

Les raisons d'un changement de médicaments de première intention pour le traitement du paludisme simple au Burkina Faso en 2005.

A. Gansané (1), I. Nébié (1), I. Soulama (1), A. Tiono (1), A. Diarra (1), A.T. Konaté (1), A. Ouédraogo (1) & B.S. Sirima (1, 2)

(1) Centre national de recherche et de formation sur le paludisme, BP 2208 Ouagadougou 01, Burkina Faso.

(2) Groupe de recherche action en santé (GRAS), BP 10248 Ouagadougou 06, Burkina Faso. E-mail : gras@fasonet.bf

Manuscrit n° 3235. "Santé publique". Reçu le 15 février 2007. Accepté le 22 avril 2008.

Summary: Change of antimalarial first-line treatment in Burkina Faso in 2005.

Burkina Faso has recently changed the antimalarial drug policy to artesunate/amodiaquine or artemether/lumefantrine as the first-line antimalarial drug and sulfadoxine/pyrimethamine for the intermittent preventive treatment in pregnant woman. Before the implementation of this new strategy, we conducted an in vivo efficacy study with chloroquine or sulfadoxine/pyrimethamine for treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in urban area of Burkina from September to December 2003. Chloroquine (25 mg/kg over 3 days) or sulfadoxine/pyrimethamine (25 mg/kg + 0.025 mg/kg single dose) was administered respectively to 137 and 125 children aged from 6 to 59 months old in a randomized, opened study. Follow up extended over 28 days using modified WHO protocol. After adjusting the results by PCR, treatment failures rates were 63.4% (83/131) and 13.8% (17/123) respectively for chloroquine and sulfadoxine/pyrimethamine. These results with other observations have justified the change of malaria therapy policy in Burkina Faso in 2005.

Résumé :

Le Burkina Faso a récemment changé de politique de traitement du paludisme simple avec l'association artémèther/luméfántrine ou artésunate/amodiaquine comme médicament de première intention et la sulfadoxine/pyriméthamine pour le traitement présomptif intermittent chez la femme enceinte en lieu et place de la chloroquine dans les deux cas. Avant cette prise de décision, nous avons conduit une étude d'efficacité thérapeutique avec la chloroquine et la sulfadoxine/pyriméthamine dans le traitement du paludisme simple à Plasmodium falciparum en milieu urbain au Burkina Faso de septembre à décembre 2003. La chloroquine (25 mg/kg sur 3 jours) ou la sulfadoxine/pyriméthamine (25 mg/kg + 0,025 mg/kg dose unique) a été administrée respectivement à 137 et 125 enfants âgés de 6 à 59 mois dans une étude randomisée et ouverte. Un suivi de 28 jours selon le protocole modifié de l'OMS a été effectué. Après correction des résultats par PCR, les taux d'échecs thérapeutiques étaient respectivement de 63,4 % (83/131) et 13,8 % (17/123) pour la chloroquine et la sulfadoxine/pyriméthamine. Ces résultats compilés à d'autres observations ont justifié le changement de la politique de traitement du paludisme au Burkina Faso en 2005.

Introduction

Le paludisme demeure l'un des principaux problèmes de santé publique et la première cause de morbidité et de mortalité au Burkina Faso dont le plus lourd fardeau est payé par les enfants de moins de 5 ans (7). Faute d'un vaccin dans un avenir proche, les stratégies de contrôle sont entre autres basées sur la prise en charge appropriée des cas, la chimiothérapie des groupes à risque et la lutte anti vectorielle (14). Cependant, la propagation de la résistance du parasite aux médicaments les plus accessibles (chloroquine et sulfadoxine/pyriméthamine) (13, 17, 19) et la résistance des vecteurs aux insecticides (3, 8, 20) compromettent l'efficacité de cette stratégie de contrôle de la maladie.

Depuis la détection *in vitro* des premiers cas de souches chloroquinorésistantes (1), plusieurs études ont confirmé la baisse de l'efficacité de la chloroquine au Burkina Faso (5, 9, 19). Des

