

Sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine dans la région de Bobo Dioulasso (1998-2001) : étude des facteurs de risque associés aux échecs thérapeutiques de ces deux médicaments.

H. Tinto (1, 2), B. Sanou (1), A. Erhart (2), U. D'Alessandro (2), J. B. Ouédraogo (1) & T. R. Guiguemdé (1)

(1) IRSS / Centre Muraz, 01 BP 390 Bobo Dioulasso 01, Burkina Faso. Tél. : 00226 20 97 01 02, Fax : 00226 20 97 04 57, E-mail : tintohalidou@yahoo.fr
(2) Institut de médecine tropicale Prince Léopold, Anvers, Belgique.

Manuscrit n° 2790. "Parasitologie". Reçu le 15 mars 2005. Accepté le 13 décembre 2005.

Summary: *In vivo* sensitivity of *Plasmodium falciparum* to chloroquine and sulfadoxine pyrimethamine in the Bobo Dioulasso region (1998-2001): risk factors associated with treatments failures to the two drugs.

The therapeutic efficacy of chloroquine (CQ) and sulfadoxine-pyrimethamine (SP) was determined over a 4 year period (1998-2001) in Bobo Dioulasso, Burkina Faso, with an analysis of the risk factors associated to treatment failures to the 2 drugs. In total, 2008 children (6 months-15 years old) attending in 4 health centres (1 urban and 3 rural) were included in the study. Children were alternatively allocated to either CQ or SP. The WHO 14-days *in vivo* field test was carried out. PCV was measured at day 0 and 14. CQ treatment failure was 24.4% (229/940), most of them being late failures. Between 1998 and 2001 a significant increase in CQ treatment failure ($p < 0,001$) was observed. SP showed a good efficacy with a total treatment failure of 4.4% (33/749). However, a significant increase of resistance to this drug ($p = 0.001$) was also observed between 1998 and 2001. Among children with anaemia at day 0, 85% (23/27) were no more anaemic by day 14 in the SP group, while in the CQ group the proportion was lower, 69% (27/39). However, the difference between the two drugs was not significant ($p > 0.1$). Univariate analysis showed that the site, the age of children, the time of recruitment and the parasitaemia were significantly associated with CQ treatment failure. In the multivariate analysis these 4 variables remain significantly and independently associated with the risk of CQ treatment failure. After adjusting for the effect of the 3 other factors, the risk of treatment failure was reduced by half in rural area compared to urban area as well as in children of 5 – 15 years of age compared to those under 5. The risk of treatment failure was significantly increased in 2000-2001 (OR = 1.66, $p < 0.05$) as compared to the 2 previous years (1998-1999). It was also twice higher in children with parasitaemia $\geq 16000/\mu\text{l}$ than in those having a lower parasitaemia. For SP, we have not observed such connexions with the univariate and multivariate analysis.

Résumé:

Nous avons réalisé une étude d'efficacité thérapeutique de *P. falciparum* à la chloroquine (CQ) et à la sulfadoxine pyriméthamine (SP) de 1998 à 2001 à Bobo Dioulasso, au Burkina Faso et analysé les facteurs de risque associés aux échecs thérapeutiques de ces deux médicaments. Au total, 2 008 enfants âgés de 6 mois à 15 ans consultant dans 4 formations sanitaires ont été enrôlés dans l'étude. Le protocole standard de 14 jours de l'OMS a été utilisé pour le suivi des patients. Le taux d'hématocrite a été mesuré aux jours 0 et 14. Le taux d'échec thérapeutique global de la CQ a été de 24,4 % (229/940) avec une forte proportion d'échecs tardifs. Nous avons noté une augmentation significative des échecs de ce médicament entre 1998 et 2001 ($p < 0,001$). Le taux d'échec thérapeutique global de la SP était de 4,4 % (33/749), la plupart étant également des échecs tardifs. Nous avons également noté une augmentation significative du taux d'échec global de ce médicament entre 1998 et 2001 ($p = 0,001$). L'analyse multivariée des facteurs de risque associés à l'échec thérapeutique de la chloroquine indique que le risque d'échec thérapeutique est réduit de moitié en milieu rural par rapport au milieu urbain ainsi que chez les enfants de 5-15 ans par rapport aux moins de 5 ans. Le risque d'échec thérapeutique avait significativement augmenté entre la première année (1998-1999) et la deuxième année (2000-2001) de la période d'étude (rapport de cote (RC) = 1,66, IC_{95%} [1,2-2,29] $p < 0,05$). L'analyse multivariée montrait également que les parasitemies élevées ($> 16000/\mu\text{l}$) à J0 augmentaient significativement le risque d'échec thérapeutique (RC = 2,03, IC_{95%} [1,49-2,78] $p < 0,05$). En ce qui concerne l'échec thérapeutique de la SP, nous n'avons pas retrouvé d'associations significatives avec les facteurs de risque énumérés ci-dessus.

