

Efficacité thérapeutique de la chloroquine en 1999 dans deux localités du Burkina Faso

Halidou Tinto*, Sheick Oumar Coulibaly*,
Jean Bosco Ouédraogo**, Maminata Traoré**,
Tinga Robert Guiguemdé*

Résumé

La sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* a été mesurée vis-à-vis de la chloroquine chez des enfants vivant dans deux localités (Koudougou et Banfora) du Burkina Faso entre octobre et novembre 1999. Le recrutement et le suivi sur 14 jours des patients se sont effectués en utilisant le protocole d'étude de l'efficacité thérapeutique de l'OMS, avec administration de la chloroquine à la dose de 25 mg/kg de poids corporel répartie en trois prises. Sur un total de 272 enfants examinés, 105 répondaient aux critères d'inclusion. Quatre vingt quinze patients dont 46 à Koudougou et 49 à Banfora ont pu terminer l'étude. À Koudougou, nous avons noté sur le plan parasitologique, des résistances de types RI précoce, RI tardif et RII à un taux de 13 % chacun (6 cas). Deux cas (4,3 %) de résistance de type RIII ont été observés. Sur le plan clinique, nous avons noté au total 10 cas d'échecs thérapeutiques (21,7 %), répartis en 4 cas (8,7 %) d'échecs thérapeutiques précoces et 6 cas (13 %) d'échecs thérapeutiques tardifs. À Banfora nous avons noté sur le plan parasitologique, un seul cas (2 %) de résistance de type RI précoce, 7 cas (14,3 %) de résistance de type RI tardif et 3 cas (6,1 %) de résistance de type RIII. Il n'y avait aucun cas de résistance de type RII. Sur le plan clinique, nous avons noté au total 9 cas d'échecs thérapeutiques (18,4 %), répartis en 2 cas (4,1 %) d'échecs thérapeutiques précoces et 7 cas (14,3 %) d'échecs thérapeutiques tardifs. Comparativement aux résultats antérieurs d'autres localités, la présente étude indique une stabilisation de la chloroquinorésistance au Burkina Faso. Bien que le taux global (20 %) soit relativement élevé, l'efficacité thérapeutique de la chloroquine à la dose de 25mg/kg reste bonne avec 80% de réponses cliniques satisfaisantes (RCS). Ceci justifie donc le maintien et le respect strict du schéma thérapeutique du paludisme actuellement pratiqué au Burkina Faso et qui préconise la chloroquine comme médicament de première intention dans le traitement de l'accès palustre simple.

Mots-clés : paludisme, chloroquine, *plasmodium falciparum*, efficacité thérapeutique, Burkina Faso.

In vivo sensitivity of *Plasmodium falciparum* to chloroquine in two localities of Burkina Faso in 1999

Abstract

Plasmodium falciparum susceptibility to chloroquine *in vivo* was investigated with children living in 2 localities (Koudougou and Banfora) of Burkina Faso from October to November 1999. WHO 14-days *in vivo* field test was used, with follow-up on days 3, 7 and 14 after treatment with 25 mg chloroquine per kg of body weight spread over 3 days, in children from 6 to 59 months old with *P. falciparum*

* Centre Muraz. Centre de référence de la chimiorésistance du paludisme, laboratoire de parasitologie-entomologie
01 B.P. 153, Bobo-Dioulasso 01, Burkina Faso. E-mail : tintoh@hotmail.com

** Institut de recherche en science de la santé (IRSS) / CNRST, Ouagadougou, Burkina Faso.

monospecific infection, asexual parasitaemia > 2000 infected erythrocytes/ μ l. Out of 272 children examined, 105 were included in the study. Forty six (46) responses in Koudougou and 49 in Banfora have been examined. In Koudougou, for the parasitological classification, 20 responses were classified as resistant to chloroquine at RI early (13 %), RI delayed (13 %), RII (13%) or RIII (4,3 %) levels. For the clinical classification, 4 responses (8,7 %) were early treatment failure and 6 (13 %) were late treatment failure. In Banfora, for the parasitological classification out of 49 responses, 11 were resistant. One (1) at RI early level (2 %), 7 (14,3 %) at RI delayed level and 3 (6,1%) at RIII level. There were no RII responses. For clinical classification, 9 responses (18,4%) were classified as treatment failure. Two (4,1 %) as early treatment failure and 7 as late treatment failure. Although the global treatment failure rate is 20 %, chloroquine remains the first line drug for uncomplicated cases of malaria in Burkina Faso with 80 % of adequate clinical response.