études conduites de 1997 à 2004 au Burkina Faso ont montré que le taux d'échecs thérapeutiques à la chloroquine en zones rurales était estimé à 20 % (SIRIMA *et al.*, 1998 données non publiées, 11, 19). La dernière étude conduite en 1992 à Ouagadougou capitale du Burkina Faso évaluant l'efficacité de la chloroquine (CQ) et de la sulfadoxine/pyriméthamine (SP) a montré qu'à J₁₄, 24,4 % des enfants inclus présentaient une parasitémie positive dans le groupe CQ et aucun enfant dans le groupe SP (6). Dix années plus tard, en dépit du flux migratoire des campagnes vers les villes (10) et de la forte pression médicamenteuse, probablement due au développement du marché illicite de médicaments, aucune donnée récente concernant l'efficacité de ces médicaments dans la capitale du Burkina Faso n'avait été rapportée. Dans le but de fournir des informations récentes sur l'efficacité de la chloroquine et de la sulfadoxine/pyriméthamine en milieu urbain et pour permettre au Programme national de lutte contre le paludisme

malaria
Plasmodium falciparum
résistance
chloroquine
sulfadoxine/pyrimethamine
efficacité
child
urban area
Ouagadougou
Burkina Faso
Sub Saharan Africa

paludisme
Plasmodium falciparum
résistance
chloroquine
sulfadoxine-pyriméthamine
efficacité
enfant
milieu urbain
Ouagadougou
Burkina Faso
Afrique intertropicale

(PNLP) de prendre des décisions basées sur des évidences dans sa politique de traitement du paludisme, nous avons conduit une étude pour évaluer l'efficacité de ces deux médicaments chez les enfants de moins de 5 ans souffrant d'un paludisme simple à *Plasmodium falciparum* à Ouagadougou, capitale du Burkina Faso. Les données de cette étude ont, en plus de celles des études passées, entraîné le changement de politique de traitement du paludisme depuis février 2005 dans notre pays par le remplacement de la chloroquine par l'association artésunate/luméfántrine ou artésunate/amodiaquine pour les cas de paludisme simple et l'adoption de la sulfadoxine/pyriméthamine pour le traitement présomptif intermittent chez la femme enceinte.

Matériels et méthodes

Site de l'étude

L'étude a été conduite de septembre à décembre 2003 au niveau du centre médical avec antenne chirurgicale du district sanitaire de Pissy, un des quatre districts de Ouagadougou, capitale du Burkina Faso. Le district sanitaire de Pissy couvre une population de 522 145 habitants (près de la moitié de la population de Ouagadougou) (7). À l'instar des autres localités du pays le paludisme y est endémique avec le maximum de transmission pendant la saison des pluies de juin à novembre.

Taille de l'échantillon

En se basant sur des études précédentes conduites dans différentes localités du pays (SIRIMA *et al.*, 1998 données non publiées, 19), nous estimions que les taux d'échecs à la chloroquine et à la sulfadoxine/pyriméthamine seraient respectivement de 20 % et 5 % à Ouagadougou. Avec un risque alpha à 0,05, une puissance à 80 % et une précision à 7 % et 4 % respectivement pour CQ et SP, une taille d'échantillons d'au moins 142 enfants dans le groupe CQ et 115 enfants dans le groupe SP était requise, en tenant compte du taux de 10 % de perdus de vue.

Recrutement des enfants

La population d'étude était constituée d'enfants âgés de 6 à 59 mois, consultant pour fièvre au niveau du dispensaire du centre médical avec antenne chirurgicale de Pissy. Les enfants étaient régulièrement examinés par les infirmiers du dispensaire. Lorsque ceux-ci suspectaient un paludisme simple sans autres signes d'infections associées, ils référaient les enfants au niveau de l'équipe d'investigation qui procédait à un examen clinique approfondi et un diagnostic microscopique du paludisme. Lorsque le diagnostic du paludisme était confirmé par un technicien de laboratoire, l'enfant était enrôlé dans l'étude s'il remplissait les critères suivants :

- poids \geq 5 kg;
- infection mono spécifique à *Plasmodium falciparum* avec une densité parasitaire comprise entre 1 000 et 150 000 parasites asexués par microlitre de sang (et non entre 1 000 et 100 000 tel que mentionné dans le guide de l'OMS);
- température axillaire non corrigée \geq 37,5 °C;
- absence de toute cause évidente de fièvre, de signe de danger ou de signe de paludisme grave (15);
- absence d'affection cardiaque, rénale, hépatique et de malnutrition;
- absence d'antécédents d'allergies à la chloroquine et aux sulfamides;
- absence d'antécédents de traitement antipaludique adéquat au cours des 72 heures précédentes;
- consentement éclairé écrit du parent ou tuteur de l'enfant.

