

COZ (J.)
Ent. Med.

La résistance des hématozoaires aux antipaludiques

par [J.H. RICOSSE*] - J. COZ** et [Y. BARBIE***]

P ARMI les problèmes posés par la lutte contre le paludisme, l'un d'eux mérite désormais d'être étudié: celui de la résistance des hématozoaires aux antipaludiques.

En effet, peu après la Seconde Guerre Mondiale, de nombreuses découvertes permettaient de penser que l'éradication de cette endémie pouvait être espérée.

La mise au point des insecticides à effet rémanent, l'apparition de nouveaux antipaludiques de synthèse, le perfectionnement des méthodes de contrôle, amenèrent les paludologues à concevoir des projets de campagnes, dont le but était l'interruption de la transmission de l'endémie.

Après des résultats très encourageants, une résistance aux insecticides apparut chez certaines espèces de moustiques. La lutte contre l'anophèle semblait donc une arme insuffisante.

De grands espoirs furent alors fondés sur l'utilisation d'une chimioprophylaxie de masse, qui devait permettre la stérilisation du réservoir de virus humain et, de ce fait, la rupture de la chaîne épidémiologique. Mais peu à peu, de nombreux auteurs rapportèrent des observations troublantes. Certaines souches d'hématozoaires, et singulièrement de *Plasmodium falciparum*, se montraient résistantes à un ou plusieurs antipaludiques.

Il nous paraît utile d'analyser la situation actuelle. En fonction de l'expérience de nombreuses campagnes, et de la découverte de souches résistantes, quelle est l'efficacité des antipaludiques ? Existe-t-il un danger de chimio-résistance spécialement en Afrique tropicale ? Si ce phénomène apparaît, comment le déceler et le limiter ?

Nous essaierons de préciser ces notions, à la lumière des travaux récents.

I — LES ETAPES DES RECHERCHES

On peut guère parler de résistance aux antipaludiques tant que la méthode classique de prophylaxie et de traitement eut pour base l'utilisation de la quinine, de la pamaquine, ou de la quinaquine. — BRUCE — CHWATT (9) —

Il n'est pas dans notre propos d'envisager ici une étude exhaustive de cette question. Aussi, estimons-nous préférable d'insister sur deux médicaments largement utilisés après la dernière guerre, à propos desquels les premières remarques furent faites.

1) La paludrine, ou proguanil, fut considérée comme un composé très actif. Les anglo-saxons l'employèrent largement, d'abord pour la protection des troupes, puis dans ces zones d'endémie où l'on désirait protéger la population.

Mais, au bout de quelques années, plusieurs auteurs signalaient que des souches devenaient insensibles à ce médicament.

Dès 1949, des auteurs anglo-saxons décrivaient des cas de chimio-résistance — SEATON et ADAM (43), puis des médecins des Indes avec CHAUDHURI (13) observaient l'apparition de ce phénomène sur

des souches de *Plasmodium falciparum* — LOURIE et SEATON (29) le relaiaient chez *Plasmodium vivax*, ensuite, de 1950 à 1953, les recherches de COOPER (18) confirmaient ces remarques, tandis que EDESON (19) et WILSON & al. (50) en Malaisie, GILROY (21) en Assam, effectuaient les mêmes constatations.

Au même moment, CANET (11), au Viêt-Nam, publiait une étude sur l'apparition d'une résistance à la paludrine, au cours d'une prophylaxie collective dans des plantations.

Les mécanismes d'apparition de ce phénomène firent l'objet de nombreuses hypothèses.

Il convenait de s'orienter vers d'autres composés, car le proguanil ne pouvait plus être considéré comme un antipaludique suffisant.

2) La pyriméthamine fit alors naître de grands espoirs.

En 1952, cet antipaludique fut largement utilisé, à la fois pour le traitement des accès et pour la prophylaxie. Mais, la même année, ROBERTSON et ses collaborateurs (40) observaient une résistance croisée entre ce produit et le proguanil — WILSON et EDESON (48) confirmaient ce fait, tandis que d'autres auteurs tentaient de combattre les souches paludino-résistantes par la pyriméthamine — JONES (26) —

Mais la constatation d'une chimio-résistance se fit de plus en plus fréquente, au cours des années suivantes. Ce caractère, signalé d'abord chez *Plasmodium falciparum*, s'étendait à *Plasmodium vivax* — HERNANDEZ & al. (24) — et à *Plasmodium malariae* — JONES (27) —

Les expérimentations de chimioprophylaxie n'en continuaient pas moins — MABERTI (32) au Vénézuéla, MEUWISSEN (33) en Nouvelle-Guinée, poursuivaient des recherches pour tenter de définir la posologie du produit.

