

# THÉRAPEUTIQUE

## Essai clinique de l'amodiaquine dans la commune d'Attécoubé (Abidjan, Côte d'Ivoire) (mai-décembre 1995).

K. D. Adou-Bryn (1), D. Kouassi (1), J. Ouhon (1), A. Assoumou (2) & M. Kone (3).

Collaboration technique : Siaka Coulibaly .

(1) Laboratoire de parasitologie-mycologie, Faculté de médecine, 01 BP V 166, Abidjan 01, Côte d'Ivoire. Fax :00 225 44 28 97

(2) Laboratoire de parasitologie-mycologie, CHU de Yopougon, 21 BP 632, Abidjan 21, Côte d'Ivoire.

(3) Laboratoire de parasitologie-mycologie, Institut Pasteur, 01 BP 490 Abidjan 01, Côte d'Ivoire.

Manuscrit n°1945. "Thérapeutique". Reçu le 16 mars 1998. Accepté le 12 janvier 2000.

**Summary:** Clinical trial of amodiaquine in Attécoubé (Abidjan, Côte d'Ivoire) (May-December 1995).

A prospective study in the municipality of Attécoubé (Abidjan, Côte d'Ivoire) evaluated the sensitivity of *P. falciparum* to amodiaquine with a posology of 35 mg/kg over 3 days (1st day: 15 mg/kg; 2nd day: 10 mg/kg; 3rd day: 10 mg/kg) as well as its tolerance of this dosage.

One hundred five WHO in vivo standard tests were performed over 7 days on subjects aged > 15 years from May to December 1995. The subjects were carriers of varying number of trophozoites: between 1000 to 34 000 trophozoites were recorded with a mean of 5193 trophozoites by micro liter. We divided the subjects into two groups: group A with 43 patients to whom we administered medication and group B with 62 subjects who took their medication on their own. Clinical and parasitological verifications were made on D0, D2 and D7. Biological verification was conducted for 31 subjects of group A by mean of SGOT and SGPT quantity determination on D0 and D2.

This survey revealed that 1,9 % of *P. falciparum* malaria patients had precocious therapeutic failure to amodiaquine (35 mg/kg over 3 days) in this area. Clinical and biological tolerance was good and there was no difference between the two groups.

We suggest that amodiaquine might be used for uncomplicated malaria at first intention in Abidjan.

**Résumé :**

Une étude prospective menée à Abidjan dans la commune d'Attécoubé (République de Côte d'Ivoire) estime le niveau de résistance de *Plasmodium falciparum* à l'amodiaquine, ainsi que sa tolérance, à la dose de 35 mg/kg pendant 72 heures (15 mg/kg le premier jour, 10 mg/kg le deuxième et le troisième jour).

Cent cinq tests in vivo selon le protocole O.M.S., épreuve sur 7 jours, ont été réalisés de mai à décembre 1995 chez des patients d'au moins 15 ans. Des contrôles cliniques et parasitologiques sur goutte épaisse et sur frottis sanguin ont été effectués à J0, J2 et J7. La tolérance biologique a été testée par le dosage des transaminases chez 31 patients à J0 et J2.

Cette enquête a révélé dans cette commune un taux de d'échec thérapeutique précoce de 1,9 %. La tolérance clinique et biologique a été bonne.

Au vu de ces résultats, les auteurs suggèrent l'utilisation de l'amodiaquine dans le traitement de première intention de l'accès palustre simple à Abidjan.

*P. falciparum*  
malaria  
résistance  
tolérance  
amodiaquine  
Abidjan  
Côte d'Ivoire (Ivory Coast)  
Sub-saharan Africa

*P. falciparum*  
paludisme  
résistance  
tolérance  
amodiaquine  
Abidjan  
Côte d'Ivoire  
Afrique intertropicale

## Introduction

Depuis les premiers cas de chloroquino-résistance de *Plasmodium falciparum* d'origine ivoirienne décrits par CHARMOT et coll. en 1988 (4), plusieurs travaux réalisés en Côte d'Ivoire par PÉNALI et coll. (15, 16, 17) ont confirmé cette résistance.

Par ailleurs, la résistance à l'amodiaquine a été notifiée en Afrique (1, 5, 7, 8, 18).