Procédures de traitement et de suivi

Le protocole de l'étude a été élaboré sur la base du protocole OMS de surveillance de l'efficacité des antipaludiques (16) légèrement modifié et adapté à notre contexte. Chez les enfants référés, une anamnèse et un examen clinique étaient réalisés par l'équipe d'investigation pour s'assurer qu'ils remplissaient les critères d'éligibilité. Quand un enfant était éligible pour l'étude, la signature (ou l'apposition de l'empreinte digitale) d'un consentement éclairé écrit était obtenue de la part de son parent ou tuteur. La goutte épaisse et le frottis mince étaient confectionnés sur une même lame et séchés à l'air libre à l'abri de la poussière et des mouches. Le frottis sanguin était fixé au méthanol et l'ensemble goutte épaisse et frottis sanguin coloré au Giemsa 3 % pendant 30 minutes. La densité parasitaire était réalisée en comptant parallèlement sur 100 champs microscopiques le nombre de leucocytes et de parasites pour chaque espèce. Le nombre de parasites par microlitre de sang était calculé sur la base de 8 000 leucocytes par microlitre de sang.

L'hémoglobine a été dosée à partir d'une goutte de sang capillaire grâce à un appareil portatif de marque Hemocue Hb201.

Les enfants remplissant les critères d'inclusion ont été alloués à l'un ou l'autre groupe de traitement grâce à une liste de randomisation. La CQ en comprimés sécable de 100 mg a été administrée par la voie orale à la dose de 25 mg/kg de poids corporel répartie en 10 mg/kg à J₀ et J₁ et 5 mg/kg à J₂. L'association sulfadoxine 500 mg/pyriméthamine 25 mg (Fansidar[®], Roche) en comprimé sécable a été administrée en une dose unique de 25 mg de sulfadoxine et 1,25 mg de pyriméthamine par kg de poids corporel. Le traitement a été administré sous la supervision directe d'un membre de l'équipe de recherche. Si le patient vomissait dans les 30 minutes suivant l'administration du médicament, la même dose lui était immédiatement administrée. En cas de vomissement persistant, le sujet était exclu de l'étude et pris en charge par la quinine par voie intraveineuse.

Les enfants inclus étaient suivis pendant 28 jours et les examens cliniques avec confection de goutte épaisse/frottis mince étaient réalisés aux jours 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28. Les parents ou tuteurs des enfants avaient été invités à les ramener à la formation sanitaire à n'importe quel moment entre les visites programmées s'ils jugeaient l'évolution de la santé de l'enfant non satisfaisante. Tenant compte du cycle du parasite, la confection des spots de sang sur papier-filtre pour le génotypage des parasites par la PCR a été réalisée à J₀ et après J₉ en cas d'échec au traitement pour l'étude du polymorphisme du parasite. L'analyse des gènes MSP1,2 et Glurp qui codent respectivement pour les protéines de surface du mérozoïte MSP1, MSP2 et du GLURP (glutamate rich protein), basée sur l'estimation de la taille des allèles était effectuée dans le but de faire la différence entre les cas de recrudescences et les nouvelles infections. Une recrudescence était définie comme la présence au jour de réapparition d'un ou de plusieurs souches parasitaires identiques à celles de J₀ ou jour d'inclusion (avant le traitement). Dans le cas contraire, l'infection était définie comme une réinfection ou nouvelle infection (présence de souches parasitaires différentes). L'hémoglobine était dosée à J₀, J₁₄ et J₂₈.

Réponses aux traitements

Les réponses aux traitements ont été définies en référence au protocole 2002 de l'OMS comme indiqué ci-dessous : Les échecs thérapeutiques précoces (ETP) étaient définis en cas de :

- signes de danger ou paludisme grave à J₁, J₂ ou J₃ ;

- ou parasitémie à J₂ supérieure à celle à J₀;
- ou température axillaire ≥ 37,5 °C à J₃ en présence d'une parasitémie positive;
- ou parasitémie à J₃ supérieure d'au moins 25 % à celle du jour 0.

Les échecs thérapeutiques tardifs (ETT) étaient subdivisés en échecs cliniques tardifs (ECT) et échecs parasitologiques tardifs (EPT). Les ECT étaient définis en cas d'apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave en présence d'une parasitémie positive entre J₄ et J₂₈, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'échec de ETP ou température axillaire ≥ 37,5 °C en présence d'une parasitémie positive quel que soit le jour entre le jour 4 et le jour 28, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères de ETP.

Les EPT étaient définis en cas de parasitémie positive entre J₇ et J₂₈ et une température axillaire < 37,5 °C, en l'absence préalable de tout critère ETP et ECT.