malaria
treatment failure
risk factor
Bama
Lena
Toussiana
Accart-ville
Bobo Dioulasso
Burkina Faso
Sub-Saharan Africa

paludisme
échec thérapeutique
facteurs de risque
Bama
Lena
Toussiana
Accart-ville
Bobo Dioulasso
Burkina Faso
Afrique intertropicale

Introduction

L'apparition de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques a rendu plus difficile la lutte contre le paludisme. Le phénomène a conduit plusieurs pays à modifier leurs politiques de lutte avec notamment le changement des médicaments de première intention (20). Cependant, dans certains pays d'Afrique de l'Ouest tels que le Burkina Faso, la chloroquine (CQ) et la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) sont restées jusqu'en 2004 respectivement les médicaments de première et de deuxième intention dans le traitement du paludisme simple. Mais, vu les niveaux d'échec thérapeutique élevés de ces deux médicaments dans la région (8, 22), le changement de la politique du médicament est devenu une priorité sanitaire. Pour ce faire, les critères de changement de schéma thérapeutique doivent être fondés sur l'estimation des taux d'échec thérapeutique, basée elle-même sur des arguments cliniques et parasitologiques fiables. Il est donc primordial de mesurer les taux d'échec thérapeutique des souches locales aux principaux antipaludiques utilisés dans les schémas nationaux (9), mais également de comprendre les facteurs de risque qui y sont associés afin de mieux contrôler le phénomène dans le temps et dans l'espace.

Nous rapportons ici les résultats d'une analyse des facteurs de risque associés aux échecs des deux médicaments à partir des résultats d'études d'efficacité thérapeutique de *P. falciparum* à la CQ et à la SP réalisées entre 1998 et 2001 au Burkina Faso.

Patients et méthode

Site d'étude

La région de Bobo Dioulasso (province du Houet) a constitué notre cadre d'étude. Elle est située à 365 km de Ouagadougou (capitale du Burkina Faso), sur le principal axe routier et ferroviaire reliant Abidjan à Ouagadougou. Le paludisme y sévit selon un mode endémique avec une recrudescence de la transmission en saison des pluies (juin-novembre). *P. falciparum* est responsable de plus de 90 % des infections et *Anopheles gambiae* sl est la principale espèce vectrice. Entre 1999 et 2000, le taux d'inoculation entomologique (TIE) variait de 5-10 piqûres infectantes par homme et par nuit (pi/h/n) en milieu urbain (Accart-ville), 60-150 pi/h/n en milieu rural (Lena, Toussiana) et 200-500 pi/h/n dans la zone rizicole de Bama (1). Le paludisme reste la première cause de consultation et d'hospitalisation dans les formations sanitaires (22).

Déroulement de l'étude

Il s'agit d'une étude d'efficacité de *P. falciparum* à la CQ et à la SP réalisée chez des enfants de 6 mois à 15 ans au Burkina Faso et dont les résultats (1998 à 2000) concernant la tranche d'âge de 6 à 59 mois ont déjà fait l'objet d'une publication antérieure (22). Dans la présente analyse, toute la tranche d'âge concernée par l'étude (6 mois-15 ans) a été prise en compte, et nous avons étudié les facteurs de risque associés à la résistance à ces médicaments. Le choix de ces deux médicaments se justifie par le fait qu'ils étaient ceux recommandés et très utilisés par les populations au moment de l'étude. L'étude s'est déroulée simultanément dans quatre centres de santé dont trois ruraux (Bama, Lena et Toussiana) et un urbain (Accart-ville) entre 1998 et 2001. Cette étude a reçu l'approbation du comité d'éthique institutionnel du Centre Muraz.