En Côte d'Ivoire, dans une étude préliminaire réalisée en 1990, OUHON et coll. avaient situé le niveau de résistance des souches à l'amodiaquine (étude non publiée).

En 1993, PÉNALI et coll. n'ont observé aucune résistance à l'amodiaquine à Abidjan (15).

Aussi nous a-t-il paru intéressant d'évaluer le niveau actuel de la sensibilité *in vivo* des souches de *P. falciparum* à l'amodiaquine, molécule couramment employée en Côte d'Ivoire pour le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum*.

## Patients et méthodes

### Cadre de l'étude

L'étude s'est déroulée à la formation sanitaire d'Abobo-Doumé dans la commune d'Attécoubé de mai à décembre 1995.

La commune d'Attécoubé est l'une des dix communes qui composent la ville d'Abidjan. Il s'agit d'une zone péri-urbaine. Elle bénéficie d'un climat de type équatorial avec une pluviométrie variant entre 2000 et 2500 mm par an et une température oscillant entre 27 et 33 °C. La commune est bâtie sur un site très accidenté entre la forêt du Banco à l'est et la lagune Ebrié à l'ouest. L'assainissement y est insuffisant. Les eaux de ruissellement qui coulent vers la lagune charrient sable et ordures de toute nature inondant les rues en temps de pluie.

Le paludisme représente 33% des consultations de ce centre de santé.

### Patients

L'étude a porté sur les 2820 consultants qui ont présenté un ou plusieurs symptômes donnant une forte suspicion de paludisme : fièvre, céphalées, courbatures, embarras gastrique, asthénie.

Ont été inclus dans l'étude, après leur consentement verbal, les sujets des 2 sexes âgés de 15 ans et plus chez lesquels l'examen du frottis sanguin et de la goutte épaisse a mis en évidence la présence exclusive d'au moins 1000 trophozoïtes de *P. falciparum* par microlitre de sang et n'ayant fait l'objet d'aucun traitement antipaludique durant les 7 jours précédents. Cette absence de prise d'antimalarique est retenue uniquement sur la déclaration des patients, car nous n'avons effectué ni tests sanguins et ni tests urinaires.

Nous avons exclu du protocole les patients ayant présenté des vomissements, des antécédents d'allergie à l'amodiaquine, des pathologies évidentes ou des associations plasmodiales.

Deux cent cinq consultants ont été reçus dont 150 avec une goutte épaisse positive, soit un indice plasmodique de 73,2 %. Sur les 150 patients ayant une goutte épaisse positive, 138 répondaient aux critères d'inclusion (56 hommes et 82 femmes).

Les sujets retenus ont subi: un interrogatoire à la recherche de signes fonctionnels et des antécédents d'allergie à l'amodiaquine, un examen clinique portant sur l'état général et la recherche d'une pathologie associée avec prise de la température, un prélèvement de sang au bout du doigt à l'aide d'une microlancette pour la confection d'un frottis sanguin et d'une goutte épaisse.

Après la fixation du frottis sanguin au méthanol, les étalements ont été colorés au Giemsa dilué au 1/10e pendant 15 minutes. Le frottis sanguin a été lu pour la détermination de l'espèce plasmodiale et la goutte épaisse pour la détermination de la parasitémie. Le seuil de sensibilité retenu pour le dépistage des hématozoaires a été de 10 parasites par microlitre de sang.

La numération des formes asexuées de *P. falciparum* a été faite sur la base de 8 000 leucocytes par microlitre de sang.

Les 138 sujets, avec un âge moyen de 21 ans et des extrêmes de 15 et 45 ans, ont été enrôlés. La parasitémie moyenne est de 5193 trophozoïtes par microlitre de sang avec des valeurs extrêmes de 1000 trophozoïtes par microlitre et 34000 trophozoïtes par microlitre.

### Méthode

Nous avons pratiqué le test simplifié O.M.S. de 7 jours. Il a consisté en l'administration d'amodiaquine (Flavoquine®) sous forme de comprimés, à la posologie de 35 mg d'amodiaquine base par kg de poids corporel étalée sur 3 jours: 15mg/kg en une seule prise à J0, 10 mg/kg en une seule prise par jour, à J1 et J2.

Nous avons réparti l'effectif en 2 groupes, A et B, par tirage aléatoire simple dans l'effectif total.