Les réponses cliniques et parasitologiques adéquates (RCPA) étaient définies en cas de parasitémie négative à J₂₈, quelle que soit la température axillaire, en l'absence de tout critère de ETP, ECT, EPT.

Les cas d'échecs au traitement étaient traités avec l'association artémether/luméfántrine (Coartem®) par voie orale. Ceux présentant des signes de dangers ou de paludisme grave étaient traités avec la quinine par voie parentérale.

Analyse statistique

Les données collectées sur des cahiers d'observation ont été saisies en double et validées à l'aide du logiciel Epi-Info 6.04. Le même logiciel a été utilisé pour l'analyse des données et les résultats des réponses aux traitements exprimés en proportion et correspondant à un intervalle de confiance de 95 % ont été calculés. Les données des enfants perdus de vue ont été exclues de l'analyse. L'analyse des données a donc été effectuée « per protocole ».

Résultats

Profil de l'étude

La sélection des sujets s'est effectuée parmi les 556 enfants référés au niveau de l'équipe d'investigation pour diagnostic présomptif de paludisme de septembre à décembre 2003. Au total, 283 sujets n'étaient pas éligibles pour les raisons

suivantes : goutte épaisse négative [n = 138 (48,8 %)], densité parasitaire en dessous de 1 000 trophozoïtes/μl [n = 32 (11,3 %)], densité parasitaire au-dessus de 150 000 trophozoïtes/μl [n = 28 (9,9 %)], signes de paludisme grave [n = 10 (3,53 %)], infections mixtes (*P. falciparum* et *P. malariae*) [n = 4 (1,4 %)] et refus de consentement [n = 71 (25,1 %)]. Au total, 273 enfants ont été randomisés et ont reçu le traitement de l'étude. Pour une analyse « per protocole », 19 enfants ont été exclus pour les raisons suivantes : 11 enfants pour violation du protocole (6 enfants âgés de plus de 60 mois, 3 enfants pour taux d'hémoglobine inférieur à 5 g/dl et 2 enfants pour parasitémie au-dessus de 150 000 trophozoïtes/μl), 6 cas de perdus de vue et 2 retraits de consentement. L'analyse finale a porté sur 131 enfants dans le groupe CQ et 123 enfants dans le groupe SP.

Caractéristiques de base

Les caractéristiques sociodémographiques et les paramètres biologiques des enfants à l'inclusion dans chaque groupe de traitement sont résumés dans le tableau I.

Les réponses cliniques et parasitologiques

Les ETP ont été observés dans 26 cas sur 131 (19,9 %) dans le groupe CQ et 7 sur 123 (5,7 %) dans le groupe SP. Un cas d'effet indésirable grave (décès) a été rapporté à J₁ dans le groupe SP chez un enfant de sexe féminin âgé de 18 mois. Sa parasitémie à l'inclusion était de 12 768 parasites/μL avec un taux d'hémoglobine à 11,4 g/dl et une température axillaire non corrigée à 40 °C. Les ETT ont été observés chez 65 enfants (49,6 %), soit 58 cas de ECT et 7 cas de EPT dans le groupe CQ. Dans le groupe SP, le taux de ETT était de 8,7 % (7 cas de ECT et 4 cas de EPT). Le génotypage des parasites par PCR a permis de distinguer 9 nouvelles infections parmi les ETT, soit respectivement 8 et 1 dans le groupe CQ et SP. Ainsi, après correction des résultats par la PCR, les RCPA étaient de 36,6 % dans le groupe CQ et 86,2 % dans le groupe SP, soit des échecs thérapeutiques de 63,4 % et 13,8 % respectivement dans les deux groupes CQ et SP. Dans le groupe CQ, le nombre de sujets présentant une parasitémie positive à J₇ était de 32,1 % et a ensuite augmenté à 69,5 % à J₂₈. Dans le groupe SP, ce nombre qui était de 6,7 % à J₇ est passé à 14,4 % à J₂₈ (figure 1).

Le portage des gamétocytes

La proportion des sujets porteurs de gamétocytes est restée stable dans le groupe SP de J₀ à J₇ (8,6 %), tandis que dans le groupe CQ, ce nombre a augmenté dans le même temps de

Tableau I.