Tous les enfants de 6 mois à 15 ans venant en consultation et cliniquement suspects d'accès palustre étaient éligibles pour

l'étude. Ont été inclus tous les enfants porteurs d'hématozoaires et satisfaisant aux critères suivants : température axillaire comprise entre 37,5 °C et 39,5 °C (et/ou histoire fébrile dans les 24 heures précédents), poids > 5 kg, infection monospécifique par *P. falciparum*, avec une parasitémie comprise entre 2 000 et 100 000/µl, et le consentement éclairé pour participer à l'étude, des parents ou de la personne s'occupant de l'enfant. Ont été exclus tous les enfants répondant à un ou plusieurs des critères suivants : malnutrition sévère, signes généraux de danger ou signes de paludisme dû à *P. falciparum* grave ou compliqué et états fébriles dus à des maladies autres que le paludisme.

Traitement et suivi des patients

Le protocole standard OMS de 14 jours (14) a été utilisé pour le suivi des patients inclus. Des contrôles cliniques avec une prise de la température ont été effectués les trois premiers jours (J₀, J₁, J₂), puis à J₃, J₇ et J₁₄ et des contrôles parasitologiques (goutte épaisse et frottis mince) à J₃, J₇ et J₁₄. L'allocation du traitement s'est faite de façon alternée, soit la CQ (25 mg/kg de poids corporel répartis en trois prises), ou la SP (25 mg/kg de sulfadoxine et 1,25 mg/kg de pyriméthamine en prise unique). Toutes les doses de médicament étaient administrées sous supervision et le patient était observé pendant au moins 30 minutes. Une deuxième dose était administrée en cas de vomissement, sinon l'enfant était exclu de l'étude. Pour les patients inclus, le taux d'hématocrite a été déterminé à J₀ et à J₁₄ à l'aide d'une microcentrifugeuse à hématocrite. L'anémie a été définie pour un taux d'hématocrite < 25 %. En cas d'échec à la CQ, la SP a été administrée en deuxième intention et, pour les cas d'échecs à la SP, la quinine était le traitement de remplacement. Les cas graves ont été référés au Centre hospitalier universitaire Sourou Sanon de Bobo Dioulasso pour une prise en charge appropriée.

Interprétation des résultats

La réponse au traitement a été mesurée selon la classification révisée de l'OMS (15) : échec thérapeutique précoce (ETP), échec thérapeutique tardif (ETT), divisé en échec clinique tardif (ECT) et échec parasitologique tardif (EPT) et réponse clinique et parasitologique adéquates (RCPA).

Analyse des données

Les données ont été saisies à l'aide du logiciel Excel et analysées avec le logiciel STATA 8 (stata corp 2003). Le taux d'échec thérapeutique constitue la somme des ETP et des ETT rapportés à l'ensemble de l'échantillon. Le test χ^2 de Pearson a été utilisé pour comparer les variables catégorielles avec un niveau de significativité de 5 % ($p < 0,05$). Nous avons divisé la variable temps en deux catégories : la période de 1998 à 1999 et celle de 2000 à 2001. Pour la détermination des facteurs de risque associés à l'échec thérapeutique, nous avons effectué une analyse multivariée en utilisant un modèle de régression logistique et en tenant compte des facteurs de risque potentiels suivants : le site, l'année d'étude, l'âge et le sexe des patients, la densité parasitaire, ainsi que l'anémie à J₀ et à J₁₄.

Résultats

Au total, 5 883 enfants ont été examinés pour suspicion de paludisme au cours des quatre années d'étude. L'indice plasmodique était de 69 % (4 048 gouttes épaisses positives). Deux mille huit patients répondant aux critères d'inclusion

Tableau I.

Caractéristiques démographiques et cliniques des deux groupes de traitement.			
Demographical and clinical characteristics of the two groups of treatment.			
	groupe CQ n = 940 (%)	groupe SP n = 749 (%)	
- sexe féminin	471 (50,1)	336 (44,9)	
- site			
Accart-ville	175 (18,6)	186 (24,8)	
Bama	218 (23,2)	213 (28,4)	
Lena	252 (26,8)	159 (21,3)	
Toussiana	295 (31,4)	191 (25,5)	
- année de recrutement			
1998 - 1999	393 (41,8)	379 (50,6)	
2000 - 2001	547 (58,2)	370 (49,4)	
- âge			
6-59 mois	663 (70,5)	420 (56,1)	
5-9 ans	144 (15,3)	161 (21,5)	
10-15 ans	133 (14,2)	168 (22,4)	
- température moyenne à J0 (DS)	38,6 (0,79)	38,6 (0,76)	
- taux d'hématocrite moyen à J0 (DS)	27,21 (5,61)*	28,9 (5,5)**	
- DP à J0 (moyenne géométrique)			
[Intervalle de confiance à 95 %]	14331 [13261-15487]	14924 [13697-16261]	
DS : déviation standard; DP : densité parasitaire; *n = 288 **n = 201			

ont été enrôlés, dont 1 140 dans le groupe CQ et 868 dans le groupe SP. La figure I résume la répartition des enfants selon le traitement alloué et les raisons de leur exclusion.

