67.

Après avoir reçu la sulfadoxine-pyriméthamine lors du traitement :

- 6 enfants ont montré le même taux d'hématocrite à J14; un d'entre eux était cependant anémié avec un hématocrite de 20%. Quant à l'hématocrite moyen, il était de 29%.

- chez 64 enfants il a été constaté une augmentation du taux d'hématocrite. Malgré cette augmentation, 3 anémies ont été retrouvées. Trente cinq (54.7%) hématocrites se retrouvaient entre 30 et 34%, pendant que l'hématocrite moyen était de 31%.

- dans 16 cas, l'apport de sulfadoxine-pyriméthamine n'avait pas empêché une baisse de l'hématocrite. Treize hématocrites (81.2%) étaient retrouvés entre 30 et 34%. L'hématocrite moyen était de 31%, et la baisse du taux n'a entraîné aucune anémie.

**Tableau 67 : Répartition des sujets traités à la sulfadoxine-pyriméthamine selon l'évolution du taux d'hématocrite entre J0 et J14 (Critères OMS).**

Taux d'hématocrite (%)	Effectif	%
Hte inchangé	6	7
Hte abaissé	16	18.6
Hte augmenté	64	74.4
<b>TOTAL</b>	<b>86</b>	<b>100</b>

□ Trente une (31) anémies sur 35 constatées (88.6%) à J0 chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine étaient corrigées à J14 ; 87.1% des corrections avaient concerné des anémies justifiées à J0 par un hématocrite compris entre 20 et 24% (Tableau n°68).

**Tableau 68: Distribution des cas d'anémies corrigées à J14 chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine (Critères OMS).**

Taux d'hématocrite à J0 (%)	Nombre de cas d'anémie à J0	Nombre de cas d'anémies Corrigées à J14
10 - 14	1 (2.9%)	1 (3.2%)
15 - 19	4 (11.4%)	3 (9.7%)
20 - 24	30 (85.7%)	27 (87.1%)
<b>TOTAL</b>	<b>35</b> <b>(100%)</b>	<b>31</b> <b>100%</b>

□ Quatre (4) anémies n'étaient pas corrigées à J14, en dépit de l'apport de sulfadoxine-pyriméthamine, 75% de non correction étaient retrouvée pour des anémies justifiées à J0 par un taux d'hématocrite entre 20 et 24% (Tableau n°69).

**Tableau 69: Distribution des cas d'anémies non corrigées à J14 chez les sujets traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine (Critères OMS).**

Taux d'hématocrite à J0 (%)	Nombre de cas d'anémie à J0	Nombre de cas d'anémies non corrigées à J14
10 - 14	1 (2.9%)	0 (0%)
15 - 19	4 (11.4%)	1 (25%)
20 - 24	30 (85.7)	3 (75%)
<b>TOTAL</b>	<b>35</b> <b>(100%)</b>	<b>4</b> <b>(100%)</b>

□ Le tableau n°70 donne une répartition des sujets anémiés qui tient compte de l'évolution de l'anémie après traitement à la sulfadoxine-pyriméthamine.

**Tableau 70 : Répartition des sujets anémiés selon l'évolution de l'anémie après traitement à la sulfadoxine-pyriméthamine (Critères OMS).**

Etat de l'anémie	Effectif	%
Anémie inchangée	4	11.4
Anémie aggravée	0	-
Anémie corrigée	31	88.6
<b>TOTAL</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

Après le traitement à la sulfadoxine-pyriméthamine, aucune anémie ne s'est aggravée, par contre, 4 sont restées inchangés et 31 étaient corrigées.

### 3.2.5. Anémie et efficacité thérapeutique

Les 4 anémies non corrigées à J14 étaient associées à des succès thérapeutiques.

### 3.3. Comparaison des réponses à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine chez les sujets répondants aux critères OMS.

#### 3.3.1. Réponse clinique

□ Aux différents jours de suivi, la comparaison du nombre de sujets fébriles sous chloroquine et sous sulfadoxine-pyriméthamine ne montre pas de différence significative (Tableau n°71).

**Tableau 71: Comparaison entre les proportions de sujets fébriles selon le médicament administré et le jour de suivi (Critères OMS).**

Jour de suivi	J1	J2	J3	J7	J14
Fébriles sous CQ	50 (18.5%)	18 (6.6%)	17 (6.3%)	15 (5.6%)	27 (10.1%)
Fébriles sous SP	56 (34.8%)	20 (15.3%)	6 (3.1%)	2 (1%)	3 (1.5%)
<b>P</b>	<b>0.063</b>	<b>0.676</b>	<b>0.210</b>	<b>0.483</b>	<b>0.388</b>

L'évolution des températures moyennes montre une variation plus rapide pour la chloroquine au cours des trois premiers jours (Figure XXII), mais la comparaison du nombre de sujets fébriles à ces jours, donne une différence qui n'est pas significative ( $\text{Khi}^2=4.37$  ;  $p=0.4976136$ ).

☒ La figure XXII montre l'évolution dans le temps des moyennes des températures selon le médicament administré chez les enfants répondants aux critères OMS.

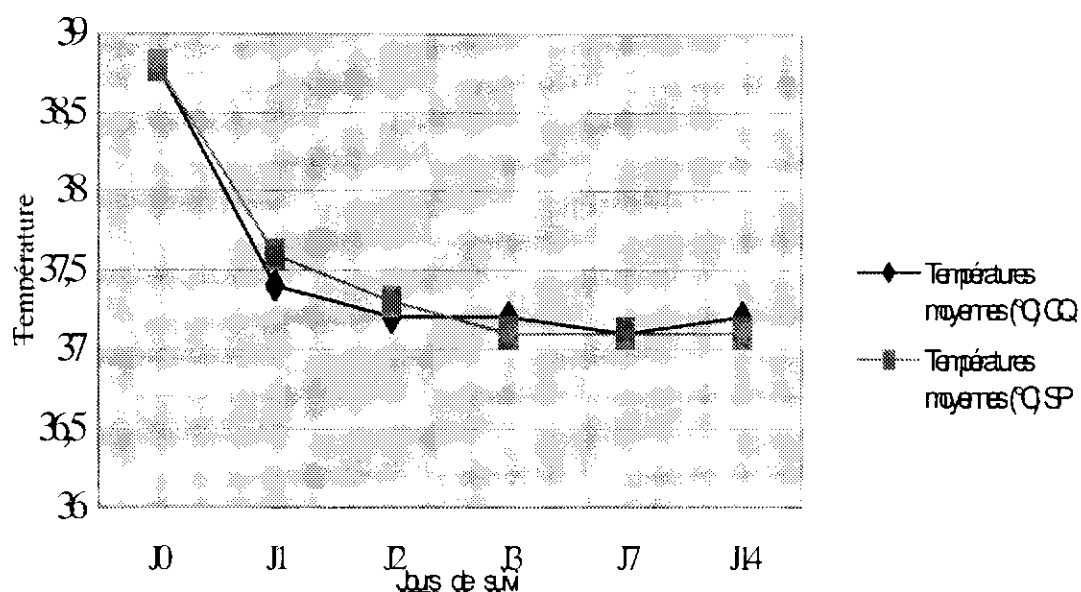


Figure XXII : Evolution dans le temps des températures des enfants selon le médicament reçu et le jour de suivi (Critères OMS)

Les moyennes des températures des sujets sous sulfadoxine-pyriméthamine étaient plus basses jusqu'à J3. A partir de J7, les sujets sous chloroquine ont présenté des températures moyennes plus élevées.

☒ La comparaison des réponses cliniques des deux médicaments, est donnée dans le tableau n°72; la différence est hautement significative ( $\text{Khi}^2=26,99$  et  $p=0,0000001$ ).

**Tableau 72: Comparaison des réponses cliniques observées sous chloroquine et sous sulfadoxine-pyriméthamine (Critères OMS).**

Résultats	Médicament	
	CQ	SP
Total des échecs thérapeutiques	35 (12.9%)	0 (0%)
Total des RCA	236 (87.1%)	194 (100%)
Effectif total	271 (100%)	194 (100%)

La sulfadoxine-pyriméthamine s'est montrée plus efficace que la chloroquine, dans la correction de la fièvre.

### **3.3.2. Réponse parasitologique**

□ La comparaison entre les proportions de sujets porteurs de parasites, selon le médicament administré, et le jour de suivi, ne montre aucune différence significative ( $\text{Khi}^2=2.29$ ) (Tableau n°73 ).

**Tableau 73: Comparaison entre les proportions de sujets porteurs de parasites selon le médicament administré et le jour de suivi (Critères OMS).**

Jour de suivi	J3	J7	J14
Sujets parasités sous CQ	29 (10.8%)	17 (6.3%)	36 (13.4%)
Sujets parasités sous SP	4 (2.1%)	1 (0.5%)	2 (1%)
P	0.849126	0.817203	0.459595

□ Le tableau n°74 montre comment les effectifs des sujets parasités ont évolué aux différents jours de suivi et la variation des parasitémies extrêmes.