Caractéristiques de base des enfants à l'inclusion.
Baseline characteristics of children observed in the study.

| | chloroquine | sulfadoxine-pyriméthamine |
|----------------------------------------|------------------------|---------------------------|
| nb d'enfants | 137 | 125 |
| moyenne (DS) âge (mois) | 2,8 (1,13) | 2,24 (1,10) |
| nb (%) de sujets masculins | 80 (58,4 %) | 61 (48,8 %) |
| moyenne (intervalle) poids (kg) | 10,1 (5,0-20) | 9,9 (5,0-22,0) |
| moyenne (DS) température (°C) | 38,7 (0,8) | 38,6 (0,8) |
| densité parasitaire * | 31 915 (1 010-147 792) | 29 648 (1040-148 896) |
| nb de porteurs de gamétocytes (%) | 14 (10,2%) | 10 (8%) |
| moyenne (DS) taux d'hémoglobine (g/dL) | 8,7 (1,8) | 8,6 (1,7) |

Tableau II.

Réponses cliniques et parasitologiques à la CQ ou à la SP.
Clinical and parasitological responses to CQ or SP.

| | chloroquine | sulfadoxine-pyriméthamine |
|---------------------------------------------------------|-------------|---------------------------|
| nb d'enfants | n = 131 (%) | n = 123 (%) |
| réponses cliniques et parasitologiques adéquates (RCPA) | 40 (30,5 %) | 105 (85,4 %) |
| échec thérapeutique précoce (ETP) | 26 (19,9 %) | 7 (5,7 %) |
| échec clinique tardif (ECT) | 58 (44,3 %) | 7 (5,7 %) |
| échec parasitologique tardif (EPT) | 7 (5,3 %) | 4 (3,2 %) |
| réponses cliniques et (RCPA)* | 48 (36,6 %) | 106 (86,2 %) |
| parasitologiques adéquates nouvelles infections** | 8 | 1 |

Figure 1.

Proportion des enfants inclus porteurs de parasites durant le suivi.
Proportion of children observed with parasitaemia during the follow up.

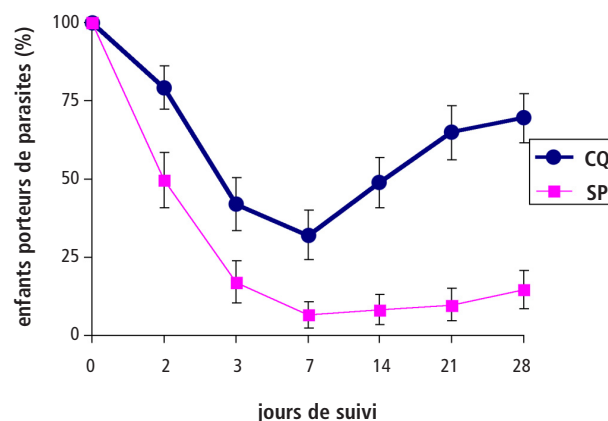


Figure 2.

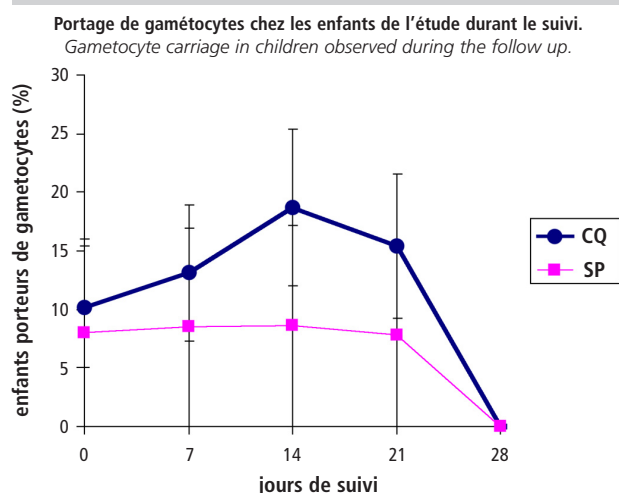
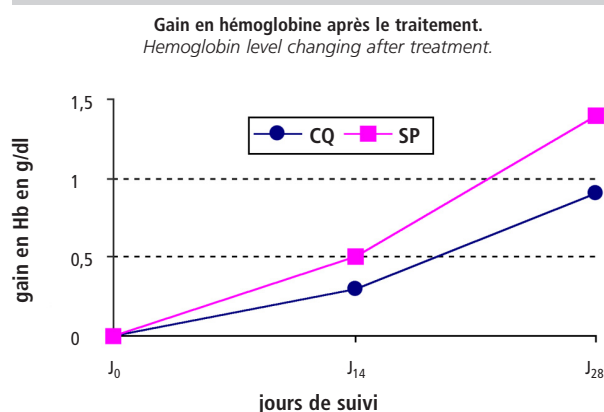


Figure 3.