Keywords: malaria, *Plasmodium falciparum*, *in vivo* test, chloroquine, Burkina Faso.

Introduction

Par sa fréquence et son haut niveau de transmission, le paludisme demeure encore aujourd'hui la principale maladie endémique dans le monde (KEKU *et al.*, 1995). L'apparition de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* aux antimalariques a rendu encore plus difficile la lutte contre cette maladie. Cette situation a poussé les autorités sanitaires à modifier les stratégies de lutte pour adopter la chimiothérapie systématique des accès fébriles, qui semble être aujourd'hui l'alternative la plus appropriée (BAUDON *et al.*, 1983). Le Burkina Faso a adhéré à cette nouvelle stratégie avec un schéma thérapeutique consigné dans un algorithme qui consacre comme médicament de première intention la chloroquine. Cependant, l'émergence et la multiplication des souches chloroquinorésistantes de *Plasmodium falciparum* constituent aujourd'hui un obstacle majeur dans la mise en œuvre de cette stratégie dans la plupart des zones endémiques. Les critères de changement de schémas thérapeutiques étant fondés essentiellement sur la proportion des cas d'échec thérapeutique basés sur des arguments cliniques et parasitologiques fiables, il est primordial de mesurer constamment le niveau de sensibilité des souches locales de *Plasmodium falciparum* aux principaux antipaludiques utilisés dans les schémas nationaux avant que la résistance n'atteigne des proportions importantes (KEITA, 1994). Nous rapportons ici les résultats d'une étude de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine réalisée en 1999 dans deux régions (à faciès épidémiologiques différents) du Burkina Faso.

Patients et méthodes

Site d'étude

Les villes de Koudougou (chef-lieu de la province du Boulkiemdé) et de Banfora (chef-lieu de la province de la Comoé) ont constitué nos deux sites d'étude.

La ville de Koudougou se situe au centre-ouest du pays. Chef-lieu de la région sanitaire du centre-ouest, le district sanitaire de Koudougou compte une population d'environ 356 590 habitants. La transmission du paludisme dans cette région est strictement saisonnière, de juillet à novembre (pendant la saison des pluies). Les patients ont été recrutés dans le Centre de santé et de promotion sociale (CSPS) du secteur 10 (quartier périphérique). Le nombre annuel de consultations effectuées dans ce CSPS a été de 3 291 patients en 1998. Parmi ceux-ci, 1 211 cas de paludisme ont été diagnostiqués.

La ville de Banfora se situe dans la partie sud-ouest du pays. Elle est caractérisée par la présence d'un important cours d'eau qui a donné son nom à la province (Comoé) et de nombreux petits points d'eau. En raison des gîtes larvaires offerts par les rives marécageuses des différents points d'eau, la transmission du paludisme est quasi pérenne avec cependant des pics pendant la saison des pluies (mai à novembre). Chef-lieu de la région sanitaire du sud-ouest, le district sanitaire de Banfora compte environ 264 796 habitants. Les patients ont été recrutés au dispensaire central (district sanitaire). Le nombre annuel de consultations effectuées dans cette formation sanitaire a été de 4 781 patients en 1998 avec 1 543 cas de paludisme diagnostiqués.

Déroulement de l'étude

L'étude s'est déroulée simultanément dans les deux localités entre octobre et novembre 1999 (en fin de saison pluvieuse). Le recrutement a concerné tous les enfants venant en consultation et cliniquement suspects d'accès palustre. Chaque patient a été enregistré sous un numéro d'ordre suivi de ses nom, prénom(s), sexe, âge et lieu de résidence.