**Tableau 74 : Variation du nombre de sujets parasités et des extrêmes des densités parasitaires en fonction du jour de suivi et du médicament reçu (Critères OMS).**

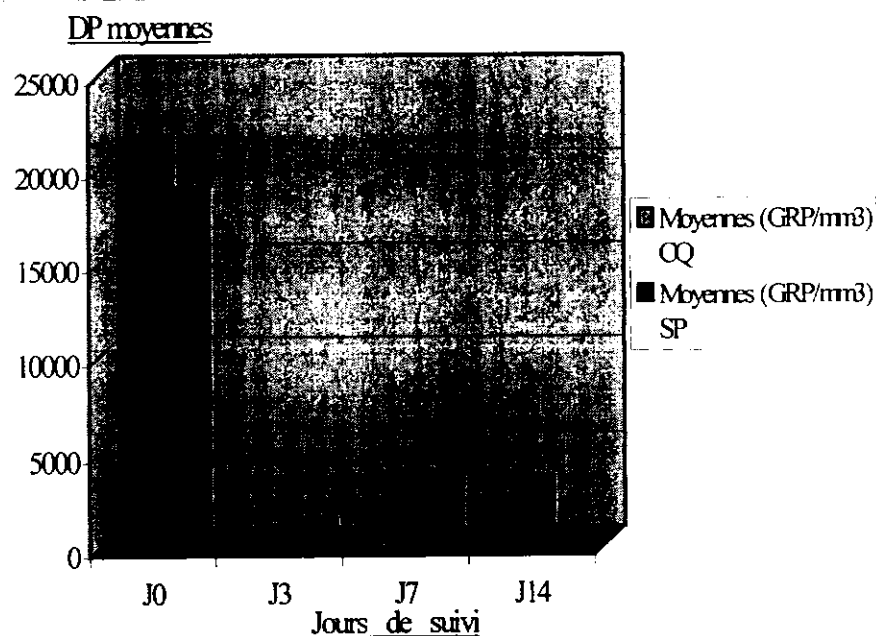
JOUR DE CONTROLE	Sujets sous chloroquine		Sujets sous SP	
	Effectif	Variation de la DP	Effectif	Variation de la DP
<b>J0</b>	271	2 000 - 100 000	194	2 000 - 100 000
<b>J3</b>	29	12 - 26 000	4	240 - 60 000
<b>J7</b>	17	100 - 10 000	1	35 000
<b>J14</b>	36	200 - 100 000	0	-

A J3, l'effectif des sujets parasités baisse de 89.3% pour les sujets traités avec la chloroquine contre 98% pour ceux traités à la sulfadoxine-pyriméthamine. Les extrêmes des densités parasitaires étaient cependant plus élevés dans le second groupe.

A J7, la baisse des effectifs étaient respectivement de 93.7% et 99.5% pour les sujets sous chloroquine et sous sulfadoxine-pyriméthamine. Un seul sujet sous sulfadoxine-pyriméthamine était encore parasité avec une parasitémie supérieure à la maximale des sujets sous chloroquine.

A J14, on constatait qu'aucun sujet sous sulfadoxine-pyriméthamine n'était parasité contre 36 sujets sous chloroquine avec des densités parasitaires extrêmes en hausse.

□ La figure XXIII montre l'évolution dans le temps des moyennes des densités parasitaires, selon le médicament, chez les enfants répondant aux critères OMS.



**Figure XXIII : Evolution dans le temps des moyennes des densités parasitaires des enfants selon le médicament reçu et le jour de suivi (Critères OMS).**

L'évolution des moyennes des densités parasitaires des enfants sous chloroquine et sulfadoxine-pyriméthamine est presque identique aux différents jours de suivi. A J7, un seul sujet sous sulfadoxine-pyriméthamine était encore porteur de parasites, ce qui explique la différence observée.

□ La sulfadoxine-pyriméthamine a montré une plus grande efficacité parasitologique que la chloroquine ( $K_{hi2}=38.97$  et  $p=0.0000001$ ) ceci est montré par le tableau n°75.

**Tableau 75 : Répartition des types de réponses parasitologiques observés à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine (Critères OMS).**

Médicament Administré	Type de réponse parasitologique	
	Sensibles	Résistants
CQ	219 (80.8%)	52 (19,2%)
SP	193 (99.5%)	1 (0.5%)

### **3.3.3. Réponse hématologique**

□ Les deux médicaments n'ont montré aucune différence d'efficacité du point de vue hématologique (Tableau n°76).

**Tableau 76: Comparaison de la réponse hématologique en fonction du médicament administré (Critères OMS).**

Médic	Proportion d'hématocrites à J14				Proportion d'anémies à J14		
	Htes normaux	Htes non changés	Htes augmentés	Htes baissés	Corrigées	Non corrigées	Apparue
<b>CQ</b>	119 (88.1%)	14 (10.4%)	96 (71.1%)	25 (18.5%)	47 (79.7%)	11 (18.6%)	1 (6.25%)
<b>SP</b>	82 (95.3%)	6 (10.2%)	64 (74.4%)	16 (18.6%)	31 (88.6%)	4 (11.4%)	0 (0%)
<b>P</b>	<b>0.0928</b>	<b>0.1967</b>	<b>0.5630</b>	<b>0.7600</b>	<b>0.3456</b>	<b>0.5023</b>	.....

### **3.3.4. Relation densité parasitaire et anémie**

L'anémie ne semblait pas liée à la densité parasitaire de départ. En effet, la moyenne géométrique des sujets dont l'hématocrite est normal à J0 était de 16221 et celle des sujets dont l'hématocrite est anormal de 18470 GRP/mm<sup>3</sup>. La comparaison des 2 moyennes donne une valeur de  $p=0.853352$ .

## **4. COMPARAISON DES RESULTATS SELON LES DEUX PROTOCOLES**

### **4.1. Efficacité clinique**

□ Les deux médicaments ont montré la même efficacité clinique pour les protocole OMS et CRCP (Tableau n°77).

**Tableau 77: Comparaison des réponses cliniques de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyrimétamine selon les deux protocoles.**

Réponse clinique	Médicament utilisé	Réponse clinique		
		OMS	CRCP	p
Echecs	CQ	35 (12.9%)	36 (10.4%)	<b>0.963931</b>
	SP	0 (0%)	1 (0.3%)	.....
Succès	CQ	236 (87.1%)	396 (89.6%)	<b>0.363801</b>
	SP	194 (100%)	389 (99.7%)	<b>0.983062</b>

#### **4.2. Efficacité parasitologique**

□ La comparaison de l'efficacité parasitologique de la chloroquine selon les deux protocoles et de la sulfadoxine-pyriméthamine également selon les 2 protocoles ne montre aucune différence significative (Tableau n°78).

**Tableau 78: Comparaison de la réponse parasitologique de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine selon les 2 protocoles.**

Réponse parasitologique	Médicament utilisé	Protocole		
		OMS	CRCP	p
Résistants	CQ	52 (19,2%)	81 (18,4%)	<b>0.952031</b>
	SP	1 (0,5%)	3 (0,9%)	<b>0.326670</b>
Sensibles	CQ	219 (80,8%)	361 (81,6%)	<b>0.923364</b>
	SP	193 (99,5%)	387 (99,1%)	<b>0.982113</b>

#### **4.3. Efficacité hématologique**

□ La comparaison de l'efficacité hématologique des 2 médicaments selon les 2 protocoles ne montre aucune différence significative (Tableau n°79).

**Tableau 79: Comparaison de l'efficacité hématologique de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine selon les 2 protocoles.**

Réponse hématologique	Médicament utilisé	Protocole		
		OMS	CRCP	p
Anémies corrigées	CQ	47 (79.7%)	51 (78.5%)	<b>0.655140</b>
	SP	31 (88.6%)	35 (89.7%)	<b>0.821103</b>
Anémies non corrigées	CQ	11 (18.6%)	13 (20%)	<b>0.925012</b>
	SP	4 (11.4%)	4 (10.3%)	<b>0.978231</b>

## **VII. DISCUSSION**

## **1. Comparaison des deux protocoles d'étude (OMS versus CRCP)**

Notre étude a inclus des enfants d'âge compris entre 0 et 15 ans. Nos résultats ont montré une relation entre la réponse thérapeutique et l'âge des patients contrairement aux conclusions de OUEDRAOGO [102] et ZABRE [142] en 1997 à Bobo-Dioulasso. Cette relation a été rapportée par OSORIO et coll. en 1999 en Colombie [101]. Ce constat montre que les enfants de moins de 5 ans sont les plus touchés par le phénomène de la résistance [99]. Toutefois, dans notre zone d'étude il n'y a pas une différence statistiquement significative entre les enfants de 0 à 5 ans et ceux de 0 à 15ans aux plans de l'efficacité thérapeutique, parasitologique et hématologique, de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine.

Le groupe d'âge entre 0 et 5 ans correspond au groupe des sujets non encore immuns. Cette tranche d'âge a constituer 60.3% de notre échantillon définitif. C'est classiquement la population la plus vulnérable et c'est dans cette même population qu'apparaît en premier lieu le problème de la chimiorésistance. Dans le groupe d'enfants traités avec la chloroquine, 77.8% des échecs thérapeutiques et 68.1% des résistances parasitologiques étaient retrouvés chez les enfants de moins de 5 ans ce qui rendait bien compte de leur vulnérabilité due à leur manque d'immunité.