10,2 % à 18,7 %) (figure 2). À J₂₈, aucun enfant n'était porteur de gamétocytes dans les deux groupes de traitement.

Le gain en hémoglobine

Le taux d'hémoglobine a été mesuré aux jours 0, 14 et 28 et le gain était de $0,3 \pm 1,4$ g/dl à J₁₄ et $0,9 \pm 1,4$ g/dl à J₂₈ chez les enfants traités avec la CQ, tandis que dans le groupe SP, il était de $0,5 \pm 0,5$ g/dl et $1,4 \pm 1,8$ g/dl à J₁₄ et J₂₈ respectivement (figure 3).

Discussion

Cette étude a été conçue pour évaluer l'efficacité *in vivo* de la chloroquine et de la sulfadoxine pyriméthamine dans le traitement du paludisme simple. Ces deux médicaments étaient respectivement ceux de première et deuxième intention pour le traitement du paludisme simple au Burkina Faso. La méthode d'allocation des traitements de l'étude s'est faite de manière randomisée. Les proportions des perdus de vue et des sortis d'étude étaient à des taux acceptables.

Dans les critères d'inclusion, l'« absence d'antécédents de traitement antipaludique adéquat au cours des 72 heures précédentes » pourrait constituer un biais dans l'évaluation de l'efficacité, car certains antipaludiques ont des temps de demi-vie bien plus longue.

La limite supérieure de la parasitémie pour l'inclusion des enfants a été modifiée et fixée à 150 000/ μ l, tandis que dans le protocole de l'OMS 2002, la limite est, soit de 1 000 à 100 000/ μ l pour les régions de faible transmission, soit de 2 000 à 200 000/ μ l en région de transmission intense. Nous avons réduit la limite supérieure à 150 000/ μ l et non 200 000/

μ l, afin de ne pas trop exposer les enfants à des fortes parasitémies.

Cette étude a montré clairement que le niveau de résistance clinique et parasitologique à la chloroquine était très élevé (63,4 %), tandis que celui à la sulfadoxine/pyriméthamine était modérément élevé (13,8 %) à Ouagadougou. Ces données, comparées à celles de l'étude conduite à Ouagadougou en 1992 (6), montrent une baisse drastique de l'efficacité de ces deux médicaments qui, avant février 2005, étaient respectivement les médicaments de première et seconde intention pour le traitement du paludisme simple au Burkina Faso. Des données similaires avaient déjà été observées en 1999 en milieu rural dans la partie est du pays par SIRIMA *et al.* qui ont rapporté un taux d'échec à la chloroquine de 81 % dans le traitement du paludisme simple (18). Une autre étude conduite dans la partie ouest du pays entre 1998 et 2000 a rapporté un taux d'échecs cliniques et parasitologiques de 30 % à la chloroquine, tandis qu'avec la SP, ce taux était de moins de 1 % (19).

Le cas d'effet indésirable grave (décès) rapporté à J₁ dans le groupe SP a été probablement un cas de paludisme grave passé inaperçu au niveau de l'équipe clinique, car certaines manifestations telles que l'hypoglycémie sévère étaient appréciées cliniquement et non par dosage du glucose sanguin. Le décès a eu lieu dans la nuit de J₀ à J₁ à domicile et immédiatement suivi de l'inhumation d'où l'absence d'investigation *post mortem*. Il est aussi courant dans nos régions que les parents associent un traitement à base de feuilles, racines ou écorces traditionnelles en prise orale et intra-rectale dans le traitement du paludisme. Ce genre de traitement entraîne parfois des intoxications : il n'est pas exclu que cet enfant ait reçu ce genre de décoction. Concernant la variation du taux d'hémoglobine après traitement, nous avons noté un gain en hémoglobine entre J₀ et J₁₄ et J₂₈ dans les deux groupes de traitement, mais de plus grande importance dans le groupe SP, probablement due à la plus grande capacité de sulfadoxine/pyriméthamine à éliminer les parasites de *Plasmodium falciparum*, comparé à la chloroquine et donc permettant ainsi d'épargner plus d'hématies.

Nous avons observé dans les deux groupes une baisse du taux de portage des formes asexuées de *Plasmodium falciparum* entre J₀ et J₇ et une recrudescence entre J₇ et J₂₈. Cependant le portage des gamétocytes était plus important dans le groupe CQ avec un pic à J₇, probablement dû à la forte pression médicamenteuse de la CQ sur les formes asexuées les amenant à « switcher » vers les formes sexuées (gamétocytes). Les observations similaires ont été rapportées par SIRIMA *et al.* (18).

