

ORSTOM

INSTITUT FRANCAIS DE RECHERCHE
SCIENTIFIQUE POUR LE DEVELOPPEMENT
EN COOPERATION

Rapport ORSTOM/PALU-Bel Air /J-F MZ /O3-95

**Evolution de la chloroquinorésistance *in vivo*
des souches de *Plasmodium falciparum*
à Niakhar (Siné-Saloum)**

**Résultats de deux enquêtes d'évaluation
à 12 mois d'intervalle (10-1993 / 10-1994)**

MOLEZ Jean-François

N'DIAYE Pap

SANE Binta

CRDO - DAKAR	
date	21/6/95
n°	10827
cote	

ORSTOM

mars 1995

Fonds Documentaire ORSTOM



010018037

Fonds Documentaire ORSTOM

Cote: B*18037

Ex: unijere

LA REGION DE NIAKHAR

La région de NIAKHAR dans Siné Saloum, est située sur l'axe KAOLACK et DJOURBEL, entre BAMBEY et FATICK, à 60 km du bord de mer. Nous sommes en pays Serer qui est une région de culture (principalement arachides et petit mil), très peuplée (autour de 80 habitants au km²). Deux saisons climatiques alternent dans cette zone, la saison des pluies s'étend de juillet à octobre (la pluviométrie est de 500mm en moyenne), suivie d'une saison sèche.

NIAKHAR est un secteur d'étude privilégiée de l'ORSTOM, car un suivi démographique a débuté depuis plus de 25 ans dans une région bien délimitée (voir carte), où tous les villages sont répertoriés et cartographiés, et tous leurs habitants fichés (27.250 personnes). Cette région possède plusieurs dispensaires, et des études sur les soins de santé primaire, de vaccinologie (P.E.V., coqueluche etc...), et sur l'état nutritionnel des enfants, ont été menées par l'ORSTOM dans le secteur de NIAKHAR toutes ces dernières années.

LA RESISTANCE A LA CHLOROQUINE

La pression médicamenteuse est le facteur essentiel qui a favorisé l'apparition des résistances chez l'hématozoaire *Plasmodium. falciparum.* Concernant la chloroquine (Nivaquine®), cette chimiorésistance a été favorisée, et elle est apparue là où cette molécule a été employée en chimioprophylaxie, et en automédication large (du fait d'une grande disponibilité et du coût peu élevé).

D'après les critères de l'OMS, on distingue trois niveaux de résistance aux antipaludéens :

----> la résistance de niveau 1 ou *RI* : la parasitémie disparaît en moins d'une semaine après le début du traitement et réapparaît avant le 28^{ème} jour.

Selon la période d'intervention de cette réapparition ou recrudescence, on distingue le type précoce ou la recrudescence des formes asexuées intervient moins d'une semaine après le début du traitement, du type "tardif" si la recrudescence intervient entre le 8^{ème} et le 28^{ème} jour après le début du traitement.

----> la résistance de niveau 2 ou *RII* : la densité parasitaire circulante diminue puis augmente de nouveau sans phase de disparition totale,

----> la résistance de niveau 3 ou *RIII* : la densité parasitaire est peu ou pas du tout influencée par le traitement antipaludéen.

Une forte prévalence en souches chloroquinorésistantes diminue considérablement l'intérêt d'une chimioprophylaxie utilisant la chloroquine (les faibles dosages utilisés en

prophylaxie risquant de favoriser encore davantage la sélection des souches). Par contre, il semble que l'utilisation d'un anti-paludéen exclusivement en traitement radical de l'accès palustre (ou en chimiothérapie de tout accès fébrile), n'exerce pas ou peu de pression sélective sur les souches de *P. falciparum*. On tend depuis quelques années à substituer à la chimioprophylaxie de masse une nouvelle stratégie, qui est la chimiothérapie systématique des accès fébriles, laquelle doit fonctionner comme une promotion du traitement présomptif rapide des cas cliniques supposés palustres. Cette attitude thérapeutique présente comme avantage efficace de traiter précocément toute fièvre, réalisant ainsi une sorte de prophylaxie des complications cliniques et neurologiques du paludisme. Ce changement de stratégie devrait exercer une pression sélective médicamenteuse plus faible que celle créée par une chimioprophylaxie de masse. Cependant avec cette nouvelle attitude thérapeutique, il a fallu redéfinir les groupes à risques chez qui il reste nécessaire de maintenir une chimioprophylaxie quotidienne ou hebdomadaire, ce sont les femmes enceintes, les enfants, et les sujets immunodéprimés.

DONNEES SUR LE PALUDISME A NIAKHAR

Un rapport de travail de P. Gazin (1990), fait le point sur le paludisme dans la région de NIAKHAR, à partir d'enquêtes paludologiques qui ont été réalisées en juillet 1985 (KALOME, NGAYOKHEME), en octobre 1985 (KALOME, MOKANE, POULTOK), et mai 1986 (KALOME, MOKANE, POULTOK). En saison sèche (données cumulées de mai avec octobre) : une seule espèce plasmodiale était rencontrée, *P. falciparum*, avec une prévalence de 25% chez les moins de 5 ans et de 10% chez les 05/15 ans; un indice gamétocytaire de 6,4%, et indice splénique de 8,7%. En saison des pluies (données de juillet), les trois espèces d'hématozoaires ont été rencontrées chez l'homme, *P. falciparum* reste majoritaire (95%). On a observé une prévalence de 60% chez les moins de 5 ans, et de 35% chez les 5 / 15 ans (45% des enfants ont en saison des pluies une parasitémie > à 5000 p/mm³); un indice gamétocytaire de 17,0%, et un indice splénique de 44,2%.