Épreuve d'efficacité thérapeutique (test *in vivo*)

Le protocole utilisé a été celui du test standard de 14 jours mis au point par l'OMS (OMS, 1994). Ont été inclus dans l'étude tous les sujets porteurs d'hématozoaires et satisfaisant aux critères suivants: âge compris entre 6 et 59 mois, c'est-à-dire les enfants de moins de 5 ans, absence de malnutrition sévère, infection monospécifique à *Plasmodium falciparum*, avec une parasitémie comprise entre 2 000 et 100 000 parasites asexués par microlitre (μ l), absence de signes généraux de danger ou de signes de paludisme à *falciparum* grave ou compliqué, selon la définition donnée par l'OMS, présence d'une température axillaire supérieure à 37 °5 et inférieure à 39 °5 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, accès facile à l'établissement de soins, et enfin le consentement éclairé des parents ou de la personne s'occupant de l'enfant à participer à l'étude.

L'épreuve comporte des contrôles cliniques effectués les trois premiers jours (J1, J2, J3), puis à J7 et J14 et des contrôles parasitologiques assurés par une goutte épaisse et un frottis à J3, J7 et J14. Chaque contrôle clinique comporte une prise de la température, la recherche de signes cliniques évolutifs et/ou d'effets secondaires, et un examen physique. Les sujets retenus pour l'étude, sont pesés et reçoivent la chloroquine (Nivaquine*) sous forme de comprimés dosés à 100 mg à la posologie de 25mg/kg de poids corporel répartie en trois prises : 10mg/kg le premier et le deuxième jour (J0 et J1) et 5mg/kg le troisième jour (J2). La prise du médicament est faite sous contrôle et le malade est gardé en observation pendant 30 minutes afin de vérifier que le médicament a été bien absorbé (absence de vomissement). S'il y a des vomissements, l'opération est reprise une deuxième fois et en cas d'un second vomissement, le sujet est exclu. La dose journalière est administrée en une seule prise. Il est recommandé aux malades de ne pas prendre d'antipyrétique le matin avant de venir aux contrôles, ceci afin de ne pas masquer une éventuelle fièvre persistante. Les renseignements permettant de retrouver le domicile des patients ont été consignés dans un registre. Afin d'éviter les interférences thérapeutiques, il a été recommandé aux malades de revenir quelque soit le jour, si leur tableau clinique s'aggravait. En cas d'échec thérapeutique, c'est-à-dire une température > 37 °5 et une goutte épaisse positive aux différents contrôles ou encore à tout autre jour, la sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar*) est administrée en deuxième intention. Pour les cas graves, il a été préconisé la quinine par voie parentérale suivie d'une évacuation du sujet en pédiatrie.

Interprétation des résultats

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

– Échec thérapeutique précoce (ETP) : ce sont les sujets qui remplissent l'une des conditions suivantes :

- . parasitémie à J3 \geq 25 % de la parasitémie de J0 ;
- . sujets fébriles avec parasitémie positive à J3 ;

– Échec thérapeutique tardif (ETT) : les sujets considérés comme tels sont ceux fébriles et parasités entre J4 et J14, à l'exclusion des sujets répondant aux critères d'ETP ;

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

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

- . RIP : Résistance de type I précoce: ont été considérés comme tels, les sujets chez qui les parasites qui ont disparu dans le sang à J3, sont réapparus à J7 ;
- . RIT : Résistance de type I tardif : ce sont les sujets dont les parasites sont restés absents dans le sang jusqu'à J7 avant de réapparaître à J14 ;
- . RII : Résistance de type II : les parasites sont présents dans le sang aux contrôles de J3 et J7, mais à un taux $<$ 25 % de la parasitémie initiale.
- . RIII : Résistance de type III : les parasites restent présents dans le sang jusqu'à J7 et à un taux \geq 25 % de la parasitémie initiale.

Méthode d'analyse des données

La saisie des données a été faite sur ordinateur (Personal Computer) et l'analyse des résultats sur Epi info version 6. Pour les tests statistiques de comparaison, nous avons utilisé le test du Khi2 au seuil de significativité de 5% ($P < 0.05$).