Ces résultats alarmants, largement au-dessus des 15 % requis comme seuil de changement de politique de traitement du paludisme (2, 16), obtenus dans notre étude et rapportées par d'autres études conduites dans les différents faciès épidémiologiques de notre pays (18, 19), indiquaient l'urgence du changement de pratique thérapeutique du paludisme simple. Ainsi, la chloroquine ne devrait donc plus être utilisée depuis longtemps au Burkina Faso comme médicament de première intention dans le traitement du paludisme simple. Mais force est de constater que la molécule existe toujours au niveau des pharmacies. Cependant, le taux d'échecs thérapeutiques à la SP était en dessous du seuil recommandé par l'OMS. Sa recommandation comme traitement de remplacement à la chloroquine n'était pas une bonne option, car au regard de sa longue demi-vie, la SP induit rapidement une émergence de souches résistantes. Les données provenant de plusieurs régions, précisément en Asie du Sud Est et en Amérique du Sud, ont confirmé que la rapide sélection des souches résistantes par la SP limitait son usage thérapeutique à large échelle à 5 ans (21, 22). En Afrique de l'Est, quelques années après l'introduction de la SP comme médicament de première inten-

tion, on a assisté à une sélection rapide des parasites résistants avec une baisse significative de son efficacité (4, 12). Le non-remplacement de la chloroquine par d'autres thérapies antipaludiques au Burkina Faso aurait pu être à l'origine d'un accroissement du taux de mortalité et de morbidité déjà élevé particulièrement chez les enfants de moins de 5 ans dont l'immunité antipalustre n'est pas encore bien développée.

Conclusion

La résistance de *Plasmodium falciparum* a une implication sur la durée de vie utile des antipaludiques. Dans notre étude, la sensibilité des souches de *Plasmodium falciparum* a été médiocre à la chloroquine, donnant un taux d'échecs thérapeutiques très au-dessus du seuil de changement de médicament de première intention fixé par l'OMS. La SP a gardé une certaine efficacité sur ces souches, mais avec un taux d'échec thérapeutique proche du seuil d'alerte fixé par l'OMS. Compte tenu de certaines expériences des pays de l'Afrique de l'Est, le remplacement de la chloroquine par la SP ne semblait pas être une option judicieuse à long terme pour le Burkina Faso.

Toutes ces données et informations sur les études d'efficacité thérapeutiques ont donc conduit en février 2005 au changement de la politique de traitement du paludisme simple au Burkina Faso en remplaçant la chloroquine par l'association artéméther/luméfántrine ou l'association artésunate/amodiaquine. Quand à la SP, elle a été exclusivement réservée pour le traitement présomptif intermittent du paludisme chez la femme enceinte en remplacement de la prophylaxie hebdomadaire avec la chloroquine. Une des priorités aujourd'hui est de rendre ces nouvelles combinaisons thérapeutiques disponibles et financièrement accessibles à nos populations.

Remerciements

Nous remercions la population du district sanitaire de Pissy qui a participé à l'étude, et l'équipe médicale locale pour l'assistance dans la mise en oeuvre de cette étude. Nous remercions également les infirmiers et techniciens de laboratoire de l'étude et l'unité de gestion des données du CNRFP pour leur assistance.

Cette étude a bénéficié du soutien financier de la représentation de l'OMS au Burkina Faso, de l'initiative *Roll back malaria* (Faire reculer le paludisme) et *African Malaria Network Trust* (AMANET).

Références bibliographiques

1. BAUDON D, DEVOUCOUX R, ROUX J & SONDO B – Sensitivity of *Plasmodium falciparum* to chloroquine in the hyperendemic malaria savannah zone of Burkina Faso ex-Upper Volta. Use of *in vivo* and *in vitro* tests. Demonstration of a resistant strain *in vitro*. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*, 1984, **77**, 658-665.
2. BLOLAND PB, KAZEMBE PN, OLOO AJ, HIMONGA B, BARAT LM & RUEBUSH TK – Chloroquine in Africa: critical assessment and recommendations for monitoring and evaluating chloroquine therapy efficacy in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*, 1998, **3**, 543-552.
3. CHANDRE F, DARRIER F, MANGA L, AKOGBETO M, FAYE O *et al.* – Status of pyrethroid resistance in *Anopheles gambiae*

sensu lato. *Bull World Health Organ*, 1999, **77**, 230-234.