Le niveau de transmission palustre qui sévit dans cette région semble assez peu protecteur, les sérologie palustres qui ont été réalisées, montrent que seulement 1 enfant sur 2 est porteur d'AC à un titre significatif, et leur cinétique augmente peu avec l'âge (Gazin, 1990). Les variations saisonnières de la transmission palustre sont très marquées, ainsi en fin de saison sèche (en octobre) on trouve une prévalence de 2,8%, un indice gamétocytaire de 1,7%, et un indice splénique de 1,7%. Ainsi, cette population de NIAKHAR apparaît assez sensible au paludisme, et elle le sera d'autant plus vis à vis des souches de *P. falciparum* chloroquino-résistantes.

Des enquêtes vectorielles menées en 1994 sur la faune vectrice (V. Robert), ont permis de retrouver *Anopheles gambiae* s.l., comme anophèle le plus abondant. La

transmission palustre dans la zone de NIAKHAR présente une variation saisonnière en fonction des pluies, dont la saison s'étend de juillet à octobre. La dynamique palustre débute en juillet, elle s'étend jusqu'en octobre ou novembre, ensuite elle pourrait être interrompue par le froid et par l'installation de la saison sèche. Cependant dans certaines régions la transmission devrait être plus tardive (jusqu'en novembre/décembre), voir même être continue (à bas bruit), comme par exemple dans le sud-ouest de la région de NIAKHAR (voir carte : DIOHINE, GODEL, KOTIOKH), qui présente des sites de gîtes tout le long de bas-fonds humides alimentés par des bras du Saloum. Des études entomologiques et épidémiologiques en cours (enquêtes transversales), devraient nous apporter des informations complémentaires sur ces questions de dynamique de transmission palustre.

METHODOLOGIE DU TEST *IN VIVO*

A partir d'une structure de soins de santé (tel un dispensaire), on va administrer à des sujets impaludés sélectionnés selon des critères précis, une dose curative de chloroquine, et assurer une surveillance dans le temps à la fois clinique (hyperthermie, vomissements), et parasitologique (de la parasitémie circulante). On administre de la Nivaquine® par voie orale (comprimés à 100mg), à tous les paludéens admis dans ce test de chimiosensibilité *in vivo* à la chloroquine. La prise initiale s'effectue en notre présence, et le sujet est gardé en surveillance au moins pendant 30mn pour détecter tout vomissement précoce.

- les critères d'inclusion pour le test de chloroquinosensibilité sont :

- > être domicilié dans la région de Niakhar,
- > donner son consentement pour le test *in vivo*
(un enfant devra être accompagné d'un membre de la famille ou d'un tuteur),
- > présenter une parasitémie circulante supérieure à 1000/ul de sang
(soit 1 trophozoïte pour 10 globules blancs sur la goutte épaisse),
- > avoir une fièvre supérieure ou égale à 38°C,
ou avoir été fébrile les 12 dernières heures,
- > ne pas présenter de signes de gravité (troubles de la conscience, déshydratation majeure avec pli cutané, anémie majeure, ictère, anurie),
- > la prise d'un antipaludique autre que de la chloroquine, doit dater :
d'au moins 2 jours pour la Quinine®,
ou d'au moins 15 jours pour : Fansidar®, Flavoquine®, Lariam®.

- les critères d'arrêt du test de chloroquinosensibilité sont :

- > apparition dès J0 de vomissements et / ou de signes de gravité,
- > changement de traitement, ou adjonction d'un autre antipaludique par le sujet.
- > persistance de signes cliniques importants à J4 ou J7,
associés à une parasitémie élevée.

Le suivi du test comporte un examen clinique avec prise de température, et réalisation d'un frottis et d'une goutte épaisse (par piqûre au bout du doigt), qui sont effectués à J2, J4, J7, et J14. En dehors de ces dates de contrôle, les sujets en cours de test sont avertis qu'ils peuvent se présenter au dispensaire s'ils souffrent d'une fièvre persistante trop élevée. A J14, tous les sujets traités dans le cadre du test, et présentant une parasitémie circulante persistante, recevra un traitement palustre curatif de seconde intention avec du Fansidar® (en comprimés, ou injectable en cas de vomissements).

EVALUATION DE LA CHLOROQUINO-RESISTANCE A NIAKHAR

Protocole au dispensaire

La sélection et le recrutement des sujets répondant aux critères de sélection du test de chloroquinosensibilité *in vivo*, a toujours été réalisée au niveau de la population venant consulter dans un dispensaire. En sélectionnant les personnes fébriles venant consulter (plus de 38°C), on prélève chez ces sujets une goutte épaisse au bout du doigt, qui est aussitôt colorée et lue au microscope. Chaque sujet sélectionné par sa densité parasitaire (voir critères de sélection), reçoit après un traitement palustre curatif de Nivaquine®, à la dose de 25mg/kg de poids corporel, répartie sur 3 jours (J0 et J1 à 10mg/kg et J2 à 5mg/kg).