Au jour 14, les résultats étaient interprétables pour 940 et 749 patients, traités respectivement par CQ ou par SP. Le tableau I présente les caractéristiques démographiques et cliniques des deux groupes de traitement. Les enfants de 6 à 59 mois constituaient la majorité de l'effectif dans les deux groupes. L'évolution de la proportion d'enfants fébriles durant le suivi dans chaque groupe de traitement indique une baisse de la fièvre plus rapide dans le groupe CQ entre J₀ et J₂ (p < 0,05). Cette proportion s'inverse à partir de J₃ jusqu'à J₁₄, mais la différence n'était pas significative à J₇.

Étude de l'efficacité thérapeutique et hématologique de la CQ et de la SP

Le tableau II (page suivante) présente les réponses au traitement en fonction de l'année de recrutement et du site.

Le taux d'échec thérapeutique global de la CQ, sur les quatre années et les quatre sites était de 24,4 % (229/940) avec une forte proportion d'échecs tardifs (89,5 %). Nous avons noté une augmentation globale de la résistance entre la période 1998-1999 et celle de 2000-2001 (p < 0,001). L'analyse par site indique une augmentation du niveau de résistance entre les deux périodes, dans tous les sites, mais avec une différence statistiquement significative seulement dans les sites de Bama (p < 0,001) et Lena (p = 0,03). La proportion moyenne d'échecs thérapeutiques sur les quatre ans était significativement plus élevée (p = 0,03) dans le site urbain d'Accart-ville (32,6 %), comparée aux trois sites ruraux de Bama (21,5 %), Lena (21,4 %) et Toussiana (24,1 %).

Nous avons noté une bonne efficacité de la SP avec un taux d'échec global de 4,4 % (33/749), dont la plupart était également des échecs tardifs (78,8 %). Cependant une augmentation significative (p = 0,01) du taux d'échecs de la SP a été observée entre 1998 (2,1 %) et 2001 (6,7 %). La proportion moyenne d'échecs thérapeutiques était plus élevée à Bama (5,6 %) et à Lena (5 %), toutefois la différence entre les quatre sites n'était pas significative (p = 0,4).

Parmi les enfants qui présentaient une anémie à J₀, 85,2 % (23/27) ne l'étaient plus à J₁₄ dans le groupe SP et 69,2 % seulement dans le groupe CQ (27/39), cette différence n'était cependant pas statistiquement significative (p > 0,1).

Étude des facteurs de risque associés à l'échec thérapeutique de la CQ et de la SP

L'analyse uni et multivariée des facteurs de risque est présentée dans le tableau III. Les quatre sites ont été regroupés en deux catégories (urbain, rural) étant données les prévalences similaires des taux d'échec thérapeutique de la CQ. Le site, l'âge, l'année

Figure 1.

Répartition des enfants selon le traitement alloué et les raisons d'exclusion.
Distribution of children according to the treatment and the ruling out reasons.