Ainsi, les résultats aux quels nous sommes parvenus, n'ont pas montré de différence significative selon les 2 protocoles. OUEDRAOGO [102] et ZABRE [142] ont antérieurement fait le même constat. Cependant, nos critères ont permis de recruter un échantillon plus représentatif et d'avoir une appréciation plus large sur le phénomène de chimiorésistance.

## **2. Du suivi de 14 jours**

Le test simplifié de 14 jours a été mis au point par l'OMS en 1994 pour palier aux limites des tests de 7 et 28 jours standardisés également par l'OMS en 1973 [96]. Il introduit des critères cliniques et parasitologiques et a été modifié en 1996 [97]. De nombreuses études antérieures à la notre et effectuées à Bobo [5,41,64,66,68,70] ont été réalisées selon le schéma de 7 jours.

L'application du protocole simplifié de 14 jours lors de notre étude nous a permis de relever les avantages suivants :

- Le recueil des données clinique et épidémiologiques sur le terrain ;
- La possibilité de déceler les résistances RI tardifs et certains cas d'ETT, ce qui ne serait pas possible avec le test de 7 jours.

Cependant, le test de 14 jours présente certains inconvénients dont :

- L'obligation pour les patients de se présenter à J14. Notre étude a été réalisée dans des villages et en période hivernale donc de culture ; ce qui fait que malgré le consentement des parents un certain nombre de patients qui ont été considérés comme guéris (notamment par l'absence du signe clinique de fièvre) ne sont plus revenus. Ceci pourrait justifier en partie notre taux de 4.7% de perdus de vue même si ce taux n'est pas significativement élevé.
- Des phénomènes de réinfestations ont pu être possibles (surtout que notre période d'étude correspond à la période de forte transmission), entraînant des fausses résistances RI.
- Plusieurs facteurs comme la prise de produits traditionnels, les problèmes pharmacocinétiques (faible absorption, faibles taux de biotransformation, élimination rapide, etc.) qui ne sont pas liés à la résistance des parasites, peuvent être à l'origine d'une rechute clinique et / ou parasitologique et donc fausser l'interprétation du test *in vivo*. C'est alors qu'on peut se demander si le test standard de 7 jour ne lui est pas préférable[109].

### 3. De l'efficacité clinique des 2 médicaments

Depuis l'apparition de la chimiorésistance de *P. falciparum* en 1982 au Burkina Faso [10], une surveillance régulière a été entreprise à travers des études de chimiosensibilité *in vivo* et *in vitro* [5]. A Bobo-Dioulasso, les études les plus récentes ont montré des taux de résistance thérapeutique à la chloroquine variant de 5% à 17% et à la sulfadoxine-pyriméthamine de 0% selon les sites [102,142].

□ Concernant la chimiosensibilité à la chloroquine, les taux d'échecs thérapeutiques variaient de 5.5% à 16.1% dans les différents sites pour les 3 années d'étude. Ces chiffres restent globalement comparables à ceux observés ces dernières années chez des populations similaires à Bobo-Dioulasso. Ces résultats nous donnent une évaluation de la résistance thérapeutique de *P. falciparum* à la chloroquine de 10.4% (2.7% d'ETP et 7.7% d'ETT) de 1997 à 1999 dans la région de Bobo. Ce taux est en légère baisse par rapport au taux de 17% rapporté par OUEDRAOGO en 1997 [102], et en nette hausse par rapport aux 5% observés par ZABRE dans la même année [142]. Cependant, notre résultat a été établie sur un échantillon plus représentatif et a concerné plusieurs sites d'étude.

A Madagascar, MILJAONA et coll. [91] avaient rapporté un taux identique en 1997 alors que OSORIO et coll. en Colombie [101] ainsi que WILLIAMS et coll. en Zambie[138] ont publié des taux plus bas en 1999.

Au Mali, DOUMBO [44] retrouve dans la région de Mopti en 1997 : un taux similaire de 10% à Bandiagara et un taux plus élevé de 14.1% à Mopti.

□ Quant à la sulfadoxine-pyriméthamine, nos résultats montrent un taux d'échec thérapeutique de 0.26% à cette association (ceci représentait 1 seul ETP retrouvé à Léna en 1999) soit 99.74% d'efficacité thérapeutique.

OUEDRAOGO en 1997 à Bobo [102] ainsi que WILLIAMS et coll. en 1999 [138] en Zambie ont noté la même efficacité pour la sulfadoxine-pyriméthamine.

Ainsi, notre étude montre une tendance à la stabilisation du niveau de la chimiorésistance à Bobo-Dioulasso, loin certainement des 30% d'échec thérapeutique retenu par l'OMS pour le changement de médicament dans le programme national [68] mais qui reste un signal fort pour que les efforts soient maintenus afin de préserver le plus longtemps encore l'efficacité de ces 2 antipaludiques : la chloroquine conserve une bonne efficacité thérapeutique déjà indiquée par de nombreuses études antérieures [5,41,64,66,68,70] et la sulfadoxine-pyriméthamine une efficacité clinique totale.

#### **4. De l'efficacité parasitologique des 2 médicaments**

Des travaux effectués en 1983 et 1984 dans différentes régions de savane avaient montré un haut niveau de sensibilité *in vivo* des souches locales de *P. falciparum* vis-à-vis de la chloroquine (BAUDON et coll. , 1984) [14,19] ; cependant pour la première fois au

fois au Burkina Faso et en Afrique de l'Ouest, il avait été décrit un cas de résistance *in vitro* à la chloroquine (BAUDON et coll., 1984) [14].

Les tests *in vivo* permettent d'évaluer la valeur de schémas thérapeutiques dans le traitement des accès palustres. Avec les Amino-4-Quinoléines, la disparition des hématozoaires sensibles est de 4 Jours. La persistance d'une parasitémie aux jours 5, 6, 7 à une densité égale ou supérieure à la valeur initiale correspond à une résistance complète (RIII) ; sa persistance à une densité inférieure à 25% de la valeur initiale correspond à une résistance partielle (RII), la <<disparition>> de la parasitémie à J5 et J6 et sa remontée à un taux détectable au 7<sup>ème</sup> jour à une recrudescence précoce (RI) [83,132]. Dans notre étude, les parasitémies étaient contrôlées à J3, J7, et J14.

Nous avons inclus dans notre étude, les sujets dont nous avons vérifié la prise orale effective de 25mg/kg de chloroquine en 3 jours et 25mg/kg de sulfadoxine en un seul jour. Nous n'avons pas mesuré les taux sanguins de ces produits et nous ne savons pas si certains cas de diminution d'efficacité ne sont pas dus à des taux faibles de ces produits par malabsorption ou métabolisation accélérée.

#### □ *De l'efficacité parasitologique de la chloroquine*

Parmi les enfants traités avec la chloroquine, 27 étaient porteurs d'hématozoaires à J7 contre 61 à J14. Les résultats ont donné 60 résistances partielles de types RI tardifs et 21 de types RII. Ces chiffres représentaient des taux de chloroquinorésistance de 9.8 à 33% selon le site durant la période d'étude.

Le taux de 33% retrouvé à Toussiana est très élevé, un taux identique avait été rapporté en 1992 [41] mais depuis toutes les études semblent montrer une baisse de la chloroquinorésistance à Bobo. Si ce taux devait être confirmé par d'autres études, cela sonnerait une alarme à propos de l'efficacité de la chloroquine dans cette zone de la région. D'autre part, nos résultats montrent que la répartition des souches chloroquinorésistantes apparaît très hétérogène dans la région de Bobo-Dioulasso. En effet, nous avons noté une variation assez importante des taux de résistance d'un site à l'autre et dans le même site, d'une année à l'autre sans pouvoir dire si dans certains cas ceci n'est pas le fait d'un biais quelconque.

Rapportée à tout notre échantillon d'étude, la chloroquinorésistance est de 18.4% de 1997 à 1999 dans la région de Bobo-Dioulasso à peu près au même niveau que le taux de

16% rapporté antérieurement par GUIGUEMDE et coll. [53] puis par OUEDRAOGO et coll. [109]. Plus récemment encore, OUEDRAOGO [102] et ZABRE [142] ont retrouvé des taux plus élevés.

Au Mali, DOUMBO[44] retrouve dans la région de Mopti des taux respectivement de 16.9% pour la ville de Mopti et 12.85% à Bandiagara en 1997. D'autres études menées dans différents pays ont également rapporté des taux plus élevés :

- 32% à Madagascar de 1996 à 1997 [91],
- 30% en Zambie en 1996 [138],
- 37% au Cameroun en 1989 [72],
- 34% au Gabon entre 1987 et 1988 [114],
- 23.4% en Guinée-Equatoriale en 1991 [46,117].

En 1993 au Congo, CHANDENIER et coll. ont rapporté un taux de 14% [30] inférieur à notre résultat.