En 1953, WILSON et EDESON (48) signalaient une résistance croisée entre le proguanil et la pyriméthamine, ce qui ruinait tout espoir de remplacer un antipaludique par l'autre.

De nombreux auteurs anglo-saxons remarquèrent ensuite, entre 1954 et 1958, la fréquence relativement importante des souches résistantes — CLYDE (14), ROLLO (42), BRAY & ROLLO (6) étudièrent ce phénomène observé chez *Plasmodium falciparum* En 1959, BRAY et BURGESS (55), BURGESS et YOUNG (10) tentèrent d'élucider le mécanisme de cette chimio-résistance en définissant ses conditions d'apparition, puis en réalisant des inoculations pour obtenir une maladie expérimentale.

* Directeur du Centre MURAZ — OCCGE — BOBO-DIOULASSO (Haute-Volta)

** Entomologiste médical — Mission ORSTAM auprès de l'OCCGE — BOBO-DIOULASSO

*** Chef de la Section Documentation du Centre MURAZ — OCCGE — BOBO-DIOULASSO

29 001 1967

Collection de Référence

n° 1742 ex 1

La même année, nous rapportions les résultats d'une campagne de chimioprophylaxie organisée en 1958 dans la zone pilote de lutte antipaludique de Bobo-Dioulasso — RICOSSE & al (39)

— Au quatrième mois de cette étude, nous avions vu se développer rapidement une résistance de *Plasmodium falciparum* à cet antipaludique. Le même phénomène était mentionné par MICHEL (34) dans la zone pilote de THIES, au Sénégal, en 1961, puis par CHARLES (12) au Ghana, en 1962.

Les observations nombreuses qui se succédèrent, de 1958 à 1962, permirent à certains auteurs de chercher une explication à ce phénomène biologique.

Pour CLYDE (14), le rôle de la prémunition, plus nette chez les grands enfants et les adultes, serait plus grande contre les formes résistantes que contre les formes sensibles. L'irrégularité des distributions a été invoquée par CHARLES (12) comme un élément déterminant.

Mais nous-même - RICOSSE & al (39) —, comme MICHEL (34) — n'avons pas observé de relation nette entre l'irrégularité des prises de médicament et l'apparition plus fréquente de la résistance.

Une constatation plus troublante réside dans un fait dont l'importance pratique est grande. L'étude des souches résistantes, que BURGESS et al (10) — et nous-même — RICOSSE et al (39) — avons réalisée, en soumettant les sujets à des doses élevées de pyriméthamine et en les faisant piquer ensuite par des moustiques d'élevage, permet d'affirmer qu'il existe non seulement une perte de l'action sur les gamétocytes, mais encore une disparition d'activité sur les gamètes. L'antipaludique n'a donc plus d'action sporonticide, alors que cette qualité semblait être un des avantages primordiaux que l'on avait reconnus à la pyriméthamine, puisque l'on espérait ainsi interrompre la transmission en arrêtant le développement du cycle sexué chez l'anophèle.

Les publications se succédèrent, de 1960 à 1962, et confirmèrent les observations antérieures. Celles de MABERTI (32) en Amérique du Sud, d'ARCHIBALD (2), de CLYDE (14) en Afrique, parmi beaucoup d'autres, amenèrent les responsables des campagnes antipaludiques à modifier leur opinion sur l'utilisation de ce composé.

II — UN PROBLEME D'ACTUALITE :

LA RESISTANCE A LA CHLOROQUINE

Si l'utilisation de plusieurs antipaludiques de synthèse a apporté souvent bien des déboires, puisque, pour ceux qui semblaient les plus actifs, une chimioprophylaxie a été observée, on pouvait estimer que, parmi tous ces médicaments, certains d'entre eux n'auraient pas ces inconvénients.

Le plus répandu, le plus largement utilisé est certainement la chloroquine. Mais nous savons maintenant que des auteurs mettent son efficacité en doute.

Il conviendra d'envisager plus rapidement les antipaludiques de synthèse découverts plus récemment.

A) La chloroquine et les amino-4-quinoléines

Depuis sa découverte, la chloroquine a été employée dans le monde entier, pour la prophylaxie, individuelle et collective, comme pour la thérapeutique.