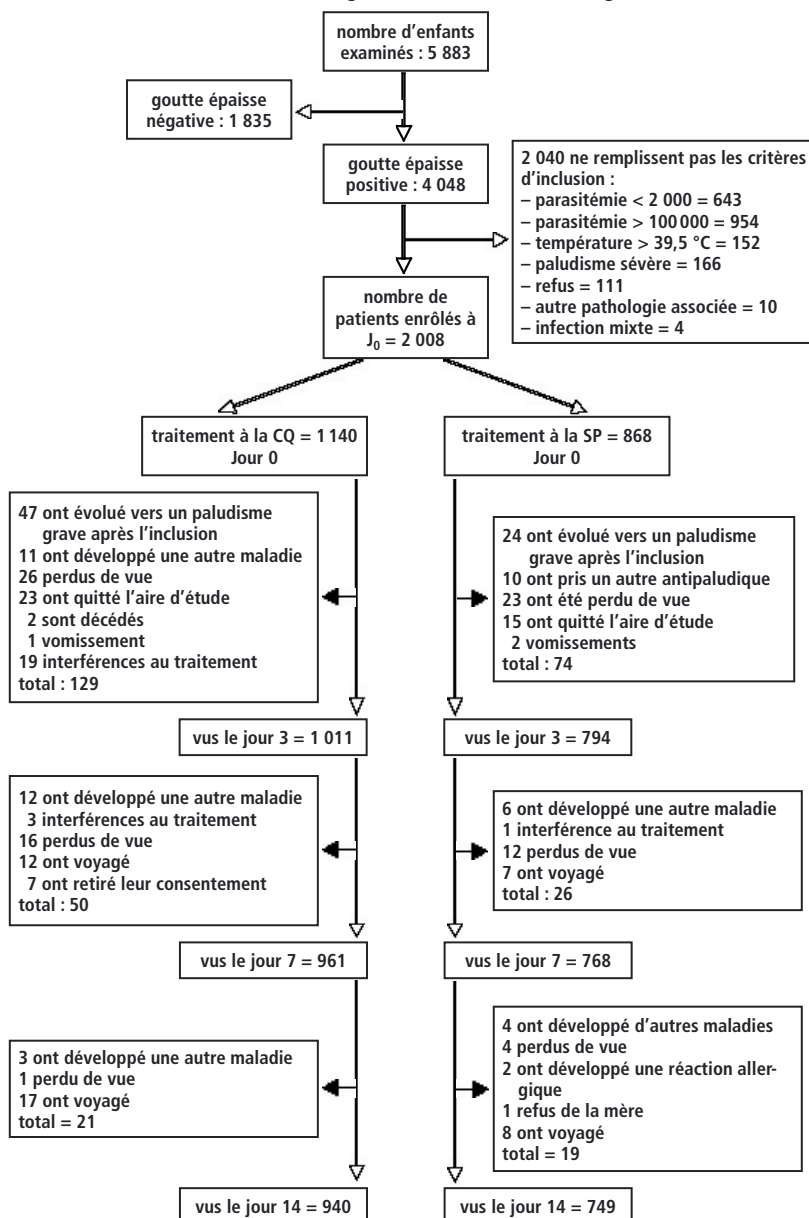


Tableau II.

Répartition des taux d'échec thérapeutique à la CQ et à la SP en fonction de l'année et du site.

Distribution of treatment failure to CQ and SP according to year and site.

site molécule	années		valeur de p	moyenne des 4 années % (n/N)
	1998-1999 % (n/N)	2000-2001 % (n/N)		
Accart-ville				
CQ	25,7 (18/70)	37,1 (39/105)	0,1	32,6 (57/175)
SP	0,9 (1/111)	4 (3/75)	0,1	2,1 (4/186)
Bama				
CQ	10,2 (9/88)	29,2 (38/130)	0,0008	21,5 (47/218)
SP	1,1 (1/85)	8,6 (11/128)	0,02	5,6 (12/213)
Lena				
CQ	15,2 (17/112)	26,4 (37/140)	0,03	21,4 (54/252)
SP	7,7 (5/65)	3,2 (3/94)	0,2	5,03 (8/159)
Toussiana				
CQ	22,8 (28/123)	25 (43/172)	0,6	24,1 (71/295)
SP	0,8 (1/118)	10,9 (8/73)	0,001	4,7 (9/191)
moyenne des 4 sites				
CQ	18,3 (72/393)	28,7 (157/547)	0,0002	24,4 (229/940)
SP	2,1 (8/379)	6,7 (25/370)	0,001	4,4 (33/749)

Tableau III.

Facteurs de risque associés aux échecs thérapeutiques à la CQ : analyse uni et multivariée utilisant la régression logistique.

Risk factors associated with treatments failures to CQ: univariate and multivariate analysis using logistic regression.

facteurs de risque	prévalence % (n/N)	échecs thérapeutiques			
		analyse uni-variée		analyse multi-variée	
		RC	IC _{95%}	RC	IC _{95%}
site					
- Accart-ville	30,9 (54/175)	1	-	1	-
- milieu rural*	22,5 (172/765)	0,60	[0,40-0,86]	0,55	[0,38-0,81] p < 0,05
âge					
- 6-59 mois	27,1 (180/663)	1	-	1	-
- 5-15 ans	17,7 (49/277)	0,60	[0,40-0,82]	0,52	[0,43-0,91] p < 0,05
année					
- 1998-1999	13,82 (72/393)	1	-	1	-
- 2000-2001	28,70 (157/547)	1,80	[1,30-2,47]	1,66	[1,2-2,29] p < 0,05
DP à J ₀					
- 2 000-15 999	17,51 (87/497)	1	-	1	-
- 16 000-100 000	32,05 (142/443)	2,22	[1,63-3,03]	2,03	[1,49-2,78] p < 0,05