Résultats

Ce sont au total 272 sujets qui ont été examinés dans les deux localités pendant la période d'étude. Le tableau I indique pour chaque site, les résultats globaux obtenus. À Koudougou, 137 enfants d'âge compris entre 0 et 5 ans nous ont été adressés pour suspicion de paludisme. Parmi eux, 96 sujets (47 filles et 49 garçons) avaient une goutte épaisse positive, soit un indice plasmodique de 70 %. Vingt et un sujets présentaient une infection mixte (*P. malariae* + *P. falciparum*), tandis que 75 sujets (78,1 %) présentaient une infection monospécifique à *P. falciparum*. L'âge moyen des enfants était de 2,5 ans. Cinquante quatre sujets ont été inclus dans l'étude. Le tableau II présente les causes d'exclusion chez les 42 enfants exclus. Sur les 54 sujets inclus à J0, 46 ont pu être suivis jusqu'à J14. Huit sujets ont été exclus dont un pour interférence au traitement (prise de quinine à J2), et les 7 autres pour irrégularité aux contrôles. La répartition des 46 sujets selon leurs réponses au traitement est résumée dans le tableau III. Sur le plan parasitologique, les résistances de types RI précoce, RI tardif et RII étaient de 13 % chacun (6 cas). Deux cas (4,3 %) de résistances de type RIII ont été observées. Sur le plan clinique, nous avons noté quatre cas (8,7 %) d'échecs thérapeutiques précoces et 6 cas (13 %) d'échecs thérapeutiques tardifs.

À Banfora, 125 enfants d'âge compris entre 0 et 5 ans nous ont été adressés. Cent un sujets (54 filles et 47 garçons) avaient une goutte épaisse positive soit un indice plasmodique de 80 %. L'âge moyen des sujets était de 2,5 ans. Cinquante (50) sujets qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion ont été exclus (tableau II). Sur les 51 sujets inclus à J0, 49 ont pu terminer l'étude (2 perdus de vue). La répartition des 49 sujets selon leurs réponses au traitement est résumée dans le tableau III. Sur le plan parasitologique, nous avons noté un seul cas (2 %) de résistance de type RI précoce et 7 cas (14,3 %) de résistance de type RI tardif. Les résistances de type RIII étaient au nombre de 3 (6,1 %). Nous n'avons noté aucun cas de résistance de type RII. Sur le plan clinique, nous avons noté 2 cas (4,1%) d'échecs thérapeutiques précoces et 7 cas (14,3 %) d'échecs thérapeutiques tardifs. Nous avons également observé une bonne réponse chez tous les sujets traités avec la Sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar*) en deuxième intention. Nous avons pu noter que l'indice plasmodique était plus élevé à Banfora qu'à Koudougou ($Khi_2 = 4,03$ avec $P = 0,04$). Il y avait par contre plus de cas de résistance parasitologique à Koudougou qu'à Banfora ($Khi_2 = 4,7$ avec $P = 0,02$).

Tableau I. Présentation des résultats globaux des tests d'efficacité thérapeutique à Koudougou et à Banfora

Sujets examinés	Koudougou	Banfora	Totaux
	137	125	272
GE positives	96 (70 %)	101 (80,8 %)	197 (72,4 %)
Sujets inclus à J0	54 (56,2 %)	51 (50,5 %)	105 (53,3 %)
Exclus	8 (14,8 %)	2 (3,9 %)	10 (9,5 %)
Tests interprétables	46 (85,2 %)	49 (96,1 %)	95 (90,5 %)
Résistances parasitologiques	20 (43,3 %)	11 (22,4 %)	31(32,6)
Échecs thérapeutiques	10 (21,7 %)	9 (18,4 %)	19 (20 %)
Réponses cliniques satisfaisantes	36 (78,3 %)	40 (81,6 %)	76 (80 %)

Tableau II. Distribution des sujets exclus selon la cause d'exclusion dans les 2 sites d'étude.