— Les observations antérieures de très nombreux auteurs ont insisté sur sa facilité d'utilisation, sa rapidité d'action, la sécurité qu'elle apportait.

On peut affirmer que, dans tous les continents, elle a été prescrite à des millions de sujets, sans qui fussent rapportés des échecs manifestes, du moins jusque vers l'année 1961.

De plus, des expérimentations de chimioprophylaxie de masse, entreprises avec des contrôles parasitologiques rigoureux, voire même des contrôles biochimiques, ont donné généralement d'excellents résultats. Si la transmission ne pouvait être interrompue, du moins n'observait-on pas de chimioprophylaxie.

Parmi de multiples exemples, nous n'en citerons que quelques-uns.

A Madagascar, une campagne de prophylaxie antipaludique, réalisée pendant plusieurs années chez les enfants — LUMARET (30) — n'a pas permis de déceler de souches résistantes à la chloroquine. Les rapports des responsables n'en font pas mention.

En Afrique, SCHNEIDER et ESCUDIE (44) en Haute-Volta, dans le village de Kari, en 1961, ne signalaient aucun cas de résistance. Les auteurs concluaient en confirmant l'effet satisfaisant des distributions hebdomadaires, soit avec la chloroquine seule, soit avec une association chloroquine — amodiaquine — primaquine.

Mais ils insistaient sur le fait que cette médication n'avait pas fait apparaître de souches résistantes, net avantage par rapport à la pyriméthamine, qui avait échoué, trois ans auparavant, dans la même région.

Des cas de résistance sont ensuite signalés.

— En 1962, une publication de MOORE et LANIER (37) rapporte deux observations de sujets qui avaient résisté à la chloroquine, malgré des doses prolongées et très élevées. Cette souche de *Plasmodium falciparum* a été isolée en Colombie — YOUNG (51) entreprend, aux Etats-Unis, l'étude de la souche, sur 7 volontaires. La résistance se maintient aux doses habituelles, et persiste après passage sur le moustique.

D'autres cas de chimioprophylaxie sont signalés au Brésil par RODRIGUES (41) en 1961 — qui mentionne 10 cas — puis par BOX et ses collaborateurs (4), qui analysent le phénomène chez deux sujets. En dehors de ces observations provenant d'Amérique du Sud, des travaux ultérieurs signalent l'apparition de la résistance à la chloroquine en Asie du Sud-Est. Au Cambodge, EYLES (20) étudie trois malades, infestés dans une région soumise à la prophylaxie par le sel chloroquiné. En Thaïland, YOUNG (51) isole, en 1963, une souche de *Plasmodium falciparum* qui, par ailleurs, résiste aussi à plusieurs groupes antipaludiques. En 1963, MONTGOMERY (36) rapporte 10 cas étudiés en Malaisie. Parmi ceux-ci, deux malades font l'objet d'investigations très poussées. Au Viêt-Nam, POWELL (38) décrit aussi une souche résistante.

Actuellement, on peut donc définir deux zones géographiques où la résistance à la chloroquine chez *Plasmodium falciparum* est apparue et a été étudiée : l'Amérique du Sud et le Sud-Est Asiatique (essentiellement la péninsule indochinoise).

La question se pose maintenant pour l'ensemble des zones tropicales. Ce phénomène existe-t-il sur d'autres continents ? Plus spécialement, puisque ce problème revêt une réelle actualité, la résistance à la chloroquine a-t-elle été décrite en Afrique ? Risque-t-elle d'y apparaître ?

En fonction des documents, publiés ou non, que nous avons pu consulter, il ne semble pas que l'on puisse parler actuellement de chimiorésistance aux amino-4-quinoléines sur le continent africain.

L'article de LASCH et N'GUYEN (28) en 1965, rapportait des observations qui faisaient état d'une insensibilité d'une souche de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine. Mais l'analyse du phénomène n'a pu être suffisamment poussée pour que l'on puisse affirmer formellement une chimiorésistance. Les conclusions des auteurs sont d'ailleurs prudentes.

SCHWEINDLER (47) signale aussi des souches résistantes au Ghana. Mais les observations sont rares, et les faits ne sont pas indiscutables.

— Le mécanisme d'apparition de la résistance à la chloroquine mérite maintenant d'être étudié.

Des études en laboratoire pour réaliser ce phénomène, ont été entreprises sur *Plasmodium berghei* par HAWKING, en 1962 (23) — Des observateurs ont cherché à préciser si la résistance apparaissait plus volontiers à l'occasion d'une chimioprophylaxie plus ou moins prolongée. D'autres l'ont vu apparaître au cours du traitement d'accidents aigus.