* = Bama + Lena + Toussiana

et la densité parasitaire étaient des facteurs de risque significatifs pour les échecs thérapeutiques de la CQ dans l'analyse univariée. Dans l'analyse multivariée, ces quatre variables restaient associées de façon significative et indépendante au risque d'échec thérapeutique de la CQ. En ajustant pour les effets des trois autres facteurs, le risque d'échec thérapeutique était réduit de moitié en milieu rural par rapport au milieu urbain. De même, les enfants de 5 à 15 ans avaient un risque diminué de moitié par rapport aux moins de 5 ans. Par contre, le risque d'échec thérapeutique était significativement augmenté en 2000-2001 (RC = 1,66, p < 0,05) par rapport aux deux années précédentes et il était deux fois supérieur chez les enfants ayant une parasitémie élevée ($\geq 16\ 000/\mu\text{l}$) par rapport à ceux ayant une parasitémie plus faible.

L'analyse multivariée des risques d'échecs thérapeutiques de la SP n'a pas montré de facteurs de risque significatifs.

Discussion

En Afrique de l'Ouest, les premiers cas de résistance *in vitro* de *P. falciparum* à la CQ ont été rapportés en 1983 au Burkina Faso, dans la région de Koudougou (2), puis confirmés *in vivo* en 1988 dans la région de Bobo Dioulasso (7). Jusqu'en 1991, les taux de résistance *in vivo* étaient inférieurs à 16 % dans la région de Bobo Dioulasso et inférieurs à 18 % dans l'ensemble du pays (7, 13, 16). Cependant déjà en 1992, DEL NERO observait un taux de résistance de 24 % à la CQ dans le centre du pays (5). Nos résultats confirment cette

baisse de l'efficacité thérapeutique de la CQ au Burkina Faso. En effet, au cours des quatre années d'étude, le taux d'échec thérapeutique global a été de 24,4 %, avec une augmentation significative de 18 % en 1998-1999 à 28 % en 2000-2001.

L'analyse multivariée des facteurs de risque associés à la résistance à la chloroquine indique que le jeune âge (moins de 5 ans) est un facteur de risque important d'échec thérapeutique. Cette observation confirme l'hypothèse selon laquelle, chez les enfants où la prémunition n'est pas encore acquise, le risque d'échec est plus important (6, 12, 17, 19, 22). La densité parasitaire avant traitement est également un facteur de risque, indépendamment associé à l'échec thérapeutique. Cela pourrait s'expliquer par le fait que plus les parasitémies sont élevées, plus élevée est la probabilité d'avoir des parasites résistants, soit d'emblée, soit sélectionnés par le traitement (18, 23). La distribution de la chloroquinorésistance n'est pas homogène et, au niveau d'un pays, toutes les zones ne sont pas touchées au même moment et avec la même intensité (21). C'est ainsi que nous avons observé des taux d'échecs deux fois plus importants en zone urbaine qu'en zone rurale. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'en milieu urbain la consommation d'antipaludiques est plus importante, entraînant une pression sélective plus élevée des souches résistantes. Dans les milieux ruraux, les taux de résistance sont généralement moins élevés que dans les villes (3).

Au Burkina Faso, les premiers cas de résistance *in vivo* à la SP ont été rapportés en 1990 et 1991 dans la région de Bobo Dioulasso (7). Dans le centre du pays, la SP a conservé toute son efficacité jusqu'en 1992 (5). Une étude réalisée entre 1998 et 2000 (22) rapportait un taux de résistance *in vivo* de 1 % dans l'ouest du pays. Au cours des quatre années de notre étude, le taux d'échec thérapeutique global a été de 4,4 %. Bien que ce taux semble bas, il est important de noter qu'en quatre ans, ce taux a triplé en passant de 2,1 % en 1998-1999 à 6,7 % en 2000-2001. Cette augmentation rapide de la résistance à la SP pourrait s'expliquer par une augmentation de la consommation de ce médicament du fait de la forte progression de la résistance à la CQ. En effet, dans la plupart des sites, nous notons une augmentation des taux d'échec thérapeutique de la SP au fur et à mesure que la résistance à la CQ augmente. L'augmentation de la résistance à la CQ entraîne un recours plus important à la SP qui est le médicament de deuxième intention au Burkina Faso et avec lequel la résistance se développe plus rapidement qu'avec la CQ (4). Pour ce qui est de l'étude des facteurs de risque associés à l'échec thérapeutique de la SP, aucune association significative avec les facteurs énumérés ci-dessus n'a pu être montrée, probablement en raison du faible nombre d'échecs thérapeutiques de ce médicament.