Deux enquêtes sur l'évaluation de la chloroquinorésistance à NIAKHAR ont été réalisées à 12 mois d'intervalle, la première enquête a été effectuée en octobre et novembre 1993, et la seconde enquête en octobre 1994.

Première enquête (1993)

La sélection des fébriles a été réalisée dans le dispensaire catholique des soeurs de DIOHINE les 26/10/93, 28/10/93, 29/10/93, et dans le dispensaire de TOUCAR le 10/11/93.

Dispensaire de DIOHINE 1993

Classes d'âge	Effectif	impaludés	% d'impaludés par classe d'âge
0/04 ans	66	54	81,80%
05/09 ans	28	17	60,70%
10/14 ans	9	4	44,50%
15/19 ans	9	4	44,50%
20ans et plus	18	4	22,20%
0-15 ans	103	75	74%
plus de 15 ans	27	8	27%
TOTAL	130	83	63,85%

Dispensaire de TOUCAR 1993

Classes d'âge	Effectif	impaludés	% d'impaludés par classe d'âge
0/04 ans	6	3	50%
05/09 ans	6	4	66,50%
10/14 ans	0	0	0
15/19 ans	2	0	0
20ans et plus	0	0	0
0-15 ans	12	7	58,30%
plus de 15 ans	2	0	0
TOTAL	14	7	50%

A TOUCAR très peu de paludéens ont donc été recrutés, et les sujets présentaient une parasitémie circulante d'un niveau trop bas pour être sélectionnés. Par contre, devant la fréquence des accès palustres chez les consultants fébriles au dispensaire de DIOHINE, tous les tests d'évaluation de la sensibilité à la chloroquine ont été réalisés au niveau dans ce dispensaire. Pour obtenir un total statistiquement représentable de sujets testés au niveau du dispensaire de DIOHINE, des consultations complémentaires de fébriles ont été nécessaires le 09/12/93, et 11/12/93. L'analyse des résultats va cumuler les deux séries de consultations de DIOHINE.

On a recruté chez les sujets impaludés de DIOHINE 43 fébriles paludéens âgés de 07 mois à 50 ans (moyenne d'âge 5,8 ans), ayant une densité parasitaire suffisante, et on a remarqué qu'ils étaient tous originaires de la région sud-ouest du secteur d'étude de NIAKHAR. Dans le dépistage des parasitémies palustres seule l'espèce plasmodiale *Plasmodium falciparum* a été retrouvée.

Les sujets de la 1ère série ont été suivis du 26/11 au 05/12/93, avec 27 sujets paludéens sélectionnés au départ, et 5 exclus ou refus au cours du test, seuls 22 paludéens vont effectuer la totalité du test. Pour la 2ème série de 17 sujets paludéens, ils ont été suivis du 09/12 au 18/12/93, et tous les sujets subiront le tests (0 exclus ou refus).

Deuxième enquête (1994)

La sélection des fébriles a été réalisée dans le dispensaire catholique des soeurs de DIOHINE du 13 au 16/10/94.

Alors qu'en 1993 (effectif de 130), deux tiers des fébriles paludéens étaient des sujets âgés de 0 à 15 ans, dans ce même dispensaire de DIOHINE, en 1994 (effectif de 128), les fébriles paludéens se partagent pour moitié entre la catégorie 0-15ans et la catégorie plus de 15 ans.

Dispensaire de DIOHINE 1994

Classes d'âge	Effectif	impaludés	% d'impaludés par classe d'âge
0/04 ans	34	12	35,3%
05/09 ans	28	15	53,5%
10/14 ans	20	11	55%
15/19 ans	12	9	75%
20ans et plus	34	14	41,2%
0-15 ans	82	38	46,3%
plus de 15 ans	46	23	50%
TOTAL	128	61	47,6%

On a recruté chez ces sujets impaludés 29 fébriles paludéens âgés de 3 à 38 ans (moyenne 13,8 ans), ayant une densité parasitaire circulante suffisante. Cependant, seuls 27 sujets paludéens vont effectuer la totalité du test (2 exclus ou refus).

Dans le dépistage des parasitémies palustres circulantes, en dehors de l'espèce plasmodiale *Plasmodium falciparum*, on a retrouvé une seule parasitémie à *Plasmodium malariae*.

RESULTATS

Première enquête (1993)

En 1993, au niveau du dispensaire de DIOHINE, concernant le suivi des 39 sujets paludéens ayant suivi un protocole de test complet à la chloroquinisensibilité (cumul des deux séries). L'évolution clinique a montré une bonne disparition des signes cliniques et de la fièvre dès J2 (voir Tableau) chez 35 sujets (soit 89,7%), et on a observé :

- > à J2 : tous les sujets avaient encore une goutte épaisse positive,
- > à J4 : 4 sujets (soit 10,25%) hébergeaient des hématozoaires,
- > à J7 : les 4 mêmes sujets présentaient toujours des hématozoaires,
- > entre J14 et J21 (selon les cas) : ce sont toujours les 4 mêmes sujets qui présentaient des hématozoaires persistants. La présence de parasites à cette date, a nécessité l'administration chez ces quatre sujets, d'une dose curative de Fansidar® (comprimés).