#### □ *De l'efficacité parasitologique de la sulfadoxine-pyriméthamine*

Dans le groupe des enfants traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine, ils ont été 2 à J7 et 2 à J14 à porter des parasites dans le sang. Nous n'avons retrouvé que des résistances partielles RI<sub>t</sub> (02) et RI<sub>II</sub> (01), ce qui a représenté 0.90% de résistance parasitologique à la sulfadoxine-pyriméthamine de 1997 à 1999 dans la région de Bobo-Dioulasso. Les taux de 14.2% [5] et 3.2% [5] retrouvés en 1991 et 1993 puis 1.5% [102] en 1997 montraient tous un niveau de résistance supérieur au notre. Cette résistance était nulle en 1992 et 1994 [5]. Nos résultats semblent montrer une stabilisation de la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine à un très bon niveau à Bobo. En Afrique, VON SEIDLEIN et coll. ont noté un taux de 3.1% en 1999 en Gambie [128], au Mali un taux inférieur à 1% a été rapporté en 1999 [42].

Ainsi nos résultats ont confirmé l'existence de souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine aux doses habituellement employées et ont également mis en évidence que dans la majorité des cas, la chloroquine reste efficace pour faire chuter la parasitémie. La chloroquine peut être toujours considérée comme le médicament de première intention et la sulfadoxine-pyriméthamine qui conserve une efficacité clinique totale et parasitologique très bonne garde sa place de médicament de deuxième ligne dans le traitement du paludisme simple. Nul doute cependant qu'une utilisation plus large de la sulfadoxine

entraînerait rapidement une forte résistance comme cela s'est réalisé en Asie et parfois en Afrique [52].

## 5. De l'efficacité hématologique des 2 médicaments

Dans les régions tropicales et notamment en zone rurale, le paludisme constitue avec la malnutrition la première étiologie de l'anémie [86].

En parasitologie, le taux d'hématocrite est souvent utilisé en enquête de masse pour mesurer l'anémie. L'estimation du taux d'hémoglobine est obtenue en divisant le taux d'hématocrite par 3. D'une manière générale, l'anémie due au paludisme répond bien au traitement antipaludique.

Notre étude nous a permis de suivre 306 enfants afin de mesurer l'impact du traitement sur la correction de l'anémie. Nous avons retrouvé 33.7% d'anémie chez ces enfants.

La chloroquine a montré un taux d'efficacité hématologique de 79.7% contre un taux de 86.6% pour la sulfadoxine-pyriméthamine sans que cette différence ne soit significative.

La même efficacité pour la chloroquine a été retrouvée au Mali en 1997 [44].

Malgré le traitement à la chloroquine, une anémie est apparue chez un enfant à J14. Contrairement aux conclusions de PHILLIPS et al. [112], notre étude n'a pas montré de relation entre l'anémie et la parasitémie. La persistance de l'anémie ne semble pas non plus liée à la réponse thérapeutique du médicament puisque 20 anémies sur les 23 retrouvées à J14 étaient associées à un succès thérapeutique. L'anémie dans notre zone d'étude est sûrement multifactorielle.

## 6. De la période d'étude

La période de Juillet-Août à Décembre est celle où l'on rencontre pour la région de Bobo-Dioulasso, une forte incidence du paludisme. C'est la période dite de l'hivernage qui correspond à la saison des pluies et où les conditions géoclimatiques sont favorables à une forte transmission palustre [28,116]. De ce fait le recrutement des patients est plus aisé.

Mais cette saison correspond également à la saison des cultures et des vacances; les enfants sont très sollicités dans les champs et peuvent manquer les derniers contrôles si leurs parents estiment qu'ils sont guéris. Il y a également la possibilité que les enfants voyagent et tous ces facteurs peuvent contribuer à augmenter le nombre de perdus de vue.

Enfin, l'application du test d'efficacité de 14 jours pendant cette période peut avoir favorisé des réinfestations et contribué aux 18.4% de chloroquinorésistance obtenus.

### **7. De l'absence de tests *in vitro***

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 d'apparaître *in vivo* [69]. Ainsi, la réponse *in vitro* traduit le niveau réel de sensibilité de *P. falciparum* aux antimalariques. La réalisation de tests *in vitro* couplés aux tests *in vivo* nous aurait permis d'apprécier avec plus de précision encore, le niveau réel de chimiosensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine à Bobo-Dioulasso de 1997 à 1999. Mais cette technique très lourde ne pouvait pas être appliquée dans nos sites ruraux d'étude.

## VIII.CONCLUSION

La réalisation dans la région de Bobo-Dioulasso durant la période de forte transmission palustre de 1997 à 1999 d'un test d'efficacité thérapeutique de la chloroquine (à la dose de 25mg / kg) et de la sulfadoxine-pyriméthamine (à la dose de 20mg / kg de sulfadoxine) chez des enfants de 0 à 15 ans a montré que ces produits sont encore efficaces dans respectivement 88.6% et 96.9% des cas. Sur l'effectif total, aucun cas de résistance (RIII) n'a été observé. C'est pourquoi nous préconisons de continuer à utiliser ces produits dans le traitement des accès palustres simples.

En effet, le niveau de résistance actuel de *P. falciparum* à la chloroquine n'affecte pas le rôle de ce médicament dans la stratégie nationale de contrôle du paludisme: la chloroquine en considérant aussi le niveau d'immunité de la population étudiée, garde sa place de médicament de premier choix dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à la dose de 25mg / kg étalés sur 3 jours. Les cas d'échecs thérapeutiques à la chloroquine devront être traités par un médicament de deuxième choix et le constat a été fait lors de la présente étude que la sulfadoxine-pyriméthamine garde bien cette place.

D'autre part, le suivi hématologique de 306 enfants dans cette même étude a permis de montrer une efficacité dans la correction de l'anémie de 79.7% pour la chloroquine et 86.6% pour la sulfadoxine-pyriméthamine. Dans nos régions tropicales où le don de sang n'est pas toujours suffisamment contrôlé, il faudra éviter qu'une anémie palustre chronique soit brusquement aggravée par un épisode aiguë au point de nécessiter une transfusion sanguine d'urgence. Une utilisation adéquate de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine constituent une bonne garantie.

## **IX. RECOMMENDATIONS**

A l'issue de notre étude, nous voudrions recommander ce qui suit:

- La mise en place d'un schéma de prise en charge et de prévention systématique de l'anémie lors de l'accès palustre chez l'enfant;
- Un effort particulier pour la sensibilisation et pour une information très large du corps médical sur la nature et l'entité du phénomène de la chimiorésistance de *P. falciparum* aux antipaludiques;
- Le respect scrupuleux du schéma national de traitement du paludisme simple au Burkina Faso qui préconise la prescription de la chloroquine ou de l'amodiaquine en première intention et de la sulfadoxine-pyriméthamine en cas de résistance à ces 2 molécules;
- La prescription chaque fois que possible de la forme sirop chez l'enfant de bas âge pour le traitement des accès palustres;
- La poursuite de la surveillance régulière de la chimiosensibilité de *P. falciparum* aux antipaludiques traditionnels (éventuellement aux nouvelles molécules) par des tests couplés *in vivo* / *in vitro*, en y associant chaque fois que possible, un suivi de l'efficacité hématologique;

## X. BIBLIOGRAPHIE

**1. ABDALLA S. , WEATHERALL D. J. , WICKRAMASINGHE S. N. and HUGHES M. ,**

The anaemia of *P. falciparum* malaria.

*British Journal of Haematology* 1980 ; 46 : 171-183.

**2. AMES G. F. L. ,**

The basis of multidrug resistance in mammalian cells: homology with bacterial transport.

*Cell* 1986, 47: 323-324.

**3. ANONYME**

Multilateral perspective on malaria begins to take shape.

*TDR News* 1998 ; 55 : 1-2.

**4. ANONYME**

Rolling back malaria.

*TDR News* 1999 ; 58 : 1-2.

**5. AOUBA A.E. ,**

Analyse de la situation de la chimiorésistance au Burkina Faso : conséquences thérapeutiques.

*Thèse Méd. N°11. FSS Université de Ouagadougou* 1992.

**6. 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 *P. falciparum*.

*Am. J. Trop. Hyg.* 1992 , 47 : 521-527.

**7. BASCO L. K. , RINGWALD P. ,**

Chimiorésistance du paludisme : problèmes de la définition et de l'approche technique.

*Cahiers Santé* 2000 ; 10 : 47-50.

**8. BAUDON D. , ROUX J. , CARNEVALE P. , GUIGUEMDE T. R. ,**

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

*Méd. Trop.* 1983 ; 43 : 341-345.

**9. BAUDON D. et al. ,**

Etude de la sensibilité de *P. falciparum* par des tests *in vivo* et *in vitro* dans la région de Koudougou (Haute-Volta).

*O.C.C.G.E. Inf.* 1983 , 88 , 11 : 17-41.

**10. BAUDON D. , DEVOUCOUX R. , ROUX J. , SONDO B. ,**

Etude de la sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine dans une zone de savane du Burkina Faso à paludisme hyperendémique. Utilisation des tests *in vitro* et *in vivo*.

Mise en évidence d'une souche résistante *in vitro*.

*Bull. Soc. Path. Ex* 1984 ; 77 , 5: 658-665.

**11. BAUDON D. , ROUX J. , BENTHEIN F. , CARNEVALE P. , MOLEZ J. F.**

Etude de la sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine par les épreuves *in vivo* dans une zone de savane arbustive de Haute-Volta à paludisme hyperendémique. Fiabilité de l'épreuve *in vivo* de 28 jours en zone de transmission continue.