Causes d'exclusion	Nombre de sujets	
	Koudougou	Banfora
DP < 2000	9	26
Paludisme grave	8	13
Infection mixte (P.f + P.m)	21	0
Autres affections associées*	2	2
Autres causes**	2	9
Total	42	50

* Parmi les autres affections associées, les cas de pneumopathies étaient les plus fréquents.

** Parmi les autres causes, nous comptons les non consentements, les interférences de traitement, etc.

Tableau III. Répartition des sujets étudiés selon leurs réponses au traitement dans les 2 sites.

Réponses	Nombre de sujets		
	Koudougou	Banfora	
Réponses parasitologiques	RIP	6 (13 %)	1 (2 %)
	RI T	6 (13 %)	7 (14,3 %)
	RII	6 (13 %)	0
	RIII	2 (4,3 %)	3 (6,1 %)
	Sensible	26 (56,7 %)	38 (77,6 %)
	ETP	4 (8,7 %)	2 (4,1 %)
	Réponses cliniques	ETT	6 (13 %)
RCS		36 (78,3 %)	40 (81,6 %)

Discussion

L'émergence de la chloroquinorésistance en Afrique de l'Ouest a été rapportée pour la première fois à Koudougou, en 1983 par une étude *in vitro*, approximativement 30 ans après l'apparition de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine en Asie du Sud-est et en Amérique du sud (BAUDON *et al.*, 1991). Depuis une dizaine d'années, elle n'a cessé de s'étendre sur le continent africain où elle atteint année après année, de nouveaux territoires. Actuellement, il n'existe aucune région sub-saharienne dans laquelle un cas de résistance n'ait été rapporté. Cependant, la distribution géographique et l'intensité de la chloroquinorésistance ne sont pas homogènes (WERNSDORFER WH., 1991). Plusieurs études montrent une stabilisation du phénomène depuis 1987 en Afrique centrale et en Afrique de l'Ouest (BASCO *et al.*, 1993 ; BRASSEUR *et al.*, 1992 ; GUIGUEMDE *et al.*, 1994). Dans la présente étude, nous observons globalement 32,6 % de résistances parasitologiques dans les deux sites d'étude avec un taux plus élevé à Koudougou (43,3%). Nous avons rencontré dans ce site pratiquement tous les types de résistance (RI, RII et RIII). Ce tableau, avec de forts taux de résistances parasitologiques, semble être caractéristique de la région car une étude réalisée à Goundry (nord-est de Ouagadougou) en 1992 rapportait des résultats similaires avec un taux plus élevé (70,4 %) (DEL NERO *et al.*, 1994). À Banfora, nous observons un taux plus bas de 22,4 % de résistance parasitologique. Ce taux est comparable à ceux obtenus par d'autres auteurs dans la même région (COULIBALY *et al.*, 1996). La différence observée entre nos deux sites d'étude, pourrait s'expliquer par la différence des faciès. En effet, du fait de la transmission permanente du paludisme à l'ouest, le niveau de l'immunité pourrait être plus élevé à Banfora qu'à Koudougou (région centre) où la transmission de la maladie est périodique. Bien que le premier cas de chloroquinorésistance ait été détecté en 1983, ce n'est qu'en 1988 qu'elle a été confirmée *in vivo* aussi bien à l'ouest qu'au centre du pays