L'évaluation *in vivo* de la chimiosensibilité de *P. falciparum*, a donc permis d'observer l'existence de 4 souches résistantes à la chloroquine (voir Tableau), avec :

- > 3 cas de résistance de type RII,
- > 1 cas de résistance de type RII- RIII,

En ce qui concerne les 4 sujets porteurs de souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine, dans 3 cas, il y a eu amélioration clinique dès J2, et dans un seul cas la fièvre a persisté jusqu'à J4. Les paludéens chloroquino-résistants sont de très jeunes enfants âgés de 02 à 06ans, cependant cette tranche d'âge, est la plus représentée dans notre échantillon de sujets testés (35 sujets 0-10ans, 2 sujets >10-20ans, et 2 sujets >20ans).

Dans cette première enquête, on a pas retrouvé de de résistance de type *RI*. Concernant le cas considéré comme "intermédiaire" de type *RII- RIII*, il s'agit d'une parasitémie qui à J2 a présenté une baisse de densité de plus de 25% (cinétique de Type *RII*), mais à J4 la parasitémie circulante était revenue presque à son niveau de J0 (cinétique de Type *RIII*).

En 1993, le niveau de chloroquino-résistance des souches de *Plasmodium falciparum* dans la région de NIAKHAR, est donc de 10,25% (4 / 39).

Deuxième enquête (1994)

En 1994, au niveau du dispensaire de DIOHINE, concernant le suivi des 27 sujets ayant suivi un protocole de test complet, l'évolution clinique a montré une bonne disparition des signes cliniques et de la fièvre dès J2 (voir Tableau), chez 25 sujets (soit 92,6%). On a observé :

----> à J2 : 6 sujets présentaient une goutte épaisse positive,

----> à J4 : 4 (soit 14,8%) hébergeaient des hématozoaires,

----> à J7 : les 4 mêmes sujets présentaient toujours des hématozoaires,

----> à J14 : 8 sujets (29,6%) présentaient des hématozoaires. La présence de parasites circulants à cette date, a nécessité l'administration chez ces huit sujets, d'une dose curative de Fansidar® (comprimés).

L'évaluation *in vivo* de la chimiosensibilité de *P. falciparum*, a permis d'observer l'existence de souches apparemment résistantes à la chloroquine, avec :

----> 4 cas suspects de résistance de type *RI* "tardif",

----> 4 cas de résistance de type *RII*,

Les deux hyperthermies persistantes concernaient 2 des 4 sujets porteurs de souches résistantes de type *RII*. Les de 4 cas résistance dits de type *RI* "tardif", montrent une recrudescence de la parasitémie sanguine circulante qui est intervenue après le 7^{ème} jour et avant le 14^{ème} jour (date des contrôles sanguins). Cependant on seulement est autorisé à parler de résistance de type *RI* "tardif" si l'on est sûr que ces sujets soient restés dans un "contexte de non-transmission" dans l'intervalle de temps J0 à J7, car dans le cas contraire il peut s'agir de réinfestation plasmodiale. Cette hypothèse est à considérer très fortement pour deux raisons : d'une part on n'a pas retrouvé de résistance de type *RI*, ni de type *RI* "tardif" dans la première enquête de 1993; d'autre part, dans le secteur de DIOHINE (région sud-ouest de NIAKHAR), le mois d'octobre est encore une période de pleine transmission

palustre, et après enquête ces sujets ne dormaient pas sous moustiquaires. Ainsi donc, on doit absolument écarter ces 4 cas de chloroquinorésistance dits de type RI "tardif", qui doivent être considérés comme étant des réinfestations palutres, pour ne considérer que les 4 cas de résistance de type RII. Ces sujets chloroquinorésistants (voir Tableau) sont âgés de 06 à 12 ans (moyenne 08 ans).

En 1994, le niveau de chloroquino-résistance de *Plasmodium falciparum* dans la région de NIAKHAR apparaît comme étant de 14,8% (4 / 27).

COMMENTAIRES

La pression médicamenteuse est le facteur essentiel favorisant l'apparition de la chimiorésistance, concernant la chloroquine, elle a été favorisée et elle est apparue là où cette molécule a été employée en chimioprophylaxie, et en automédication large (du fait d'une grande disponibilité et de son coût peu élevé).

Le Sénégal a été longtemps considéré comme une zone de bonne sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine. La probabilité de l'émergence de la chloroquino-résistance *in vivo* de *P. falciparum* au Sénégal, a été envisagée par BRANDICOURT et al. (1986), DRUILHE et al (1986), MENON et al. (1987), et HELLGREN et al. (1987). Plusieurs opérations de recherche sur la chimio-résistance ont été menées au Sénégal, à DAKAR et PIKINE par le Laboratoire de Parasitologie de l'Université C.A.D. de DAKAR (GAYE *et al.*, 1990, 1991 & 1993); ainsi qu'à MLOMP (Casamance) par le Laboratoire de Paludologie de l'ORSTOM (TRAPE *et al.*, 1989 & 1990; SANE, 1994). Un certain niveau de chloroquinorésistance a été observé à PIKINE au Sénégal, il était de 7,2% en 1988, de 47,5% en 1990, et de 25 à 30% en 1992 (GAYE *et al.*, 1993; SANE *et al.*, 1994); mais également à MLOMP (Casamance), il était de 51,5% en 1991, et de 43,2% en 1992 (SANE, 1994).