*Obs. Non. Pub. WHO-MAL.* 1984 , 104 , 9p

**12. BAUDON D. , GUIGUEMDE T. R. , OUEDRAOGO J. B. ,**

Sensibilité *in vivo* de *P. falciparum* à la chloroquine ( Etude de 483 tests effectués de 1982-1984 au Burkina Faso ).

*O.C.C.G.E.* 1985 , 95 : 54-55.

**13. BAUDON D. , GUIGUEMDE T. R. , OUEDRAOGO J. B. ,**

Surveillance de la sensibilité de *P. falciparum* en Afrique de l'Ouest : intérêt de l'utilisation de test *in vivo* à 5 et 10 mg/kg.

*Bull. Soc. Path. Ex.* , 80 , 1987.

**14. BAUDON D. , GAZIN P. , GALAUD B. , et coll. ,**

Fiabilité de l'examen clinique dans le diagnostic des fièvres palustres en zone d'endémie Ouest-Africaine.

*Méd. Trop.* 1988 , 48 , 2 : 123-126.

**15. BAUDON D. , LOUIS J.P. , GATEFF C. , GUIGUEMDE T. R. ,**

Principe de la surveillance épidémiologique de la chimiosensibilité de *P. falciparum* aux antipaludéens.

*Publ. Méd. Afr.* 1988 ; 91 : 33-8.

**16. BAUDON D. , BOUTIN J. P. , LOUIS F. J. , DREVET D. ,**

Les <<grandes endémies >> Africaines à l'aube de l'an 2000.

*Med. Trop.* 1999 , 59 , 2 : 5-13.

**17. BOUREIMA H. S. ,**

Synthèse des tests et des enquêtes de chimiorésistance réalisés au Niger.

*Doc. Techn.* 1991 , *Communication Atelier.*

**18. BOURREE P. , GARIN J.P. , REY M. , CHARMOT G. , ROUE R. , LE BRAS J. ,**

Emergence épidémique de paludisme à *P. falciparum* chloroquinorésistant à COTONOU , Bénin.

*Bull. Epid. Heb.* 1986 , n°41.

**19. BRANDLING BENNETT A. D. , OLOO A. J. , WATKINS W.M. , et coll. ,**

Chloroquine treatment of *falciparum* malaria in a area of Kenya of intermediate chloroquine resistance.

*Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1988 , 82 : 833-837.

**20. BRASSEUR P. , KOUAMOU D. J. , MOYOU-SOMO R. , DRUILHE P. ,**

Multi drug resistant *falciparum* malaria in Cameroon in 1987-1988 II : Mefloquine resistance confirmed *in vivo* and *in vitro*.

*Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992 , 46 , 1 : 8-14.

**21. BREMAN J. ,**

Une analyse de la résistance des médicaments contre le paludisme.

*Acte de la conférence internationale sur les stratégies de lutte sur les paludismes ,*

*O.C.C.G.E.* 1988 , 71-74.

**22. BRUCE – CHWATT L. J. , BLACK R. H. , CANFIELD C. J. ,**

La pharmacorésistance dans le paludisme in <<chimiothérapie du paludisme >>.

*OMS. Séries de Monographie n° 27, 1984 ; 259p*

**23. BRUNO J-M . , FEACHEM R. , GODAL T. , et coll.**

The spirit of Dakar : a call for action on malaria.

*Nature 1997 ; 386 : 541.*

**24. BRYSKIER A. , LABRO M. T. ,**

Paludisme et médicaments.

*Arnette 1988.*

**25. BUTLER D. ,**

Malaria meeting charts rocky path ahead.

*Nature 1997 ; 388 : 219.*

**26. BUTLER D. ,**

Time to put malaria control on the global agenda.

*Nature 1997 ; 386 : 535- 540*

**27. CAMPELL C. L. , CHIN W. , COLLINS W. E. , TENTSH S. M. , MOSS ,**

Chloroquine resistance of *P. falciparum* from East Africa : Cultivation and drug sensitivity of strains.

*Lancet 1979 ii , 1151-1154.*

**28. CARNEVALE P. , MOUCHET J. ,**

Le paludisme en zone de transmission continue en région afrotropicale.

*Cah. ORSTOM Serv. Ent. Med. et Parasit. 1980 , 23 , 2 : 162-171.*

**29. CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION**

Confronting the challenges of Antimalarial Drug Resistance In Africa .

*Agenda for meeting. Nairobi june 22-24 ; 1998 & Harare, November 9-12, 1998.*

**30. CHANDENIER J. , NDOUNGA M. , CARME B. , et coll. ,**

Chimiosensibilité *in vitro* et *in vivo* de *P. falciparum* au Congo.

*Cahiers Santé* 1995 ; 5 : 25-29.

**31. CHARMOT G. , LE BRAS J. DOURY J.C. , BAUDON D. , ROUE R. , LE BRAS M. ,  
MORILLON M. , COULAUD J. P.**

Chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* malaria from Ivory Coast.

*Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1988 ; 82 : 392-393.

**32. CHARMOT G. ,**

Les antipaludiques en 1987.

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

**33. CHARMOT G. , AMA ROSE J. M. , RODHAIN F. , LE BRAS J. , COULAUD J. P. ,**

Abord géographique de l'épidémiologie de la chloroquinorésistance de *P. falciparum*  
en Afrique Tropicale.

*An. Soc. Belg. Med. Trop.* 1991 , 71 ,( 3)

**34. CHARMOT G. , RHODMAIN F. ,**

La chimiorésistance chez *P. falciparum* : analyse des facteurs d'apparition et d'extension.

*Med. Trop.* 1982 , 42 , 3 : 417-426.

**35. CHEN C. J. , CHIN J.E. , UEDA K. , CLARK D. P. , PASTAN I. , GOTTESMAN M. M. ,  
RONINSON I. B. ,**

Internal duplication and homology with bacterial transport proteins in the MDR-1 (P-glycoprotein)  
gene from multidrug-resistant human cells.

*Cell* 1986, 47: 381-389.

**36. CHEVLI D. J. , FITCH C. D. ,**

<<The antimalarial drug mefloquine binds to membrane phospholipids. >> ,

*Antimicrob. Agents Chemother.* 1982 ; 21 , 4 : 581-586.

**37. CHILDS G. E. , BOUDREAU E. F. , MILHOUS W. K. et al. ,**

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

*Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1989, 40, 1 : 7-11.

**38. CHOU A. C. , CHEVLI R. , FITCH C. D. ,**

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

*Biochemistry*, 1980 ;19 : 1543-1549.

**39. CLARK I. A. and CHAUDRI G.**

Tumour necrosis factor may contribute to the anaemia of malaria by causing dyserythropoiesis and erythrophagocytosis.

*British Journal of Haematology* , 1988 ; 70 : 99-103.

**40. CLYDE D. et al.**

Epidémiologie de la pharmacorésistance des plasmodies : Mémoire d'une réunion de l'O.M.S

*Bull. O.M.S.* 1988 ; 66, (3) : 303- 325.

**41. COULIBALY S.O. , LAMIZANA L. , PENALI K.L. , et al. ,**

La situation du paludisme dans les états membres de l'O.C.C.G.E. de 1993 à 1994.

*O.C.C.G.E inf.* 1996, 104 : 7-14.

**42. DIOURTE Y. , DJIMDE A. , DOUMBO O. , SAGARA I. , COULIBALY Y. , DICKO A. ,  
DIALLO M. , DIAKITE M. ,CORTESE JF. , & PLOWE CV. ,**

Pyrimethamine-Sulfadoxine efficacy and selection for mutations in *P. falciparum* Dihydrofolate and Dihydropterate synthase in Mali.

*Am. J. Trop. Med. Hyg.* , 1999, 60 (30) : 475-478.

**43. DIVO A. A. , GEARY T. G. , JENSEN J. B. ,**

<< Oxygen and time-dependent effects on antibiotics and selected mitochondrial inhibitors of *P. falciparum* in culture. >> ,

*Antimicrob. Agents Chemother.* 1985 , 27 , 1 : 21-27.

**44. DOUMBO S. N. ,**

Sensibilité *in vivo* de *P. falciparum* à la chloroquine dans la région de Mopti : Intérêt du nouveau protocole OMS de 14 jours,

*Thèse Médecine , Bamako , 1999 . 99 M 117*

**45. DUPASQUIER I. ,**

Le Paludisme.

*Enf. Mil. Trop. 1989 , 178 : 10-45.*

**46. EDO M. , NCHUCHUMU J. A. , ELAOMBO B. , et coll. ,**

Chimiosensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine *in vivo* dans l'Ile de Bioco , Guinée Equatoriale (1991).

*Bull. Liais. Doc. O.C.E.A.C. 1992 ; 25 : 37-38.*

**47. FERONE R. , ROLAND S. ,**

Dihydrofolate reductase: thymidilate synthase, a bifunctional polypeptide from *Crithidia fasciculata*.