4. CURTIS J, DURASINGH MT & WARHURST DC – *In vivo* selection for a specific genotype of dihydropteroate synthetase of *Plasmodium falciparum* by pyrimethamine-sulfadoxine but not chlorproguanil-dapsone treatment. *J Infect Dis*, 1998, **177**, 1429-1433.
5. DEL NERO L, LAMIZANA L, PIETRA V & ROTIGLIANO G – A national survey of the prevalence of chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* in Burkina Faso. *J Trop Med Hyg*, 1993, **96**, 186-190.
6. DEL NERO L, NEBIE I, SOUDOUDEM G, PIETRA V – Chloroquine and sulfadoxine/pyrimethamine sensitivity in Burkina Faso. *In vivo* sensitivity of *Plasmodium falciparum* to chloroquine and sulfadoxine/pyrimethamine in Burkina Faso. *Trop Geogr Med*, 1994, **46**, 8-10.
7. DEP – Statistiques Sanitaires du Burkina Faso en 2002. Ouagadougou, Burkina Faso 2002.
8. DIABATE A, BALDET T, CHANDRE F, AKOGBETO M, GUIGUEMDE TR *et al.* – The role of agricultural use of insecticides in resistance to pyrethroids in *Anopheles gambiae* s.l. in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg*, 2002, **67**, 617-622.
9. GUIGUEMDE TR, AOUBA A, OUEDRAOGO JB & LAMIZANA L – Ten-year surveillance of drug-resistant malaria in Burkina Faso (1982-1991). *Am J Trop Med Hyg*, 1994, **50**, 699-704.
10. INSD – Projection de la population du Burkina Faso. Ouagadougou, 2004.
11. MULLER O, TRAORE C & KOUYATE B – Efficacy of pyrimethamine-sulfadoxine in young children with uncomplicated *falciparum* malaria in rural Burkina Faso. *Malar J*, 2004, **3**, 10.
12. NZILA-MOUNDA A, MBERU EK, SIBLEY CH, PLOWE CV, WINSTANLEY PA & WATKINS WM – Kenyan *Plasmodium falciparum* field isolates: correlation between pyrimethamine and chlorocycloguanil activity *in vitro* and point mutations in the dihydrofolate reductase domain. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, **42**, 164-169.
13. OGWANG S, ENGL M, VIGL M, KOLLARITSCH H, WIEDERMANN G & WERNSDORFER WH – Clinical and parasitological response of *Plasmodium falciparum* to chloroquine and sulfadoxine/pyrimethamine in rural Uganda. *Wien Klin Wochenschr*, 2003, **115**, 45-49.
14. OMS – A global strategy for malaria control. *Bull World Health Organ*, 1993, **71**, 491-495.
15. OMS – Severe *falciparum* malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2000, **94**, 1-90.
16. OMS – Monitoring antimalarial drug resistance. Geneva; 2002.
17. PIETRA V, LAMIZANA L, DEL NERO L, ROTIGLIANO G – *In vivo* chemosensitivity of *Plasmodium falciparum* to chloroquine in Burkina Faso: development of resistance 1988-1990. *Parassitologia*, 1992, **34**, 131-134.
18. SIRIMA SB, TIONO AB, KONATE A, DIARRA A, CASTELLI F *et al.* – Efficacy of artesunate plus chloroquine for the treatment of uncomplicated malaria in children in Burkina Faso: a double-blind, randomized, controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2003, **97**, 345-349.
19. TINTO H, ZOUNGRANA EB, COULIBALY SO, OUEDRAOGO JB, TRAORE M *et al.* – Chloroquine and sulphadoxine-pyrimethamine efficacy for uncomplicated malaria treatment and haematological recovery in children in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso during a 3-year period 1998-2000. *Trop Med Int Health*, 2002, **7**, 925-930.
20. WEILL M, FORT P, BERTHOMIEU A, DUBOIS MP, PASTEUR N & RAYMOND M – A novel acetylcholinesterase gene in mosquitoes codes for the insecticide target and is non-homologous to the ace gene in *Drosophila*. *Proc Biol Sci*, 2002, **269**, 2007-2016.
21. WERNSDORFER WH – Epidemiology of drug resistance in malaria. *Acta Trop*, 1994, **56**, 143-156.
22. WHITE NJ – Antimalarial drug resistance: the pace quickens. *J Antimicrob Chemother*, 1992, **30**, 571-585.