Ces deux enquêtes menées à 12 mois d'intervalle (10/1993 et 10/1994) dans une zone rurale de la région de NIAKHAR, ont montré l'existence d'une chloroquinorésistance *in vivo* de certaines souches de *P. lasmodium falciparum*. Cette chimiorésistance est de type RII, son niveau de était de 10% en 1993 (4 / 38 = 10,25%), et de 15% en 1994 (4 / 27 = 14,8%).

Concernant l'apparition et le maintien de cette chimiorésistance dans cette région de NIAKHAR, les mouvements de population assez importants concernant ce secteur située sur l'axe de circulation BAMBEY-FATICK, peuvent avoir favorisé l'importation et la diffusion de ces souches résistantes, à partir de zones connues de chloroquinorésistance au Sénégal (comme PIKINE ou la Casamance).

Si cette chloroquinorésistance a bien été démontrée à NIAKHAR, les souches de l'hématozoaire *P. falciparum* dans leur grande majorité, restent assez sensibles à la chloroquine (Nivaquine®), qui présente encore une assez bonne efficacité sur les manifestations cliniques du paludisme. En effet à DIOHINE, 9 paludéens sur 10 soumis au traitement test ne présentaient plus de signes cliniques aux contrôles à J4 et J7, et au cours des différentes enquêtes menées par le laboratoire de Paludologie de l'ORSTOM (PIKINE, MLOMP, NIAKHAR), la persistance de la fièvre plusieurs jours après le début du traitement, a été rarement observé (SANE, 1994; SANE *et al.*, 1994).

Ainsi à l'heure actuelle, vu le faible prix de revient et la toxicité réduite de la chloroquine (Nivaquine®), il paraît logique de continuer à prescrire cette molécule en traitement de première intention des accès palustres simples. Cependant, l'émergence des souches chloroquino-résistantes, montre une hausse de la morbidité paludéenne, qui fait apparaître un changement de comportement de la population vis à vis de l'automédication de prévention, et un changement du traitement thérapeutique des accès palustres. Ainsi les structures de santé primaire soumises au problème de chimiorésistance (PIKINE, MLOMP, DIOHINE), ont surtout recours en seconde intention à la quinine (Quinimax®, Quinine®), et plus rarement au Fansidar® pour traiter les accès palustres.

Toutes les classes d'âge sont exposées aux souches chloroquinorésistantes, mais le fait d'avoir observé dans cette zone de NIAKHAR des cas de chloroquinorésistance dépistés principalement chez de très jeunes enfants, laisse prévoir chez ce groupe d'âge à faible prémunition palustre, une augmentation de la morbidité palustre infantile, et surtout fait craindre une augmentation probable de la mortalité infantile liée au paludisme (estimation en cours), comme cela a pu être observé en Casamance (PISON, 1989; SANE, 1994).

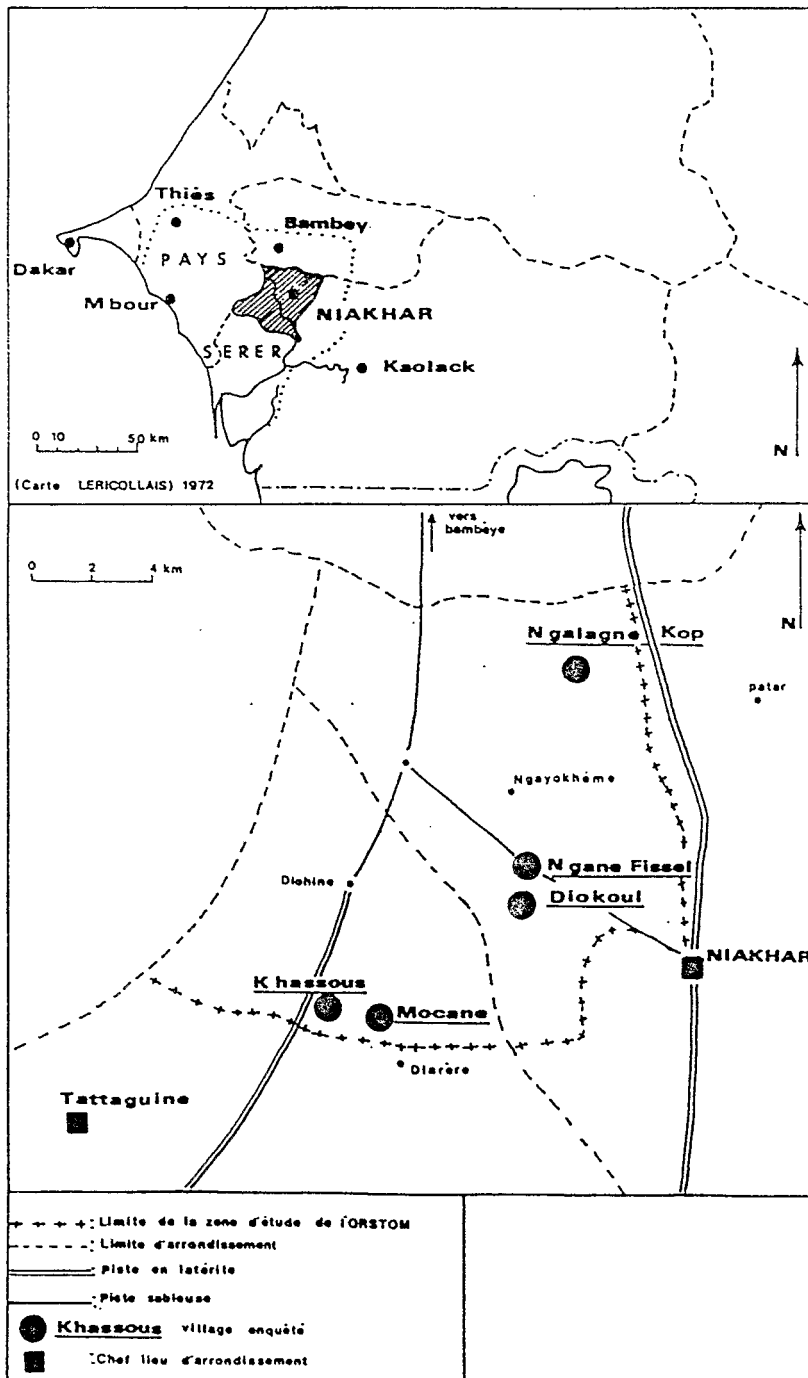
Dans toutes les zones à risque du Sénégal, il serait nécessaire de mettre en place un système de contrôle régulier de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine, pour connaître l'extension de cette chimiorésistance, et surveiller ainsi l'apparition des formes majeures de résistance de type R III, qui pourraient avoir un impact encore plus important sur la morbidité et la mortalité palustre.