Le groupe A comprend 50 patients. Ce groupe a bénéficié d'une administration surveillée du produit avec dosage des transaminases hépatiques chez 31 d'entre eux, également tirés au hasard.

Le groupe B comporte 88 patients qui ont bénéficié d'une administration libre du produit (essai ouvert en situation naturelle).

Les sujets traités ont été suivis pendant 8 jours pour: un interrogatoire afin de noter les plaintes éventuelles à J1, J2 et J7, un examen clinique avec prise de la température à J2 et J7, un contrôle parasitologique à J2 et J7 pour apprécier l'évolution de la parasitémie, un dosage des transaminases à J2.

Nous avons retenu comme critère d'efficacité à la fois: le retour de la température à des valeurs normales, la disparition des signes fonctionnels, la disparition des formes asexuées de *P. falciparum* du sang périphérique.

Les tests statistiques utilisés pour l'analyse des données sont le test d'indépendance de  $\chi^2$  et le test exact de FISHER.

## Résultats

Le groupe A formé de 50 patients (22 hommes et 28 femmes) avait des médianes de 20 ans (15-43 ans) et 4500 trophozoïtes par microlitre (1000-34000 trophozoïtes).

Le groupe B constitué de 88 patients (34 hommes et 54 femmes) avait des médianes de 19 ans (15-45 ans) et 4700 trophozoïtes (1000-34000 trophozoïtes).

Aucun isolat n'a été mis en culture. Cent cinq sujets étaient évaluables lors de l'analyse finale, 33 ayant été exclus pour diverses raisons. Parmi les 105 patients évaluables, 91,3 % étaient fébriles à J0. La température moyenne de tous les sujets était de 38,7 °C avec des extrêmes de 36,6 °C et 39,9 °C. La température moyenne est passée de 38,5 °C à J0 à 36 °C à J7 dans le groupe A et de 38,9 °C à J0 à 36,4 °C à J7 dans le groupe B.

L'augmentation des taux de transaminases a été constatée chez 6 des 31 patients retenus. Il s'agit d'une augmentation isolée de SGOT dans 3 cas, de SGPT dans 2 cas et d'une augmentation conjointe dans un cas.

Un cas de résistance a été constaté dans chaque groupe. Dans le groupe A, la parasitémie est passée de 30000 trophozoïtes par microlitre à J0 à 1100 trophozoïtes à J2 et à 660 à J7. Dans le groupe B, le cas résistant est passé de 33800 trophozoïtes par microlitre à J0 à 4694 à J2 et à 22 000 à J7.

Tableau I

Impact du traitement sur la parasitémie.  
Impact of treatment on parasitaemia.

	négatif	positif	total	taux (%)
avant le traitement (J0)	0	138	138	100
pendant le traitement (J2)	109	17	126	13,5
après le traitement (J7)	103	2	105	1,9

Tableau II

Taux d'incidence des signes fonctionnels au cours du traitement.  
Incidence rate of functional signs during treatment.

symptômes	nb de cas	taux d'incidence %	IC du taux à 95 %
vomissements	10	7,2	2,9% - 11,6 %
ictère	18	13	7,4% - 18,7 %
éruption cutanée	19	13,8	8 % - 19,5 %
douleur abdominale	16	11,6	6,2% - 16,9 %
asthénie	1	0,7	0
prurit	40	28,9	21,4% - 36,5 %
troubles oculaires	18	13	7,4% - 18,7 %

IC =intervalle de confiance

Dans le groupe A, 19 patients ont présenté un prurit pendant le traitement contre 21 du groupe B. 8 sujets du groupe A ont présenté un ictère au cours du traitement contre 10 du groupe B. Le taux de prévalence de l'ictère est passé de 2,2 % avant le traitement à 13,8 % au cours du traitement.

À J2, 17 patients sur les 105 étaient porteurs d'hématozoaires et 2 en portaient encore à J7.

## Discussion

### Sur le plan clinique

La température moyenne des patients était de 38°7 C à J0 avec des extrêmes de 36°6 C et 39°9 C. À J2, la température était normalisée à 36°8 C et était de 36°4 C à J7.

Le traitement a eu un impact favorable sur la température. Il n'a pas été constaté de différence significative entre les 2 groupes de patients ( $p > 0,05$ ). En effet, les courbes d'évolution de la température ont présenté la même allure.