La caractéristique majeure de ce phénomène est l'insensibilité des hématozoaires à des doses souvent massives de chloroquine — JEFFERY (25) estimait que la cure radicale du paludisme était obtenue avec 1g 5 de chloroquine.

Le schéma thérapeutique adopté par l'armée britannique est de 2,4 gr de chloroquine base en 5 jours.

Or, certains auteurs ont administré aux malades des doses beaucoup plus élevées : BOX (4) a utilisé 6,675 gr chez un sujet — YOUNG (551) cite le cas d'un malade qui reçut 4,2 gr en 21 jours. Dans chaque observation, l'absence d'effet sur les parasites est notée, alors que, classiquement, dès le deuxième jour d'un traitement, la chloroquine se montre rapidement efficace, puisque les hématozoaires ont disparu dans 86 % des cas.

Ces constatations ont été confirmées par de nombreux examens biochimiques. D'après BERLINER (3), le taux normal d'activité de la chloroquine est de 18 à 20 g/l. Chez la plupart des malades qui présentaient une chimiorésistance, on a observé des chiffres beaucoup plus élevés. Chez deux sujets examinés par MONTGOMERY (36), on a noté 66g/l et 111g/l. — EYLES (20) étudiant la souche du Cambodge, a trouvé un taux de 80 g/l chez un malade.

COATNEY, dans les deux cas présentés par MOORE et LANIER (37), a mentionné chez l'un d'eux le chiffre de 274 g/l. Dans toutes les observations de résistance où l'étude biochimique a été effectuée, on a donc observé des concentrations souvent élevées et prolongées de chloroquine dans le plasma sanguin.

De nombreux facteurs favorisant ont été retenus pour tenter d'expliquer l'apparition de ce phénomène. La régularité des distributions, la nature

de la souche (il s'agit, dans tous ces cas, de *Plasmodium falciparum*), le mode d'administration de l'antipaludique ont été incriminés.

Pour EYLES (20), la méthode de PINOTTI, malgré l'apparition d'une souche résistante au Cambodge, dans une zone où cette technique est utilisée, ne peut être considérée comme responsable de ce phénomène — SCHNEIDER (46) ne partage pas cette opinion.

En Malaisie, WILSON et EDESON (49) remarquent que la résistance est apparue dans une région où se trouve localisé un vecteur que l'on ne rencontre pas ailleurs.

Mais on ne retrouve pas, dans la littérature, d'observations similaires, qui permettent de penser que l'espèce anophélienne puisse conditionner l'apparition de la chimiorésistance.

En fait, nous ignorons actuellement les causes réelles d'apparition de la résistance à la chloroquine. Est-ce un mécanisme génétique, qui permet une sélection de souches purement résistantes, ou une mutation ? Les travaux de ces dernières années ne nous autorisent pas à répondre à ces questions. Il y a là un domaine de recherches qui devra être ultérieurement exploré.

Nous mentionnerons deux points importants, en relation avec cette chimiorésistance.

Divers auteurs ont remarqué qu'elle n'est pas orientée uniquement vers la chloroquine. Dans plusieurs cas, tels que ceux de YOUNG et CONTACOS (52), il s'agissait d'une résistance croisée vis-à-vis d'antipaludiques de groupes très différents : l'amopyroquine, le proguanil, la pyriméthamine, le composé 377.C 54.

Enfin, un fait majeur doit être signalé : toutes les souches de *Plasmodium falciparum* qui résistent à la chloroquine se montrent sensibles à la quinine. Ceci est d'une importance primordiale, en pratique. Les auteurs qui ont traité des malades résistants, ou qui ont arrêté l'évolution d'un paludisme expérimental, ont dû recourir à cet antipaludique, le seul qui se soit montré efficace.

B) Des antipaludiques découverts plus récemment ont été parfois proposés pour remplacer les amino-4-quinoléines.

LYSENCO (31) a expérimenté le quinocide au Nord Viêt-Nam.

Le cycloguanil pamoate (C.I.501) a été proposé par COATNEY et al. (15), et de nombreux paludologues l'ont étudié ces dernières années. Il ne semble pas donner des résultats spectaculaires. CONTACOS et ses collaborateurs (16) ont signalé depuis peu une résistance au C.I. 501 au Pakistan occidental. La souche est également résistante à la pyriméthamine.