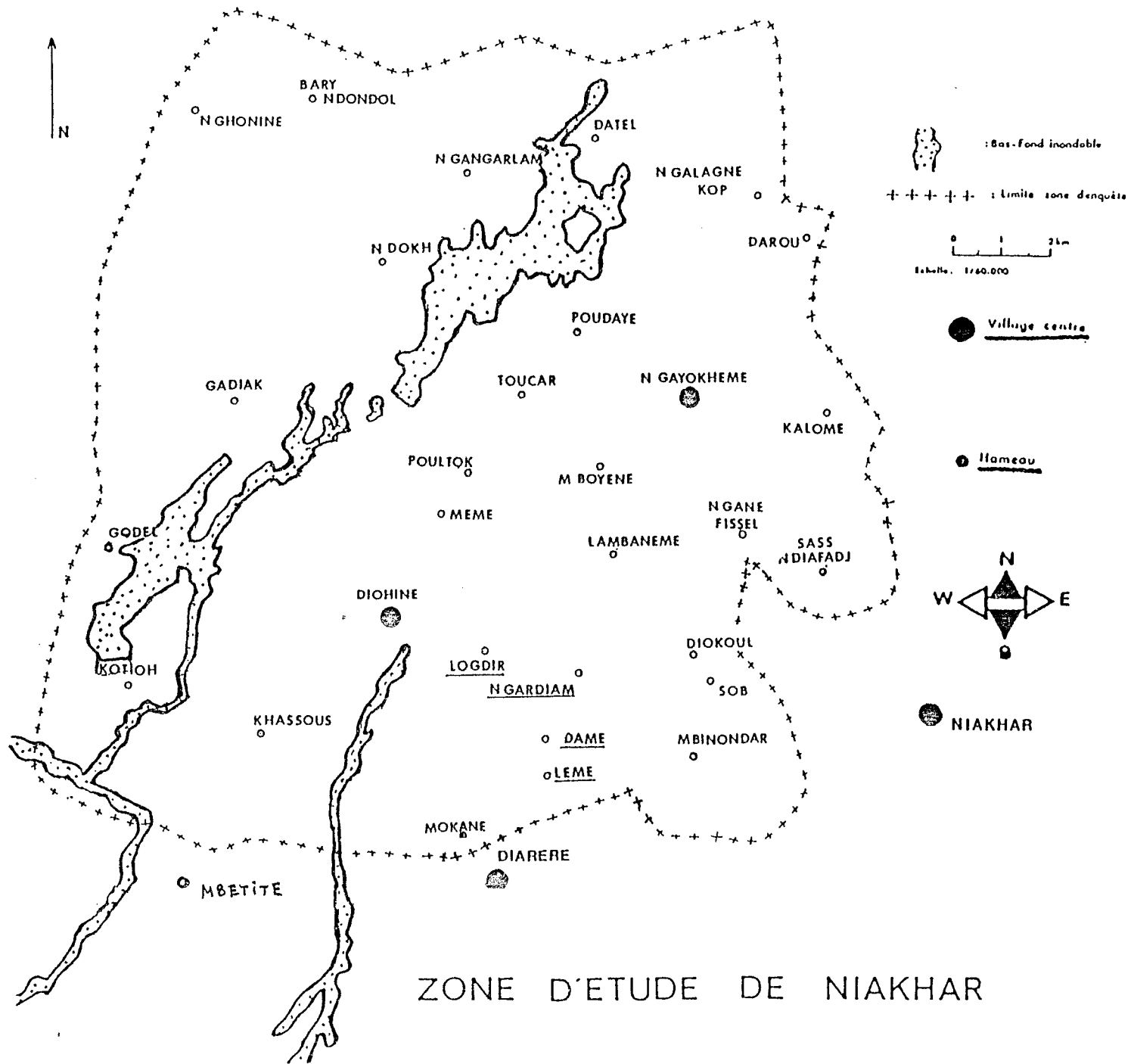
LITTERATURE CITEE

- BRANDICOURT O, DRUILHE P., DIOUF F., BRASSEUR P., TURK P., DANIS M. (1986). Decreased sensitivity to chloroquine and quinine of some *Plasmodium falciparum* strains from Senegal in September 1984. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **35**, (4) : 717-721.