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1980 , 77: 5802-5806.*

**48. FITCH C. D. , CHEVLI R. , BANAYL H. S. , PHILLIPS G. , PFALLER M. A. ,  
KROGSTAD D. J. ,**

<<Lysis of *P. falciparum* by ferriprotoporphyrin IX and chloroquine-ferriprotoporphyrin IX complex. >> ,

*Antimicrob. Agents and Chemoter. 1982 ; 21 , 5 : 819-822.*

**49. FITCH C. D. ,**

<<Mode of action of antimalarial drugs. >> ,

*In : Malaria and the red cell. Ciba Foundation Symposium 94. , London , Pitman Ed. 1984 , 222-232.*

**50. FOJO A. , AKIYAMA S. , GOTTESMAN M. M. , PASTAN I. ,**

Reduced drug accumulation in multiple drug-resistant human KB carcinoma.

*Cancer Res. 1985, 45: 3002-3007.*

**51. FOOTES. J., THOMPSON J. K., COWMAN A. F. , KEMP D. J. ,**

Amplification of the multidrug resistance gene in some chloroquine-resistant isolates of *P. falciparum*.  
*Cell* 1989 , 57: 921-930.

**52. GARCIA-VIDAL J. , NGIRABEGA J. , SOLDEVILLA M. , et coll. ,**

Evaluation of resistance of *P. falciparum* to antimalarial drugs in Rwanda 1985-1987.  
*Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1989 , 84 , 4 : 490.

**53. GARRETT C.E., CODERRE J.A. , MEEK T. D. , GARVEY E. P. , CLAMAN D. M. ,  
BEVERLEY S. M. , SANTI D.V. ,**

A bifunctional thymidylate synthase-dihydrofolate reductase in protozoa.  
*Mol. Biochem. Parasitol.* 1984, 11: 257-265.

**54. GAYE O. , BAH I. B. , VICOTRIUS A. , BENGA E. , FAYE O. ,**

Emergence du paludisme chloroquinorésistant à Dakar (Sénégal).  
*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1990 ; 70 : 33-37.

**55. GBARY A. R. , GUIGUEMDE T. R. ,**

Etude de la chimiosensibilité de *P. falciparum* au Niger (Niamey).  
*Doc. Techn. O.C.C.G.E.* , 9 , 172 / 87.

**56. GBARY A. R. , GUIGUEMDE T. R. , OUEDRAOGO J. B. , BAUDON D. ,  
DOUCHET C. J. J. , LE BRAS J. , BREMAN J. ,**

L' O.C.C.G.E. et la surveillance de la chimiosensibilité de *P. falciparum* aux antipaludéens.  
*Bull. Soc. Path. Exot.* 1987 ; 80 : 461-468.

**57. GBARY A. R. , OUEDRAOGO J. B. , GUIGUEMDE T. R. ,**

Enquête sur la chimiosensibilité de *P. falciparum* et formation d'une équipe nationale en Mauritanie (Nouakchott et Boghe).  
*Doc. Techn. O.C.C.G.E.* , 9 , 330 / 88.

**58. GBARY A. R. , OUEDRAOGO J. B. , GUIGUEMDE T. R. ,**

Emergence du paludisme chloroquinorésistant en Afrique de l'Ouest : cas de Sokodé (Togo).

*Trop. Méd. Parasit.* 1988 , 39 : 142-144.

**59. GINSBURG H. , GEARY T. G. ,**

<< Current concepts and new ideas on the mechanism of action of quinoline-containing antimalarials. >> ,

*Biochem. Pharmacol.* 1987 , 36 , 10 : 1567-1576.

**60. GINSBURG H. ,**

<< effect of calcium antagonists on malaria susceptibility to chloroquine. >> ,

*Parasitology Today* 1988 , 4 , 8 : 209-211.

**61. GOTTESMAN M. M. , PASTAN I. ,**

Résistance to multiple chemotherapeutic agents in human cancer cells.

*Trends Pharmacol. Sci.* 1988 , 9 : 54-58.

**62. GUIGUEMDE T. R. , OUEDRAOGO J. B. , GBARY A. R. ,**

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

*Doc. Techn. O.C.C.G.E.* 1987 , n°9.039.

**63. GUIGUEMDE T. R. , GBARY A. R. , OUEDRAOGO J. B. , DOUCHET C.J.J. , BAUDON D**

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

*Actes de la conférence internationale sur les stratégies de lutte contre le paludisme.*

*Centre Muraz , Bobo-Dioulasso , 11-15 Avril 1988 : 240.*

**64. GUIGUEMDE T. R. , GBARY A. R. , BOUREIMA H. , et al. ,**

Point actuel sur la chimiorésistance du paludisme des sujets autochtones dans les états de l'O.C.C.G.E. (Afrique de l'Ouest).

*Ann. Soc. Bel. Med. Trop.* 1991 ; 71 , 3 : 199-207.

**65. 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' O.C.C.G.E.

*Rapport final Doc. Techn: N° 9806 / 91.*

**66. GUIGUEMDE T. R. , OUEDRAOGO J. B. , COULIBALY S.O. ,**

Rapport final du deuxième atelier sur la chimiorésistance du paludisme dans les états de l'O.C.C.G.E.

*Bobo-Dioulasso , 19- 21 Avril 1993.*

**67. GUIGUEMDE T. R. , AOUBA A. , OUEDRAOGO J. B. , LAMIZANA L. ,**

Ten-years surveillance of drug-resistant malaria in Burkina Faso (1982-1991).

*Am. J. Trop. Med. Hyg. 1994 ; 50 : 699-704.*

**68. GUIGUEMDE T. R. , GBARY A. R. , COULIBALY S.O. ,**

Rapport final du troisième atelier sur la chimiorésistance du paludisme dans les états de l'O.C.C.G.E.

*Bobo-Dioulasso , 10-11 Juillet 1995.*

**69. GUIGUEMDE T. R. , GBARY A. R. , COULIBALY S.O. , OUEDRAOGO J. B. ,**

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

*Cahiers Santé 1996 ; 6 : 187-191.*

**70. 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'O.C.C.G.E.

*Bobo-Dioulasso , 9-12 Juin 1997.*

**71. HENDRICKSE R. G. and KING M. A. R. ,**

Anaemia of uncertain origin in infancy.

*British Medical Journal 1958 ; ii : 662-669.*

**72. HENGY C. , GAZIN P. , EBERLE F. , JAMBOU R. , LOUIS J. P. ,**

Evaluation de l'efficacité des Amino-4-Quinoléines en zone de chimiorésistance : Proposition de nouveaux schémas thérapeutiques.

*Méd. Trop.* 1990 , 50 , 1 : 109-111.

**73. INABA M. , KOBAYASHI H. , SAKURAI Y. , JOHNSON R. K. ,**

Active efflux of daunorubicin and adriamycin in sensitive and resistance sublines of P388 leukemia.

*Cancer Res.* 1975 , 39: 2200-2203.

**74. JACKSON D.V. , MARCARELLI P. , SEGAL G. ,**

Chloroquine resistant *P. falciparum* malaria in West Africa.

*Morb. Mort. Weekly Rep.* 1987 , 36 , 2 : 13-14.

**75. KNÜTTGEN H. J. ,**

Das menschliche Knochenmark bei akuten Malaria Infektion Zeitschrift für Tropenmedizin

*Und Parasitologie* 1963 ; 14 : 423-466.

**76. KONE M. PENALI L. K. , HOURDIER M. , ASSOUMOU A. , COULIBALY A. ,**

Evaluation *in vivo* de la sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine à Abidjan.

*Bull. Soc. Path. Exo.* 1990 , 83 : 187-192.

**77. KROGSTAD D. J. , GLUZMAN I.Y. , KYLE D. E. , ODUOZA A. M. , MARTIN S. K. , MILHOUS W. K. , SCHLESINGER P. H. ,**

<<Efflux of chloroquine from *P. falciparum* : mechanism of chloroquine-resistance. >> .

*Science* 1987 ; 238 : 1283-1285.

**78. 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.

**79. KWAKYE – BERKO F. , MESHNICK S. R. ,**

<<Blinding of chloroquine to DNA>> ,

*Mol. Biochem. Parasitol.* 1989 ; 35 : 51-56.

- 80. LE BRAS J. , BOURREE P. , GAZIN J. P. , REY M. , CHARMOT G. , ROUE R. ,**  
Emergence épidémiologique du paludisme à *P. falciparum* chloroquinorésistant à Cotonou , Bénin.  
*Bull. Epi. Heb.* 1986 , 41 , 163.
- 81. LE BRAS. J , RINGWALD P. ,**  
Situation de la chimiorésistance du *Plasmodium falciparum* en Afrique en 1989.  
*Méd. Trop.* 1990 ; 50, 3 : 11-15.
- 82. LE BRAS J. , BASCO L. K. ,**  
Chimiorésistance des plasmodiums.  
*In : « Paludisme », AUPELF – UREF , 1991 , Edition Marketing / Ellipses.*
- 83. LE BRAS J. , SAVEL J. ,**  
La détermination de la chimiosensibilité de *P. falciparum*.  
*Annales de Pédiatrie* , 34 , 5 : 349-356.
- 84. LEPERS J. P. , DELORON P. , MOUDEN J. C. , LE BRAS J. , COULANGES P.**  
Sudden increase in number of isolates of *P. falciparum* resistant to chloroquine in Madagascar.  
*Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1989 ; 83, 4 : 491-492.
- 85. LIU J.M. , NI M.Y. , FAN Y.F. , et al. ,**  
Structure and reaction of arteannuin.  
*Acta Chimica Sinica* 1979 ; 37 : 129-141.
- 86. MAIGA M. F. ,**  
Aspects étiologiques des anémies au Mali.  
*Thèse Méd. Bamako (Mali) 1981, n°81.*
- 87. MAIGA S. A. ,**  
Paludisme urbain : étude *in vivo* de la sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine par le traitement du paludisme aigu à la dose de 25mg/kg à Bamako (Mali).  
*Doc. Techn. 1991, Communication Atelier.*

**88. MARSH K. ,**

Malaria disaster in Africa

*Lancet* 1998 ; 352 : 924.