MICHEL, PENE et COURTNEY (35) ont observé, au Sénégal, une tolérance de *Plasmodium falciparum* au C.I.501, dans la région des Niayes.

Ils ont noté que cette résistance s'étend aussi à la paludrine et à la pyriméthamine.

Des produits de groupes chimiques différents, tels que la D.D.S. ou la sulfanilamido-4-diméthoxy — 5,6 — pyrimidine (sulforthomidine ou fanasil) font encore l'objet de recherches.

III — LES PROJETS DE RECHERCHES

En pratique, il convient de préciser quelle serait la conduite à tenir, dans le cas où on signalerait en Afrique, l'apparition d'une souche résistante à la chloroquine.

Ce problème nous paraît avoir un double intérêt scientifique et pratique.

— Sur le plan scientifique, il nous paraît absolument indispensable qu'une enquête épidémiologique et biologique complète soit effectuée.

Une enquête clinique, en premier lieu, doit préciser si cet incident est survenu au cours d'une prophylaxie (de masse ou individuelle) ou à l'occasion du traitement d'un ou plusieurs accès. Une observation très complète du sujet est nécessaire.

Un bilan parasitologique doit ensuite être pratiqué. Il serait souhaitable que des examens hématologiques soient effectués tous les jours, avec une numération des hématozoaires comme le recommande BOX (4) — Les proportions des gamétocytes et des formes asexuées doivent être notées.

Une étude biochimique complémentaire est indispensable. Le dosage de la chloroquine doit être fait dans les urines, avec la méthode de HASKINS (22), et dans le sang. Pour ce second examen, plusieurs techniques peuvent être proposées. Les auteurs anglo-saxons préconisent celle de BRODIE (7) ; SCHNEIDER et ses collaborateurs.

(45) préfèrent celle de DUBOST et ALLINNE. Ils rappellent qu'après l'absorption de 600 mg de chloroquine, la concentration sanguine est supérieure à 15g/l au 6ème jour et même au 9ème jour après la prise du médicament. Ces observations ont été confirmées par BENTZ à Bobo-Dioulasso — in SCHNEIDER et al (45) —

L'enquête entomologique est un élément important de cette étude. Il convient de préciser quels sont le ou les vecteurs dans la région où la souche est découverte. Et surtout, il est indispensable de pratiquer une transmission expérimentale à des moustiques d'élevage.

Ceci a été réalisé dans toutes les études approfondies des cas de chimiorésistance.

Par ailleurs, l'immunofluorescence permettrait d'aboutir au diagnostic d'espèce d'hématozoaires, en utilisant des sporozoïtes.

Enfin, un dernier temps de l'expérimentation serait capital : l'infestation expérimentale de l'homme sain, par inoculation à des volontaires non immuns avec la souche résistante. Mais, en pratique, cette étape de la recherche ne peut guère être réalisée en dehors de centres très spécialisés. L'O.M.S. a proposé divers projets d'étude (1).

— Quelle est donc l'attitude que l'on doit observer en présence d'un cas de chimiorésistance ?

Il convient qu'elle soit dépistée rapidement, que ses différents aspects en soient minutieusement analysés, que toutes les enquêtes proposées précédemment soit effectuées pour s'assurer qu'il s'agit bien d'une résistance indiscutable.

Le problème le plus grave, en Afrique occidentale, nous semble, sans conteste, celui de la chloroquine.

Aussi, estimons-nous qu'il serait sage de proposer un programme de recherches dès maintenant, grâce à l'équipement hospitalier, à l'infrastructure sanitaire, aux services des Grandes Endémies et aux Instituts ou Centres de recherches qui existent dans cette partie du continent.

Dès qu'un cas suspect aurait été signalé, une enquête pourrait être confiée immédiatement, à la fois au Service des Grands Endémies du pays, et, conjointement, une aide technique pourrait être apportée par des services spécialisés.

Au Centre Muraz, au sein des sections Parasitologie, Entomologie, Chimie et Biologie, des chercheurs et des techniciens pourraient entreprendre rapidement une enquête complète. Ce plan d'action mériterait d'être discuté à l'occasion de cette réunion et sa réalisation pratique deviendrait possible dans des délais assez brefs.

— Dans le domaine des programmes de lutte antipaludique, l'apparition d'une chimiorésistance — spécialement vis-à-vis de la chloroquine — nous paraît être une éventualité lourde de conséquences et dont la gravité ne doit pas être sous-estimée.

A la lumière des travaux récents, nos techniques de traitement seraient bouleversées, et le seul antipaludique valable qui nous resterait serait la quinine.