- DRUILHE P., BRASSEUR P., BRANDICOURT O., KOUAMOUCO J., RICHARD-LENOBLE D., DIOUF F., GAY F., MOYOU R. S., DANIS M., KOMBILA M. Y., DIALLO P., GENTILINI M. (1986). *Plasmodium falciparum* drug resistance in West Africa. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, **66**, (2) : 297-300.
- GAYE O., BAH I. B., DIALLO S. VICTORIUS A., BENGUA E., FAYE O. (1990). Emergence du paludisme chloroquinorésistant à Dakar (Sénégal). *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.* **70**, 33 - 37
- GAYE O., FAYE O., BAH I. B., DIALLO S., DIOUF M., NDIAYE P., NDIAYE A. A., TRAPE J.-F. (1991). Evolution de la chloroquinorésistance en zone urbaine. Résultats d'enquêtes menées à Dakar et Pikine. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.*, **71** : 319-330.
- GAYE O., BABOU I., FAYE O., FALL A., MOLEZ J.-F., BAH I. B., DIALLO S. (1993). Morbidité palustre et efficacité thérapeutique des antipaludéens. Etude menée dans la région de Dakar. *Méd. Trop.* **53**, (4) : 479-485.
- GAZIN P. (1990). Etude du paludisme dans la région de Niakhar (Sénégal). Rapport de travail ORSTOM (mars 1990)
- HELLGREN U., ARDAL O. K., LEBBAD M., ROMBO L. (1987). Is chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* malaria emerging in Senegal or the Gambia? *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **81**, (5) : 728.
- MENON A., SNOW R. W., OTOO L., GREENWOOD B. M. (1987). Decline in sensitivity of *Plasmodium falciparum* to chloroquine in the Gambia. *Lancet*, **1** : 1029-1030.
- PISON G., LEFEBVRE M., ENEL C., TRAPE J.-F. (1989). L'influence des changements sanitaires sur l'évolution de la mortalité : le cas de Mlomp (Sénégal) depuis 50 ans., Dossiers et recherche INED n°26 (Institut National d'Etudes Démographiques), Paris, France, 38pp.
- SANE B., MOLEZ J.-F. (1994). Résistance *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et son évaluation à Pikine, Sénégal (enquêtes nov./déc.92 & nov.93), *Doc. ORSTOM-Dakar/Palu-Bel Air* (JFM/94).
- SANE B. (1994). Etude de l'impact de la chloroquinorésistance sur l'épidémiologie du paludisme à Mlomp (Casamance), Sénégal. Mémoire de DEA (du 28/05/94, n° 049), Faculté des Sciences & Techniques, Université C.A.D. de Dakar, 64pp.
- TRAPE J.-F., LEGROS F., NDIAYE P., KONATE L., BAH I. B., DIALLO S., VERDIER F., HATIN I., LEBRAS J. (1989). Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Sénégal. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **83**, 761.
- TRAPE J.-F., LEGROS F., KONATE L., VERDIER F., VASSAL J. (1990). A propos d'un cas de paludisme résistant à la chloroquine au Sénégal. *Bull. Soc. Path. Ex.*, **83** : 669-670.