Nous avons noté également à partir du 2ème jour de traitement la régression ou la disparition des signes fonctionnels comme les céphalées, les vomissements. L'anorexie et l'asthénie ont régressé dans les proportions respectives de 37 % et 12 %.

L'amodiaquine à 35mg/kg sur 3 jours est bien tolérée. Il faut signaler cependant le prurit qui est le principal effet secondaire que nous avons relevé. Son taux d'incidence est d'ailleurs révélateur: près du tiers des 138 sujets enrôlés se sont plaints de prurit. En outre, il a été à l'origine de l'interruption du traitement par 4 patients.

L'ictère est aussi un effet secondaire qui mérite notre attention puisque nous notons une forte incidence au cours du traitement. En effet, l'augmentation du taux de prévalence est significative ( $P < 0,05$ ). Les autres effets secondaires sont bénins et se sont amendés spontanément. Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature.

En effet, dans leur revue de la littérature, OLLARIO et coll. (13) ont relevé dix études qui se sont intéressées à la tolérance de l'amodiaquine. Parmi les 488 patients enrôlés, 52 (10,7 %) ont présenté des effets secondaires. Il s'agissait généralement de troubles gastro-intestinaux (nausées et vomissements) et de prurit. Il n'a pas été noté de corrélation entre la dose du produit et l'apparition de ces effets et aucun effet grave ou mortel n'a été signalé.

L'observance du traitement a été très bonne de la part des patients du groupe B qui ont bénéficié d'une prise libre du médicament. Il n'y a pas de différence entre les 2 groupes tant du point de vue des effets secondaires que de l'efficacité thérapeutique ( $P > 0,05$ ).

### Sur le plan biologique

Les transaminases hépatiques ont été dosées chez 31 patients dont 8 présentaient un ictère. L'augmentation des taux constatée chez 6 sujets était minime. En effet, les taux variaient entre

41 U.I./l et 64 U.I./l. Il s'agissait ainsi de variations infimes qui ne pouvaient pas traduire une toxicité hépatique. L'augmentation des taux a été relevée chez 4 sujets avec un ictère et chez 2 sans ictère. Une absence de toxicité hépatique de l'amodiaquine à 35 mg/kg en 3 jours a été constatée par HENGY et coll. (9) et par RACCURT et coll. au Bénin (18). L'apparition de l'ictère n'est pas toujours synonyme d'atteinte hépatique. Le taux d'incidence de l'ictère ne doit donc pas être considéré systématiquement comme le signe d'une atteinte hépatique mais aussi comme la conséquence de la lyse massive des hématies.

D'ailleurs, une évaluation biochimique et hématologique effectuée en Côte d'Ivoire chez 62 patients sous amodiaquine et 59 sous chloroquine n'a noté aucune différence entre les 2 groupes (13). Une étude spécifique sur l'impact de l'amodiaquine sur les fonctions hépatiques réalisée au Cameroun sur 50 patients n'a pas révélé de changement sensible des fonctions hépatiques (13).

Les effets secondaires néfastes se manifestent lorsque des doses élevées sont administrées pendant une longue période. En effet, entre 1985 et 1991, 42 cas d'effets secondaires graves ont été rapportés lors de l'utilisation de l'amodiaquine en prophylaxie. Il s'agissait de 28 cas d'agranulocytose dont 9 décès et de 14 cas d'hépatite avec 3 décès. La dose d'amodiaquine consommée variait entre 200 et 700 mg par semaine pendant une période de 3 à 48 semaines (13). Ce sont les raisons qui ont fait déconseiller l'amodiaquine à titre prophylactique en Côte d'Ivoire tout comme en France.

### Sur le plan parasitologique

Les variations moyennes arithmétiques de la parasitémie montrent une diminution significative aux différentes périodes de contrôle. En effet, la parasitémie moyenne de 5193 trophozoïtes par microlitre à J0 est passée à 394 à J2 et enfin à 25 à J7. Deux échecs thérapeutiques précoces (ETP) (14) ont été relevés, soit un taux de résistance de 1,9 %.

Aucune différence n'a été constatée entre les 2 groupes de malades, un cas de résistance ayant été noté dans chacun d'eux (test exact de FISHER,  $P = 1$ ).