Dans les zones d'endémie palustre, le paludisme constitue une des causes majeures d'anémie. L'infection due à *P. falciparum* est responsable d'anémies sévères pouvant entraîner la mort (22). La variation des paramètres hématologiques, tels que l'hémoglobine ou le taux d'hématocrite, après traitement, peut être utilisée comme un indicateur supplémentaire de l'efficacité thérapeutique des médicaments. Bien que les causes d'anémie soient multiples en Afrique (malnutrition, autres maladies parasitaires, etc.), il a été prouvé chez les enfants que l'hémoglobine peut augmenter de 1,5 à 2 g/dl après un traitement antipaludique efficace (10). Dans la présente étude, bien que la SP soit plus efficace que la CQ, nous n'observons pas de différence significative entre les deux médicaments pour ce qui est de la réduction de la proportion d'enfants anémiques à J₁₄. Cela pourrait s'expliquer par la durée du suivi

qui est trop courte (14 jours) pour observer une amélioration significative.

Le déséquilibre à l'inclusion des sujets observé entre le groupe CQ (1 140) et le groupe SP (868), malgré l'administration du traitement de façon alternée, s'explique par le fait que lorsqu'un patient présentait une histoire d'allergie aux sulfamides, ce dernier recevait automatiquement la CQ. Cependant, nous pensons que les principales conclusions de cette étude n'ont pas été affectées par ce biais, car l'allergie aux sulfamides n'est pas, *a priori*, liée à la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques. Le suivi de 14 jours constitue une limite de notre étude, car il sous-estime les échecs thérapeutiques qui se produisent après J₁₄. Un suivi de 28 jours, avec des tests PCR permettant de distinguer nouvelles infections et recrudescences, aurait été plus approprié, mais au moment de l'étude, seul le test de 14 jours était recommandé pour les zones de transmission stable comme la notre. Cependant, vu le délai entre la réalisation de cette étude (1998-2001) et sa publication, les résultats présentés ici devraient tenir compte de la situation actuelle de l'épidémiologie de la résistance qui a considérablement évolué avec l'abandon de la CQ par la plupart des pays africains.

Conclusion

En conclusion, nous pouvons dire que les principaux facteurs de risque associés à l'échec thérapeutique de la CQ dans nos sites d'étude sont : le milieu urbain, le jeune âge et les fortes densités parasitaires, le tout en relation avec l'évolution du phénomène dans le temps. Étant donné que le suivi des patients n'a été que de 14 jours, les taux d'échecs de la CQ et de la SP que nous avons mesurés sont vraisemblablement sous-estimés. Un suivi de 28 jours, en permettant la détection des échecs tardifs, nous aurait permis de mieux apprécier les facteurs de risque associés à l'échec thérapeutique de la SP. Cette étude confirme également la nécessité de la décision adoptée par le programme national de lutte contre le paludisme du Burkina Faso en février 2005 qui a changé la politique de traitement du paludisme simple avec l'introduction des combinaisons à base d'artémisinine. Cependant, une évaluation et une surveillance de cette nouvelle politique doit être rapidement mise en place avec une mesure de l'impact des principaux facteurs de risque identifiés.

Remerciements

Ce travail a bénéficié d'un soutien financier de la Coopération française (pour la collecte des données) et de la Société de pathologie exotique à travers le prix SPE 2002 attribué au Dr Halidou TINTO. Nos remerciements sincères vont également à l'endroit des patients qui ont accepté de participer à cette étude.

Références bibliographiques

- BALDET T, DIABATÉ A & GUIGUEMDÉ TR – Étude de la transmission du paludisme en 1999 dans la zone rizicole de la vallée du Kou (Bama) Burkina Faso. *Cahier Santé*, 2003, **13**, 55-60.
- BAUDON D, DECOUVOUX ROUX J & SONDO B – Étude de la sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine dans une savane de Haute-Volta à paludisme hyper-endémique : utilisation