ZONE D'ETUDE DE NIAKHAR

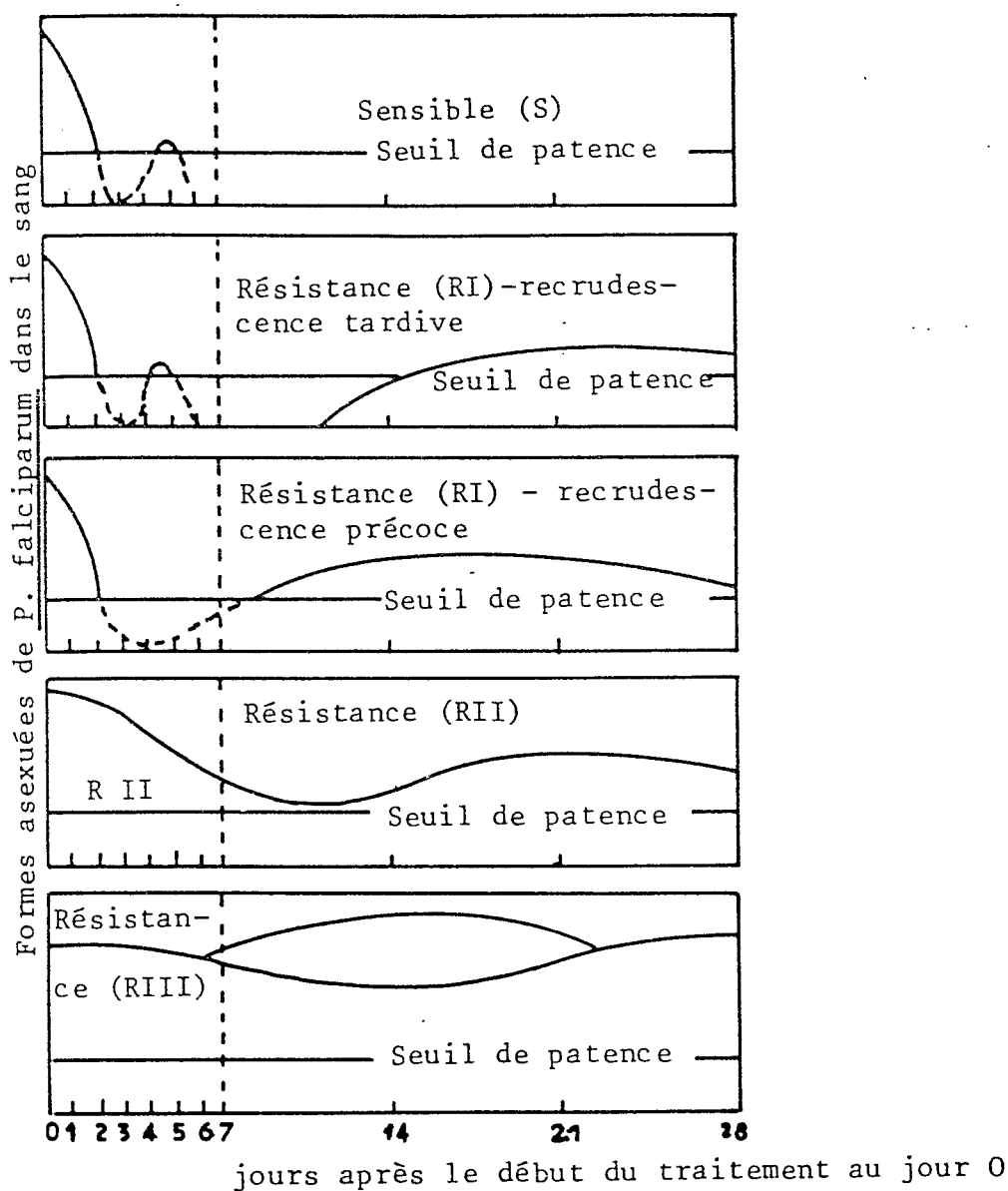




ZONE D'ETUDE DE NIAKHAR

Figure : Types de réponse à l'épreuve pratique de sensibilité des souches de *P. falciparum* à la chloroquine.

Réponses possibles : S, R I, R II, R III



Epreuve standard O.M.S.

Chloroquine : 25 mg/Kgp en trois jours :

J0 : 10 mg/kgp - J1 : 10 mg/kgp - J2 : 5 mg/kgp

Seuil de patence : seuil de détection de la parasitémie sanguine.

NIAKHAR (1993)

CAS DE CHLOROQUINORÉSISTANCE *in vivo* type RII & RII-RIII A NIAKHAR (1993)
Dispensaire de DIOHINE

Parasitémie (trophozoïtes) et hyperthermie

Résistance type R II	J 0	J 2	J 4	J 7* (J7/J8)	J 14	autre jour J* (J19/J21)
<i>Cas n°02</i> (03 ans)	16720 40,02°C	6800 37,0°C	2720 37,2°C	10800 36,7°C	absent	15040 (J21) x
<i>Cas n°18</i> (03 ans)	36320 39,5°C	560 37,0°C	6 37,5°C	4480 · (J8) 37,1°C (J8)	absent	10480 (J19) x
<i>Cas n°25</i> (06 ans)	5280 37,3°C	142,5 36,5°C	10 37,2°C	5040 non f brile	absent	3520 (J18) x
type RII-RIII						
<i>Cas n°17</i> (02 ans)	28480 39,4°C	13840 38,1°C	28000 38,2°C	30800 (J8) 37,7°C (J8)	13200 x	2080 (J18) x

(nombre de trophozoïtes par mm³ de sang, les gamétocytemies ne sont pas rapportées)
(Temp° rectale, ou Temp° axillaire corrigée)

x : prélèvement de température non effectué

* : en zone rurale les sujets sont souvent en déplacement dans les champs ou sur les marchés,
et parfois difficiles à retrouver le jour donné, pour effectuer le contrôle de la parasitémie.

NIAKHAR (1994)

CAS DE CHLOROQUINORÉSISTANCE *In vivo* type RII A NIAKHAR (1994)
Dispensaire de DIOHINE

Parasitémie (trophozoïtes) et hyperthermie

Résistance type R II	J 0	J 2	J 4* (J4/J5)	J 7	J 14
<i>Cas n°08</i> (12 ans)	148160 39,9°C	1360 37,8°C	140 37,2°C	240 37,3°C	6800 x
<i>Cas n°13</i> (07 ans)	16240 30,0°C	640 37,5°C	1600 37,1°C	20 37,4°C	8560 37,2°C
<i>Cas n°18</i> (07 ans)	13120 38,5°C	800 37,0°C	1520 37,4°C (J5)	2800 37,2°C	** 37,1°C
<i>Cas n°25</i> (06 ans)	78880 37,2°C	6960 36,5°C	800 37,3°C	5360 37,3°C	** 36,8°C

(nombre de trophozoïtes par mm³ de sang, les gamétocytémies ne sont pas rapportées)
(Temp° rectale, ou Temp° axillaire corrigée)

- x : prélèvement de température non effectué
* : en zone rurale les sujets sont souvent en déplacement dans les champs ou sur les marchés,
et parfois difficiles à retrouver le jour donné, pour effectuer le contrôle de la parasitémie.
** : GE négative à J13, sujet traité à J11 par du Fansidar à cause d'une hyperthermie très élevée .