Le résultat de notre étude rejoint ceux des études antérieures réalisées en Côte d'Ivoire et confirme la sensibilité des souches ivoiriennes de *Plasmodium falciparum* à l'amodiaquine. En effet, OUHON et coll. obtiennent des taux de résistance de 0,8 % et 1,9 % en 1990, respectivement à Abidjan et Daloa (centre-ouest du pays), avec une dose de 25 mg/kg sur 3 jours (étude non publiée), pendant que PÉNALI et coll. (15), utilisant 30 mg/kg en 1993, n'observent aucune résistance et qu'à la même période ADJETEY et coll. obtiennent 9,4 % de résistance à Adzopé (sud du pays) (1).

Dans la sous-région ouest-africaine, RACCURT et coll. (18) signalent un taux de résistance de 2 % à Cotonou au Bénin avec une dose supérieure (40 mg/kg sur 3 jours).

En Afrique centrale, les résultats font état d'une résistance plus importante que celle observée en Afrique de l'Ouest. Ainsi, si nos résultats sont comparables à ceux de FADAT et coll. (6) à Yaoundé, au Cameroun, en 1990 (2 %) et à ceux de LOUIS et coll. (11) à Brazzaville, au Congo, toujours en 1990 (4%), ils sont inférieurs à ceux de HENGY et coll. (9) : 6 % à Yaoundé en 1989 et à ceux de LOUIS et coll. (11) : 7 % en 1990, toujours à Yaoundé. GAZIN et coll. (8) révèlent un taux de résistance de 10% dans le sud du Cameroun avec 25mg/kg, en 1989, tandis qu'à Brazzaville, au Congo, CARME et coll. (3), utilisant la même dose, constatent un taux de 22 %.

Tous ces résultats confirment un fait: la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* à l'amodiaquine évolue en fonction

de la dose, dans le temps et dans l'espace. C'est ainsi qu'à Bangangté dans l'Ouest-Cameroun, AGNAMEY et coll. (2) notent un taux de résistance *in vivo* de 26 % et une résistance *in vitro* de 17 % en 1992.

Au Rwanda, GASCON et coll. (7) constatent, en 1985, un taux de résistance de 13 % avec 30 mg/kg.

Un fait important est la quasi-inexistence de résistance à l'amodiaquine en Afrique de l'Est. En effet, avec 25 mg/kg, NEVILL et coll. (12) trouvent 2 % de résistance à Magadi, au Kenya, en 1989. Quant à DELORON et coll. (5) en 1983 d'une part et LEPERS et coll. (10) de l'autre, en 1988, ils n'observent aucun cas de résistance à Madagascar avec 25 mg/kg.

Il semble qu'on puisse préconiser le traitement de première intention de l'accès paludique simple par l'amodiaquine à Abidjan, à la posologie de 35 mg/kg, à l'instar des pays d'Afrique centrale, pour éviter l'apparition rapide de chimio-résistance.

## Conclusion

La réalisation dans la commune d'Attécoubé (Abidjan - Côte d'Ivoire) d'un test *in vivo* de sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'amodiaquine, à la dose de 35 mg/kg sur 3 jours, chez 105 adultes, a montré que ce produit est efficace dans 98 % des cas.

Seulement deux échecs thérapeutiques précoces, soit 1,9 % de l'effectif étudié, ont été observés. L'atteinte hépatique semble minime.

Face aux échecs fréquents du traitement par la chloroquine, l'amodiaquine pourrait être utilisée en première intention pour le contrôle de la phase précoce de l'accès simple de paludisme, chez l'adulte, en zone urbaine d'Abidjan.

## Références bibliographiques

1. ADJETEY AK, NEKOURESSI G, MENAN EIA, ASSAVO NN, DIARRA *et al.* - Situation de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à quelques antipaludiques à Adzopé (Côte d'Ivoire). *Malaria*, 1997, **6**, 24-27.
2. AGNAMEY P, LEROY G, KOUAMOOU J & BRASSEUR P - Sensibilité *in vivo* et *in vitro* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine à Bangangté (Ouest-Cameroun). *Bull Soc Pathol Exot*, 1995, **88**, 149-151.
3. CARME B, MOUDZEO H, MBITSI A, SATHOUN KAZI C & N'DOUNGA M - La résistance médicamenteuse de *Plasmodium falciparum* au Congo. Bilan des enquêtes réalisées de 1985 à 1989. *Bull Soc Pathol Exot*, 1990, **83**, 228-241.