De tels risques doivent nous inciter à rechercher et à expérimenter, très rapidement, de nouveaux antipaludiques de synthèse.

RESUME

L'utilisation des antipaludiques de synthèse, si elle a permis d'améliorer de façon spectaculaire la thérapeutique et la prophylaxie du paludisme, a causé aussi quelques déceptions depuis que ces médicaments sont employés largement dans les campagnes de lutte contre cette endémie.

Avec la paludrine, on a rapidement observé des échecs. Plus tard, de nombreux auteurs ont décrit des cas de résistance à la pyriméthamine, en divers régions (Afrique, Amérique du Sud, Pacifique).

Depuis quelques années, on a remarqué que certaines souches de *Plasmodium falciparum* résistent à la chloroquine. Ce phénomène a déjà été observé en Amérique du Sud (Brésil, Colombie) et en Extrême-Orient (Thaïland, Cambodge, Malaisie, Viêt-Nam). Actuellement, un grave problème se pose pour l'Afrique. A-t-on découvert, dans ce continent, des souches résistantes aux amino-4-quinoléines ? Quelles seraient les conséquences de ce phénomène pour l'avenir de la lutte antipaludique en Afrique tropicale ?

Les divers aspects de cette question sont étudiés. Si l'on met en évidence de telles souches, dans le continent africain, il convient d'entreprendre des recherches parasitologiques, chimiques, et entomologiques (transmission à des Anophèles), pour tenter de mieux connaître le mécanisme de la résistance. Une étroite collaboration entre les centres hospitaliers, les services de lutte antipaludique, et les laboratoires spécialisés, serait dès lors souhaitable.

CENTRE MURAZ
ORGANISATION DE COORDINATION ET DE
COOPERATION POUR LA LUTTE CONTRE
LES GRANDES ENDEMIES
Bobo-Dioulasso - Haute-Volta