(OUEDRAOGO *et al.*, 1990 ; OUEDRAOGO *et al.*, 1991). Depuis 1990, des cas de résistance sont régulièrement rapportés sur tout le territoire avec des pics supérieurs à 20 % dans certaines localités. Une étude effectuée par GUIGUEMDÉ *et al.* rapporte que les plus forts taux sont observés le long de la ligne du chemin de fer Burkina Faso - Côte d'Ivoire (Banfora, Bobo-Dioulasso, Koudougou et Ouagadougou) (DEL NERO *et al.*, 1994). Au cours de notre étude, nous avons observé un taux d'échec thérapeutique globale de 20 % avec 21,7 % pour Koudougou et de 18,4% pour Banfora. La différence observée n'était pas statistiquement significative. Ces résultats sont comparables à ceux publiés par d'autres auteurs ; c'est ainsi qu'en 1990, GUIGUEMDÉ *et al.* rapportaient 15,8 % de résistance parasitologique au Burkina Faso (GUIGUEMDE *et al.*, 1994). Cela semble confirmer une stabilisation de la chloroquinorésistance au Burkina Faso, bien que la chloroquine soit depuis toujours utilisée en première intention. Bien que le taux de 20 % d'échec soit relativement élevé, l'efficacité thérapeutique de la chloroquine à la dose de 25mg/kg, reste bonne avec 80 % de réponses cliniques satisfaisantes (RCS). Ceci justifie donc le maintien et le respect strict du schéma thérapeutique du paludisme actuellement pratiqué au Burkina Faso et qui préconise la chloroquine, comme médicament de première intention dans le traitement de l'accès palustre simple. Cependant, une grande attention et une surveillance plus accrue sont nécessaires. Une meilleure sensibilisation des prescripteurs et des populations sur l'emploi des antipaludiques s'avère donc impérieuse en attendant que des études ultérieures précisent la tendance évolutive du phénomène dans ces deux localités. □

Références bibliographiques

- BASCO L. K., RINGWALD P., SIMON F., DOURY J. C., LE BRAS J., 1993. Évolution of chloroquine resistance in Central and West Africa. *Trop. Med. Parasitol.* 44 : 111-112.
- BAUDON D., DEVOUCOUX R., ROUX J., SONDO B., 1984. Etude de la sensibilité de *Plasmodium 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.* 77 : 658-665.
- BAUDON D., ROUX J., CARNEVALE P., GUIGUEMDE T. R., 1983. La chimiothérapie systématique des accès fébriles : une stratégie de relais dans la lutte contre le paludisme en milieu rural. *Med trop.* 43 : 341-345.
- BRASSEUR P., KOUAMOUO J., MOYOU-SOMO R., DRUILHE P., 1992. Multi-drug resistant *falciparum* malaria in Cameroon in 1987-1988. Stable figures of prevalence of chloroquine and quinine-resistant isolates in the original foci. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 46, 1-7.
- COULIBALY S. O., LAMIZANA L., PENALI L. K., 1996. La situation de la chimiorésistance du paludisme dans les États membres de l'OCCGE de 1991 à 1994. *Bulletin OCCGE inf.* 104 : 7-14.
- DEL NERO L., LAMIZANA L., PIETRA V., NEBIE I., 1994. Sensitivity to antimalarial drugs by *P. falciparum* in Goundry, Oubritenga province, Burkina-Faso. *Parassitologia.* 36, 287-293
- GUIGUEMDE T. R., AOUBA A., OUEDRAOGO J. B., LAMIZANA L., 1994. Ten years surveillance of drug-resistant malaria in Burkina Faso (1982-1991). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 50 : 699-704.
- KEITA M., 1994. Les mécanismes de la chimiorésistance du paludisme., *Malaria/Paludisme et maladies infectieuses en Afrique.* 3 : 21-22.
- KEKU T. O., SEED J. R., TIDWELL R. R., 1995. Malaria in Côte d'Ivoire wet savannah region: the entomological input. *Trop. Med. Parasitol.* 46 : 263-269.
- OUEDRAOGO J. B., GUIGUEMDE T. R., GBARY A. R., 1990. Surveillance passive de la chimiosensibilité palustre à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Med. Afr. Noire.* 37 : 259-265.
- OUEDRAOGO J. B., LAMIZANA L., TOE A. C. R., KUMILIEN S., GBARY A. R., GUIGUEMDE T. R., 1991. Emergence du paludisme chimiorésistant au Burkina Faso. *Méd. Afr. noire.* 38 : 276-278.
- WERNSDORFER WH., PAYNE D., 1991. The dynamics of drug resistance in *Plasmodium falciparum*. *Pharmacol. Ther.* 50 : 95-121.
- WERNSDORFER WH., 1991. The development and spread of drug-resistant malaria. *Parasitol. Today.* 7 : 297-303.