4. CHARMOT G, LE BRAS J, DOURY C, BAUDON D & RONE K - Chloroquine-résistant *Plasmodium falciparum* malaria from Ivory Coast. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1988, **82**, 392-393.
5. DELORON P, LE BRAS J & RAMANAMIRIJA JA - Amodiaquine and chloroquine efficacy against *Plasmodium falciparum* in Madagascar. *Lancet*, 1984, **8389**, 1303-1304.
6. FADAT G, HENGY C, LOUIS JP, TREBUCQ A, LOUIS FJ & GELAS H - Place de l'amodiaquine dans le traitement des accès palustres au Cameroun, zone de chimiorésistance de *Plasmodium falciparum*. Etude réalisée en janvier-mars 1990 à Yaoundé. *Méd Mal Infect*, 1992, **22**, 424-427.
7. GASCON J, SOLDEVILA M, MERLOS A & BADA JL - Chloroquine and amodiaquine resistant *falciparum* malaria in Rwanda. *Lancet*, 1985, **8483**, 1072.
8. GAZIN P, LOUIS JP, MULDER L, EBERLE F & JAMBOU R - Evaluation par test simplifié *in vivo* de la chimiosensibilité du *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à l'amodiaquine dans le Sud du Cameroun. *Méd Trop*, 1990, **50**, 27-31.
9. HENGY C, EBERLE F, ARRIVE A, KOUKA-DEMBA D, GAZIN P & JAMBOU R - Accès palustres simples en zone de haut niveau de résistance à la chloroquine. Evaluation de schémas thérapeutiques de première intention. *Bull Soc Pathol Exot*, 1990, **83**, 53-60.
10. LEPERS JP, DELORON P, ANDRIAMANGATIANA-RASON MD, RAMANAMIRIJA JA & COULANGES P - Sensibilité de *Plasmodium falciparum* à divers antimalariques. Etude en 1988 dans un village des hauts-plateaux malgaches. *Bull Soc Pathol Exot*, 1989, **82**, 650-657.
11. LOUIS JP, LOUIS FJ, TREBUCQ A, MIGLIANI R, COT M & HENGY C - Chimiorésistance of *Plasmodium falciparum* in Central Africa. *Lancet*, 1992, **340**, 610-611.
12. NEVILL CG, VERHOEFF FH, MUNAFU CG, TEN HOVE WR, VANDER KAAJY HJ & WERE JBO - Place de l'amodiaquine dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* en Afrique de l'Est. *Méd Afr Noire*, 1992, **39**, 697-701.
13. OLLIARO P, NEVILL C, LE BRAS J, RINGWALD P, MUSSANO P *et al.* - Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria. *Lancet*, 1996, **348**, 1196-1201.
14. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE - Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée. 1996, doc. 1077.
15. PENALI LK, ASSI-COULIBALY L, KAPTUE B, KONAN D & EHOUMAN A - Réponse parasitologique et clinique de l'amodiaquine versus chloroquine dans le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* chez l'enfant en zone d'endémie. *Bull Soc Pathol Exot*, 1994, **87**, 244-247.
16. PENALI LK, KONE M, ASSI-COULIBALY L, TRAORE B, LOHOUES-YOWELL MO & ESSE-CADET M - La chloroquine-résistance *in vivo* de *P. falciparum* chez le nourrisson et le jeune enfant dans l'agglomération d'Abidjan. *Méd Afr Noire*, 1990, **37**, 9-12.
17. PENALI LK, KONE M, KOMENAN A & COULIBALY YL - Baisse du niveau de chloroquine-résistance de *Plasmodium falciparum* dans la région d'Abidjan (Côte d'Ivoire). *Méd Trop*, 1993, **53**, 191-194.
18. RACCURT CP, AROUKO K, DJOSSOU F, MACAIGNE F, MASSOUBODJI A *et al.* - Sensibilité *in vivo* du *Plasmodium falciparum* à l'amodiaquine dans la ville de Cotonou et ses environs (Bénin). *Méd Trop*, 1990, **50**, 21-26.