BIBLIOGRAPHIE

1. ANONYME — 1965
Résistance des parasites du paludisme aux médicaments
Org. Mon. Santé, Sér. Rapp. techniques., 296, 72 p.
2. ARCHIBALD (H.M.) — 1960
The appearance of *Plasmodium falciparum* resistant to pyrimethamine in a Northern Nigeria village.
West African Med. J., 9, 21
3. BERLINER (R.W.) EARLE (D.P.Jr.), TAGGART (J.V.), ZUBROD (C.G.), WELCH (W.J.), CONAN (N.J.), BAUMAN (E.), SCUDDER (S.T.) et SHEANNON (J.A.) — 1948
Studies on the chemotherapy of the human malaria. VI The physiological dispositions, antimalarial activity, and toxicity of several derivatives of 4-aminoquinoline.
J. Clin. Invest., 27, 99.
4. BOX (E.D.), BOX (Q.T.) et YOUNG (M.D.) — 1963
Chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* from Porto Velho (Brazil)
Amer. J. Trop. Med. Hyg., 12, 300
5. BRAY (R.S.), BURGESS (R.W.), — 1959
The development of pyrimethamine resistance by *Plasmodium falciparum*.
Bulletin O.M.S., 20 37.
6. BRAY (R.S.), et ROLLO (I.M.) — 1955
Resistance of *Plasmodium falciparum* to pyrimethamine.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 49, 1, 93
7. BRODIE (B.B.), UDENFRIEND (S.), DILL (W) et CHENKIN (T.) — 1947
The estimation of basic organic compounds in biological material.
III - Estimation by conversion to fluorescent compounds.
J. Biol. Chemist., 168, 319
8. BRUCE-CHWATT (L.J.) — 1962
Classification of antimalarial drugs in relation to different stages in the life-cycle of the parasite : commentary on a diagram.
Bulletin O.M.S., 27, 287.
9. BRUCE-CHWATT (L.J.) — 1963
Drug resistance in malaria and the importance of this problem in malaria eradication.
7th Congr. Trop. Med. Mal. — Rio-de-Janeiro-Proceedings, V, 126
10. BURGESS (R.W.) et YOUNG (M.D.) — 1959
The development of pyrimethamine resistance by *Plasmodium falciparum*.
Bulletin O.M.S., 20, 37
11. CANET (J.) — 1953
Résistance à la paludrine, au cours de la prophylaxie collective du paludisme hyperendémique à *Plasmodium falciparum* en Indochine
Bull. Soc. Path. Exot., 46, 230
12. CHARLES (L.J.), VAN DER KAAY (H.J.), VINCKE (I.H.) et BRADY (J.) 1962
The appearance of pyrimethamine resistance in *Plasmodium falciparum* following self medication by a rural community in Ghana.
Bulletin O.M.S., 26, 103.
13. CHAUDHURI (R.N.) et RAI CHAUDHURI (M.N.) — 1949
Falciparum infection refractory to paludrine.
Indian J. Malariol., 3, 365
14. CLYDE (D.F.) — 1958
Multiple infections of *Plasmodium falciparum* susceptible and resistant to pyriméthamine.
Riv. Malariol., 37, 263
15. COATNEY (G.R.), CONTACOS (P.G.), LUNN (J.S.), KILPATRICK (J.W.) et ELDER (H.A.) — 1963
The effect of a repository preparation of the dihydrothiazine metabolite of chloroguanide, C.I. 501, against the Chesson strain of *Plasmodium vivax* in man.
Amer. J. Trop. Med. Hyg., 12 504
16. CONTACOS (P.G.), COATNEY (G.R.), LUNN (J.S.) et CHIN (W.) — 1965
Drug resistance of falciparum malaria in the field trial of cycloguanil pamoate (C.I. 501) in West Pakistan.
Amer. J. Trop. Med. Hyg., 14, 925
17. CONTACOS (P.G.), LUNN (J.S.) et COATNEY (G.R.) — 1963
Drug resistant falciparum malaria from Cambodia and Malaya.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 57 417
18. COOPER (W.C.), COATNEY (G.R.) et IMBODEN (C.A.Jr.) — 1950
Studies in human malaria — XXIII — Acquired resistance to chloroguanide in the Chesson strain of *Plasmodium vivax*.
J. Nat. malariol., 9, 59
19. EDESON (J.F.B.) et FIELD (J.W.) — 1950
Proguanil resistant falciparum malaria in Malaya.
Brit. Med. J., 147.
20. EYLES (D.E.), HOO (C.C.) WARREN (M.W.) et SANDOSHAM (A.A.) — 1963
Plasmodium falciparum resistant to chloroquine in Cambodia.
Amer. Trop. Med. Hyg., 12, 840
21. GILROY (A.B.) — 1952
Proguanil resistant *Plasmodium falciparum* in Assam.
Ann. Trop. Med. Parasit., 46, 212
22. HASKINS (W.T.) — 1958
A simple qualitative test for chloroquine in urine.
Amer. J. Trop. Med. Hyg., 7, 199
23. HAWKING (W.) et GAMMAGE (K.) — 1962
Chloroquine resistance produced in *Plasmodium berghei*.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 56, 263
24. HERNANDEZ (T.) MYATT (A.V.), COATNEY (G.R.) et JEFFERY (G.M.) — 1953
Studies in human malaria — XXXIV — Acquired resistance to pyrimethamine (Daraprim) by the Chesson strain of *Plasmodium vivax*.
Amer. J. Trop. Med. Hyg., 2, 797
25. JEFFERY (G.M.), COLLINS (W.E.), SKINNER J.C.) — 1963
Antimalarial drug trials on a multiresistant strain of *Plasmodium falciparum*.
Amer. J. Trop. Med. Hyg., 12, 844.
26. JONES (S.A.) — 1953
Experiment to determine in a proguanil-resistant strain if *Plasmodium falciparum* would respond to large doses of pyrimethamine.
Brit. Med. J., May 2, 977