**89. Mc GREGOR I. A. , GILLES H. M. , WALTERS J. M. , DAVIES A. M. ,  
and PEARSON F. A. ,**

Effects of heavy and repeated malaria infections on Gambia infants and children.

*British Medical* 1956 ; ii : 686-692

**90. MESHNICK S. R. ,**

<<Chloroquine as intercalator : a hypothesis revied.>> ,

*Parasitology Today* 1990 ; 6 , 3 : 77-79.

**91. MILIJAONA R. , RAHARIMALALA L. , RAMAMBANIRINA L.H. , RANAIVO L.H. ,  
JAMBOU R. ,**

Chimiorésistance de *P. falciparum* sur les hautes terres Malgaches : Perspective pour le programme national de lutte.

*Méd. Trop.* 1998 , 58 , 3 : 261-265.

**92. NABARRO D. N. , TAYLER E. M.**

The << Roll Back Malaria >>

*Compaign. Science* 1998 ; 280 : 2067- 2068.

**93. OLATUNDE A. , SALAKO L. A. , WALKER O. ,**

The *in vivo* sensibility of *P. falciparum* to chloroquine and to sulfadoxin-pyrimethamine combination in IBADAN , Nigeria.

*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1981 , 75 : 848-850.

**94. OMS ,**

Comité OMS d'experts du paludisme 18ème Rapport.

OMS , Genève 1986 , *Série de Rapports Techniques* N° 735 , 118p.

**95. OMS ;**

Comité Régional de l'Afrique (1986).

*Résolution AFR / RC 38 / R22 , Brazzaville.*

**96. OMS ;**

Stratégies d'utilisation des antipaludiques : besoins de données, traitement du paludisme non compliqué et prise en charge du paludisme pendant la grossesse.

*WHO / MAL / 94.1070 , 1994 ; 72p.*

**97. OMS ;**

Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée.

*WHO / MAL / 96.1077 , 1996 ; 33p.*

**98. OMS,**

La situation du paludisme dans le monde en 1993.

*REH OMS 1996 : 17-22*

**99. OMS,**

La situation du paludisme dans le monde en 1994.

*REH OMS 1997 , 72 : 269-274.*

**100. OMS,**

La vie au 21<sup>e</sup> siècle : une perspective pour tous.

*OMS. Rapport sur la santé dans le monde 1998 :103 .*

**101. OSORIO L.E. , GIRALDO L.E. , GRAJALES L.F. , ARRIAGA A.L. , ANDRADE A.L. , RUEBUSH T.K.2nd , BARAT L.M. ,**

Assessment of therapeutic response of *P. falciparum* to chloroquine and sulfadoxin-pyrimethamine in an area of low malaria transmission in Colombia.

*Am. J. Trop. Med. Hyg. 1999 , 61 , 6 : 968-972.*

**102. OUEDRAOGO H. ,**

Etude de la chimiorésistance *in vivo/in vitro* de *P. falciparum* à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine en milieu urbain de Bobo-Dioulasso.

*Thèse méd. Université de Ouagadougou , FSS 1998 , 29 : 137.*

**103. OUEDRAOGO J. B. , GUIGUEMDE T. R. , SOMDA A. , GBARY A. R. , BAUDON D. ,**

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

*Méd. Afr. Noire 1984 ; 24 : 712-717.*

**104. 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. O.C.C.G.E. 9 , 180 / 87.*

**105. 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. O.C.C.G.E. N° 9329 / 88.*

**106. OUEDRAOGO J. B. , LAMIZANA L. , KUMLIEN S. , GBARY A. R. , TOE A.C.R. ,  
GUIGUEMDE T. R. ,**

Enquête vérification sur la chimiosensibilité du paludisme à Ouagadougou , Burkina Faso.

*Doc. Techn. O.C.C.G.E. N° 9.335 / 88.*

**107. OUEDRAOGO J. B. , GUIGUEMDE T. R. , GBARY A. R. ,**

Surveillance passive de la chimiorésistance palustre à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso).

*Méd. Afr. Noire 1990 ; 35 , 5 : 259-265.*

**108. OUEDRAOGO J. B. , GUIGUEMDE T. R. , GBARY A. R. ,**

Surveillance passive de la chimiosensibilité palustre à Bobo-Dioulasso.

*Méd. Afr. Noire 1991 , 37 : 261-265.*

**109. OUEDRAOGO J. B. , DUTHEIL Y. , TINTO H. , TRAORE B. , ZAMPA H. , TALL F. , COULIBALY S. O. , GUIGUEMDE T. R. ,**

*In vivo* sensitivity of *P. falciparum* to halofantrine compared with chloroquine, quinine and mefloquine in the region of Bobo-Dioulasso, Burkina Faso (West Africa).

*Med. Trop. Int. Health* 1998 , 3 : 381-384.

**110. PAYNE D. ,**

Aspects pratiques des épreuves *in vivo* de sensibilité des antipaludiques.

*WHO / MAL* 1982 ; 82.988 : 22p.

**111. PAYNE D. ,**

Aspects pratiques de l'utilisation des systèmes standards OMS d'épreuves *in vitro*

(macro et microtests) pour la détermination de la chimiosensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine, la méfloquine, l'amodiaquine et la quinine.

*WHO / MAL* 1984 ; 84.2 : 21p.

**112. PHILLIPS R. E. , LOOAREESUWAN S. , WARRELL M. J. , WHITE N. J. , SWASDICHAI C. and WEATHERALL D. J. ,**

The importance of anaemia in cerebral and uncomplicated *falciparum* malaria : role of complications, dyserythropoiesis and iron sequestration.

*Quarterly Journal of Medicine* 1986 ; 58 : 305-323.

**113. RAPUODA R. A. , OUMA J. H. , NAJAGI K. , OTIENO J. A. , KHAN B. , OMAR S. ,**  
Statuts of antimalarial drugs sensitivity in Kenya.

*Paludisme et maladies infectieuses en Afrique* 1998 , 8 : 25-44.

**114. RICHARD LENOBLE D. , KOMBILA M. , MARTZ M. , et coll. ,**

Evolution de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine au Gabon entre 1984 et 1987-1988.

*Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.* 1989 , 69 : 113-119.

**115. RINGWALD P. , LE BRAS J. , VOYER C. , COULAUD J. P. ,**

Reduced *in vitro* susceptibility to halofantrine of *P. falciparum* in West Africa.

*Lancet* 1990 ; 315 , 8686 : 421-422.

**116. ROBERT V. , GAZIN P. , BOUDIN C. , MOLEZ J. F. , OUEDRAOGO V. ,  
et CANEVALE P. ,**

La transmission du paludisme en zone de savane arborée et en zone rizicole dans la région de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso).

*Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.* 1985 , 65 , 2 : 201-214.

**117. ROCHE J. , AYECABA S. , BENITO A. , et coll. ,**

Evaluation *in vivo* de la chimiosensibilité de *P. falciparum* en Guinée Equatoriale 1991-1993.

*Bull. Liais. Doc. O.C.E.A.C.* 1995 ; 28 : 73-78.

**118. ROGIER C. , TRAPE J-F. ,**

Le paludisme : organisations, réseaux et initiatives nouvelles.

*Med. Trop.* 1999 ; 59 :55-56.

**119. RONINSON I. B. , CHIN J. E. , CHOI K. , GROS P. , HOUSMAN D. E. , FOJO A. ,  
SHEN D. W. , GOTTESMAN M. M. , PASTAN I. ,**

<< Isolation of human *mdr* DNA sequensis amplified in multi drug-resistant KB carcinoma cells. >> ,

*Proc. Natl. Acad. Sci. , USA* 1986 ; 86 : 4538-4542.

**120. SASSA A. , KAWAKAMI M. , and CERAMI A. ,**

Inhibition of growth and differentiation of erythroid precursor cells by and endotoxin-induced mediator from peritoneal macrophages.

*Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1983 ; 80 : 1717-1720.

**121. SIMON F. , LE BRAS J. , GAUDEBOUT C. , GIRARD P. M. ,**

Reduced sensitivity of *P. falciparum* to mefloquine in West Africa.

*Lancet* 1986 , i. 8583 : 467-468.

**122. SRICHAIKUL T. , PANIKBUTR N. and JEUMTRAKUL P. ,**

Bone marrow changes in human malaria.

*Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 1967 ; 61 :40-51.

**123. TRAPE J.F. , LEGROS F. , NDIAYE P. , KONATE L. , BAH I.B. , et al. ,**

Chloroquine resistant *P. falciparum* malaria in Sénégal.

*Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1989 , 83 , 761.

**124. TRAPE J. F.**

Which Strategy for malaria control in Africa ?

*Parasitol. Today* 1997 ; 13 : 125- 126.

**125. TRAPE J-F. , PISON G. , PREZIOSI M. P. et coll.**

Impact of chloroquine resistance on malaria mortality.

*C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. III* 1998 ; 321 : 689- 697.

**126. VANDERJADT D. L. , HUNSRAKER L. A. , CAMPOS N. M. ,**

<< Comparison of protease from chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant strains of *P. falciparum*. >> ,

*Biochem. Pharmacol.* 1987 , 36 , 19 : 3285-3291.

**127. VERDIER F. , LE BRAS J. , CLAVIER F. , HATIN I. , BLAYO M. C. ,**

<<Chloroquine uptake by *P. falciparum* infected human erythrocytes during in vitro culture and its relationship to chloroquine resistance. >> ,

*Antimicrob. Agents Chemother.* 1985 , 27 , 4 : 561-564.

**128. VON SEIDLEIN L. , OUILLIGAN P. , PINDER M. , BOJANG K. , ANYALEBECHI C. ,  
GOSLING R. , COLEMAN R. , UDE J. I. , SADIQ A. , DURAISINGH M. , WARHURST D. ,  
ALLOUECHE A. , TARGETT G. , Mc ADAM K. , GREENWOOD B. , WALRAVEN G. ,  
OLLIARO P. , DOHERTY T. ,**

Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulphadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children : a double-blind, randomised, controlled trial.

*Lancet* 2000 ; 355 , 9201 : 352-7.

**129. WARHURST D. C. ,**

<< Antimalarial schizonticides : why a permease is necessary ? >> ,

*Parasitology Today* 1986 , 2 , 12 : 331-333.

**130. WARRELL D. A. , MOLYNEUX M. E. , BEALES P. F. ,**

Severe and complicated Malaria.

*Trans. R. Soc. Trop. Hyg.* 1990 ; 84 , 2 : 40-41.

**131. WEATHERALL D. J. and ABDALLA S. ,**

The anaemia of *P. falciparum* malaria.

*British medical Bulletin* 1982 ; 38 : 147-151

**132. WERNSDORFER W. H. , and PAYNE D. ,**

Drugs sensibility tests in <<Malaria>> , 1988 , Tome 2.

*Churchill and Livingstone Ed.*

**133. WERNSDORFER W. H. ,**

Paludisme pharmacorésistant : Situation d'urgence chronique.

*Bull. OMS* 1983 , 37 : 12-15.

**134. WHO ,**

Evaluation de l' efficacité des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée.

*OMS, Division lutte intégrée contre la maladie, Bureau régional de l'Afrique Brazzaville.*

**135. WHO ,**

Chimiothérapie du paludisme et résistance aux antipaludiques.

*W.H.O. Technical report series , Geneva , 1963.*

**136. WHO,**

A practical handbook for therapeutic efficacy testing for the district health worker.

*WHO- Afro éd. , Brazzaville 1997 ; 23p.*

**137. WICKRAMASINGHE S. N. , LOOAREESUWAN S. , NAGACHINTA B.**

**and WHITE N. J. ,**

Dyserythropoiesis and ineffective erythropoiesis in *P. vivax* malaria.

*British Journal of Haematology* 1989 ; 72 : 91-99.

**138. WILLIAMS H.A. , KACHUR S.P. , NALWAMBA N. C. , HIGHTOWER A. ,  
SIMOUNGA C. , MPHANDE P. C. ,**

A community perspective on the efficacy of malaria treatment options for children  
in Lundazi district , Zambia.

*Trop. Med. Int. Health* 1999 , 4 , 10 : 641-652.

**139. WILSON C. M., SERRANO A. E. , WASTEYA. , BOGENSCHUTZ M. P. , SHANKAR A. H  
WIRTH D. F. ,**

Amplification of a gene related to mammalian mdr genes in drug-resistant *P. falciparum*.

*Science* 1989, 244: 1184-1186.

**140. YAYON A. , TIMBERG R. , FRIEDMAN S. , GINSBURG H. ,**

<< Effects of chloroquine on the feeding mechanism of the intraerythrocytic human malarial  
parasite *P. falciparum*. >> ,

*J. Protozool.* 1984 ; 31 , 3 : 367-372.

**141. YING L. , YU-LIN W. ,**

How chienesese scientists discovered quinghasu (Artemisinin) and developed its derivatives ?

What are the future perspsctives ?

*Med. Trop.* 1998 ; 58 , 3 : 9-12.

**142. ZABRE S. E. ,**

Etude de lachimiosensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine et à l'amodiaquine en milieu urbain  
périphérique de Bobo-Dioulasso en 1997.

*Thèse méd.* , Université de Ouagadougou , FSS , 1998 , 44 : 125.

## FICHE SIGNALÉTIQUE

**Nom :** ZOUNGRANA

**Prénom :** P. Brice Evance

**Titre de la Thèse :** ETUDE DE L'EFFICACITE HEMATOLOGIQUE , CLINIQUE ET PARASITOLOGIQUE DE LA CHLOROQUINE ET DE LA SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE DANS LE TRAITEMENT DE L'ACCES PALUSTRE SIMPLE DE L'ENFANT DANS LA REGION DE BOBO-DIOULASSO DE 1997 A 1999.

**Année :** 2000 - 2001

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie

**Ville de soutenance :** Bamako

**Pays d'origine :** BURKINA FASO

### RESUME :

Cette étude initiée et réalisée par le CRCP du Centre Muraz, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité hématologique et la sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine dans la région de Bobo-Dioulasso de 1997 à 1999. Elle a concerné des enfants de 0 à 15 ans consultant pour accès palustre simple, ayant une infection spécifique à *Plasmodium 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. Un échantillon de 838 sujets a été retenu pour l'étude parmi eux, 442 ont été traités avec la chloroquine et 396 avec la sulfadoxine-pyriméthamine, puis 306 ont été suivis hématologiquement. La chloroquine a été administrée à la dose de 25mg/kg réparties en trois 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. Le suivi clinique et parasitologique a été effectué à J3, J7 et J14 puis l'examen de l'hématocrite à J0 et J14. Dans le groupe des enfants traités avec la chloroquine, il a été observé 60 cas de résistance de type RI tardif (13.6%) et 21 cas de résistance de type RII (4.8%) ; soit un total de 18.4% de résistance parasitologique. En ce qui concerne l'efficacité clinique, 12 cas d'échecs thérapeutiques précoces (2.7%) et 34 cas d'échecs tardifs (7.7%) ont été observés ; ce qui correspond à 10.4% d'échec thérapeutique. Deux cas de résistance de type RI tardif (0.6%) et un cas de résistance de type RII (0.3%) ont été observés chez les enfants traités avec la sulfadoxine-pyriméthamine. Un seul cas d'échec thérapeutique précoce a également été observé à ce médicament. Pour ce qui a été des résultats hématologiques, les deux médicaments ont montré la même efficacité dans la correction de l'anémie. Les résultats obtenus aussi bien selon le protocole OMS que selon le protocole CRCP n'étaient pas significativement différents. Les 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 chloroquine en cas de résistance.

**MOTS CLES :** *Plasmodium falciparum* – Chimiorésistance - *in vivo* - Chloroquine – Sulfadoxine-pyriméthamine.

---

## **SERMENT DE GALIEN**

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

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

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

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

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

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

*Que je sois couvert d'approbe et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

La réalisation dans la région de Bobo-Dioulasso durant la période de forte transmission palustre de 1997 à 1999 d'un test d'efficacité thérapeutique de la chloroquine (à la dose de 25mg / kg) et de la sulfadoxine-pyriméthamine (à la dose de 25mg / kg de sulfadoxine) chez des enfants de 0 à 15 ans a montré que ces produits sont encore efficaces dans respectivement 88.6% et 96.9% des cas. Sur l'effectif total, aucun cas de résistance (RIII) n'a été observé. C'est pourquoi nous préconisons de continuer à utiliser ces produits dans le traitement des accès palustres simples.

En effet, le niveau de résistance actuel de *P. falciparum* à la chloroquine n'affecte pas le rôle de ce médicament dans la stratégie nationale de contrôle du paludisme: la chloroquine en considérant aussi le niveau d'immunité de la population étudiée, garde sa place de médicament de premier choix dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à la dose de 25mg / kg étalés sur 3 jours. Les cas d'échecs thérapeutiques à la chloroquine devront être traités par un médicament de deuxième choix et le constat a été fait lors de la présente étude que la sulfadoxine-pyriméthamine garde bien cette place.

D'autre part, le suivi hématologique de 306 enfants dans cette même étude a permis de montrer une efficacité dans la correction de l'anémie de 79.7% pour la chloroquine et 86.6% pour la sulfadoxine-pyriméthamine. Dans nos régions tropicales où le don de sang n'est pas toujours suffisamment contrôlé, il faudra éviter qu'une anémie palustre chronique soit brusquement aggravée par un épisode aiguë au point de nécessiter une transfusion sanguine d'urgence. Une utilisation adéquate de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine constituent une bonne garantie.