- des tests *in vivo* et *in vitro*. *Bull Soc Pathol Exot*, 1984, **77**, 658-665.
- CHARMOT G, AMAT-ROZE JM, RODHAIN F, LE BRAS J & COULAUD JP – Abord géographique de l'épidémiologie de la chloroquine-résistance de *P. falciparum* en Afrique tropicale. *Ann Soc belge Méd Trop*, 1991, **71**, 187-197.
- D'ALESSANDRO U & BUTTIÉNS H – History and importance of antimalarial drug resistance. *Trop Med Int Health*, 2001, **6**, 845-848.
- DEL NERO L, NEBIE I, SOUDOUDEM G & PIETRA V – Chloroquine and sulfadoxine / pyrimethamine sensitivity in Burkina Faso. *Trop Geogr Med*, 1994, **46**, 8-10.
- DUGELAY F, ADEHOSSI E, AMADOU S, OUSMANE I & PARZY D – Efficacy of chloroquine in the treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria in Niamey, Niger, in 2001. *Ann Trop Med Parasitol*, 2003, **97**, 83-86.
- GUIGUEMDÉ TR, AOUBA A, OUÉDRAOGO JB & LAMIZANA L – Ten-year surveillance of drug-resistant malaria in Burkina Faso (1982-1991). *Am J Trop Med Hyg*, 1994, **50**, 699-704.
- HENRY MC, NIANGUE J & KONE M – Quel médicament pour traiter le paludisme simple quand la chloroquine devient inefficace dans l'Ouest de la Côte-d'Ivoire? *Méd Trop*, 2002, **62**, 55-57.
- KEITA M – Les mécanismes de la chimiorésistance du paludisme. *Malaria/Paludisme et maladies infectieuses en Afrique*, 1994, **1**, 32-34.
- LE BRAS J, BOURREE P, GAZIN JP, REY M, CHARMOT G & ROUE R – Emergence épidémiologique du paludisme à *P. falciparum* chloroquinorésistant à Cotonou, Bénin. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 1986, **41**, 163.
- MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DEP – (1995) *Statistiques Sanitaires Nationales pour l'année 1994*.
- MÜLLER O, TRAORÉ C & KOUYATÉ B – Clinical efficacy of chloroquine in young children with uncomplicated falciparum malaria – a community-based study in rural Burkina Faso. *Trop Med Int Health*, 2003, **8**, 202-203.
- NERO DL, LAMIZANA L, PIETRA V & ROTIGLIANO GA – National survey of the prevalence of chloroquine resistant *P. falciparum* in Burkina Faso. *J Trop Med Hyg*. 1993, **96**, 186-190.
- ORG MOND SANTÉ – Assesment of therapeutic efficacy of antimalarial drugs for uncomplicated falciparum malaria in Areas with Intense Transmission. *WHO/MAL/96.1077*. 1996
- ORG MOND SANTÉ – Monitoring antimalarial résistance *WHO/CDS/CSR/EPHI.17*. 2002.
- OUÉDRAOGO JB, LAMIZANA L, TOÉ ACR, KUMILIAN S, GBARY AR & GUIGUEMDÉ TR – Émergence du paludisme chimiorésistant au Burkina Faso. *Méd Afr Noire*, 1990, **38**, 275-278.
- PAROLA P, ALI I, DJERMAKOYE F, CRASSARD N, BENDAVID C *et al.* – Chloroquinosensibilité de *P. falciparum* à la clinique Gamkalley et à la PMI des forces armées nigériennes (Niamey, Niger). *Bull Soc Pathol Exot*, 1999, **92**, 317-319.
- PETER BB – Drug resistance in malaria. 2001, *WHO/CSR/DRS/2001.4*.
- PLOWE CV, OGOBARA KD, DJIMBE A, KAYENTAO K, DIOURTE Y *et al.* – Chloroquine treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Mali : parasitologic resistance versus therapeutic efficacy. *Am J Trop Med Hyg*, 2001, **64**, 242-246.
- SHRETTA R, OMUMBO J, RAPUODA B & SNOW RW – Using evidence to change antimalarial drug policy in Kenya. *Trop. Med. Int. Health*, 2000, **5**, 755-764.
- SOKHNA CS, MOLEZ JF, NDIAYE P, SANE B & TRAPE JF – Test *in vivo* de chimiosensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine au Sénégal : évolution de la résistance et estimation de l'efficacité thérapeutique. *Bull Soc Pathol exot*, 1997, **90**, 83-89.
- TINTO H, ZOUNGRANA EB, COULIBALY SO, OUÉDRAOGO JB, TRAORÉ M *et al.* – Chloroquine and sulphadoxine 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.
- WHITE NJ & PONGTAVORNPIYO W – The *de novo* selection of drug-resistant malaria parasites. *Proc R Soc Lond B*, 2003, **270**, 545-554.