27. JONES (S.A.) — 1954
Resistance of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium malariae* to pyrimethamine (Daraprim) following mass treatment with this drug. A preliminary note.
East. Afr. Med. J., 31, 47
28. LASCH (E.E.) et NGUYEN (T.L.) — 1965
Observations on an apparent chloroquine-resistant strain of *Plasmodium falciparum* in West Africa.
Brit. Med. J., 1219.
29. LOURIE (E.M.) et SEATON (D.R.) — 1949
Resistance to paludrine developed by a strain of *Plasmodium vivax*.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 42 315
30. LUMARET (R.) — 1958
Rapport annuel du Service Central Antipaludique de Madagascar (document ronéotypé) —59—
31. LYSENKO (A.Y.) — 1960
Use of quinocide in treatment and prophylaxis of vivax malaria.
Bulletin O.M.S., 22, 641.
32. MABERTI (S.) — 1960
Desarrollo de resistencia a la pirimetamina. Presentacion de 15 casos estudiados en Trujillo, Venezuela.
Archiv. Venez. Med. Trop. Parasit. Med. 3, 239
33. MEWISSEN (J.H.E.T.) — 1961
Resistance of *Plasmodium falciparum* to pyrimethamine and proguanil in Netherlands (New Guinea).
Amer. J. Trop. Med. Hyg., 10, 135
34. MICHEL (R.) — 1961
Résistance à la pyriméthamine dans la zone antipaludique de Thiès (Sénégal).
Med. Trop., 21, 786.
35. MICHEL (R.), PENE (P.) et COURTNEY (R.O.) — 1966
Tolérance de *P. falciparum* à la pyriméthamine, au proguanil, et au C.I.501, dans la région des Niayes, au Sénégal.
Med. Af. Noire, 13, 296.
36. MONTGOMERY (R.) et EYLES (D.E.) — 1963
Chloroquine resistant *falciparum* malaria in Malaya.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 57, 409
37. MOORE (D.J.) et LANIER (J.E.) — 1961
Observations on two *Plasmodium falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine.
Amer. J. Trop. Med. Hyg., 10 5.
38. POWELL (R.D.), BREWER (J.G.), DE GOWIN (R.L. et ALVING (A.S.) — 1964
Studies on a strain of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* from Viêt-Nam.
Bulletin O.M.S., 31, 379.
39. RICOSSÉ (J.H.), BAILLY-CHOUMARA (H.), ADAM (J.P.) et HAMON (J.) — 1959
Résultats d'une expérimentation de chimioprophylaxie par la pyriméthamine dans la zone pilote de lutte antipaludique de Bobo-Dioulasso.
Bull. Soc. Path. Exot., 52, 516
40. ROBERTSON (G.I.), DAVEY (D.) et FAIRLEY (N.H.) — 1952
guanil.
Cross-resistance between «Daraprim» and proguanil.
Brit. Mer. J. Dec. 6, 1255.
41. RODIGUES (D.C.) — 1961
Casos de malaria por *Plasmodium falciparum* resistentes ao tratamento pe la cloroquina.
Arquiv. Hig. Sud. Publ., 26, 231
42. ROLLO (I.M.) — 1955
Resistance of *Plasmodium falciparum* to pyrimethamine
Trans. Roy. Trop. Med. Hyg., 49, 94
43. SEATON (D.R.) et ADAMS (A.R.D.) — 1949
Acquired resistance to proguanil in *Plasmodium falciparum*.
Lancet, Aug. 20, 323
44. SCHNEIDER (J.), ESCUDIE (A.), OUEDRAGO (A.) et SALES (P.) — 1962
Chimioprophylaxie du paludisme par distribution de chloroquine ou d'une association chloroquine-primaquine-pyriméthamine.
Bull. Soc. Path. Exot., 55, 285
45. SCHNEIDER (J.), NENNA (A.) et COUTURE (J.) — 1963
Etude comparative de la circulation dans le sang et de l'élimination urinaire de la chloroquine-base et du sulfate de chloroquine.
Bulletin O.M.S., 29, 417.
46. SCHNEIDER (J.), — 1963
Le rôle de la chimiothérapie dans le contrôle et l'éradication du paludisme.
7th International Congress. Trop. Med. Mal., Rio-de-Janeiro proceeding, V, 111.
47. SCHWENDLER (H.P.) — 1965
Chloroquin resistant strains of *Plasmodium falciparum* in Ghana (memoranda).
Ghana. Med. J., 4, 20.
48. WILSON (T.) et EDESON (J.F.B.) — 1953
Cross-resistance between Daraprim and proguanil.
Brit. Med. J., 4812, 731.
49. WILSON (T.) et EDESON (J.F.B.) — 1964
Drug-resistant *falciparum* malaria.
Trans. Roy. Trop. Med. Hyg., 58, 95
50. WILSON (T.), MUNRO (D.S.) et RICHARD (D.R.) — 1952
Proguanil-résistance in Malayan strains of *Plasmodium vivax*.
Brit. Med. J., Mar. 15, 564.
51. YOUNG (M.D.) — 1962
Failure of chloroquine and amodiaquine to suppress *Plasmodium falciparum*.
Trans. Roy. Soc. Med. Hyg. 56, 252.
52. YOUNG (M.D.), CONTACOS (P.G.), STITCHER (J.E.) et MILLAR (J.W.) — 1963
Drug resistance in *Plasmodium falciparum* from Thailand.
Amer. J. Trop. Med. Hyg., 12, 305.