

## SENSIBILITE IN VITRO DE 85 ISOLATS DE PLASMODIUM FALCIPARUM DANS LA REGION DE FATICK, SENEGAL

B. PRADINES, C. ROGIER, T. FUSAI, A. TALL, J-F. <sup>est</sup>TRAPE, J-C. DOURY

**RÉSUMÉ** - L'émergence de la chloroquino-résistance de *Plasmodium falciparum* puis son extension à d'autres antimalariques ont été observées en Afrique. Cependant, nous ne disposons pour le Sénégal que de résultats fragmentaires. A la veille de la mise sur le marché de l'association chloroquine-proguanil, peu d'études sur la sensibilité d'isolats vis-à-vis de ces deux molécules ont été réalisées. La sensibilité *in vitro* de 85 isolats de *Plasmodium falciparum* prélevés dans la région de Fatick au Sénégal, entre le 24 octobre et le 2 décembre 1995, a été étudiée vis-à-vis de cinq antimalariques classiques, la chloroquine, le cycloguanil, la quinine, la méfloquine et l'halofantrine en utilisant le semi-microtest isotopique. Vingt neuf pour cent des souches étaient résistantes à la chloroquine (CI<sub>50</sub> > 100 nM), 22% au cycloguanil (CI<sub>50</sub> > 500 nM), 1% à la quinine (CI<sub>50</sub> > 500 nM), 22% à la méfloquine (CI<sub>50</sub> > 20 nM) et 8% à l'halofantrine (CI<sub>50</sub> > 5 nM). Cinq pour cent des souches présentaient à la fois une résistance à la chloroquine et au cycloguanil. Une corrélation positive a été observée entre les activités de la quinine et de l'halofantrine, et celles de la méfloquine et de l'halofantrine. Ces corrélations indiquent une résistance croisée ou une diminution de la sensibilité, entre ces antimalariques de structures chimiques relativement proches possédant tous une fonction méthanolique.

**MOTS-CLÉS**- Paludisme - *Plasmodium falciparum* - Chimiosensibilité - Sénégal - Afrique de l'ouest.

L'émergence de la chloroquino-résistance de *Plasmodium falciparum* en Asie du sud-est, en Amérique latine et en Afrique puis son extension à d'autres antimalariques est un handicap majeur dans le traitement et le contrôle du paludisme. Des échecs prophylactiques à la chloroquine (1), à l'association chloroquine-cycloguanil (2), à la méfloquine (3, 4), et des échecs cliniques

- Travail de l'Unité de Parasitologie (B. P., Docteur en Pharmacie du SSA ; T. F., Docteur en Médecine du SSA ; J-C. D., Professeur agrégé du SSA, Chef de Service) de l'Institut de Médecine tropicale du Service de Santé des Armées, Marseille, France, du Service d'Epidémiologie de l'Institut Pasteur. (C. R. Docteur en Médecine du SSA ; A. T., Médecin Assistant Epidémiologiste) Dakar, Sénégal, et du Laboratoire de Paludologie de l'ORSTOM, (J-F. T., Docteur en Médecine, Docteur ès Science) Dakar, Sénégal.

- Correspondance : B. PRADINES, Unité de Parasitologie, IMTSSA, Le Pharo, 13998 Marseille Armées, France.

- Article reçu le 22/01/96, définitivement accepté le 28/05/96.

### IN VITRO SUSCEPTIBILITY OF 85 PLASMODIUM FALCIPARUM ISOLATES IN THE FATICK REGION OF SENEGAL

**ABSTRACT** - Increasing resistance of *Plasmodium falciparum* to chloroquine and other antimalarials has been reported in Africa. Only fragmentary data are available for Senegal. Although combined chloroquine-proguanil is soon scheduled for released on the market, few studies have been published concerning the susceptibility of isolates to either drug. The *in vitro* susceptibility of 85 *Plasmodium falciparum* isolates obtained between October 24 and December 2, 1995 from malaria-infected patients living in the Fatick Region of Senegal to five classical antimalarial drugs (chloroquine, cycloguanil, quinine, mefloquine, and halofantrine) was evaluated using an isotopic, semi-microtest. Twenty-nine percent of isolates were resistant to chloroquine (IC<sub>50</sub> > 100 nM), 22% to cycloguanil (IC<sub>50</sub> > 500 nM), 1% to quinine (IC<sub>50</sub> > 500 nM), 22% to mefloquine (IC<sub>50</sub> > 20 nM), and 8% to halofantrine (IC<sub>50</sub> > 5 nM). Five percent of isolates were resistant to both chloroquine and cycloguanil. Positive correlation was observed between quinine and halofantrine activity and between mefloquin and halofantrine activity. These findings suggest cross resistance or reduced susceptibility between these antimalarial agents which all exhibit a methanolic function.

**KEY WORDS** - Malaria - *Plasmodium falciparum* - Chemosusceptibility - Senegal - West Africa.

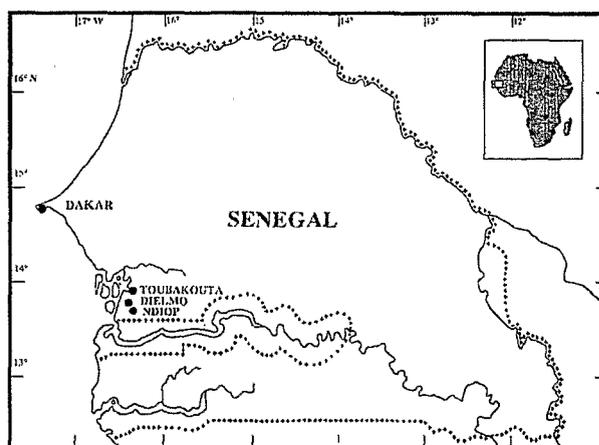


Figure 1 - Répartition géographique des 3 villages sénégalais d'où sont issus les isolats de *Plasmodium falciparum*.



à l'halofantrine (5, 6) et à la quinine (7) ont été montrés en Afrique. Cependant, la distribution géographique et les niveaux de résistance ne sont pas homogènes. Nous ne disposons pour le Sénégal que de résultats fragmentaires. Cette étude a pour but de déterminer l'activité *in vitro* de cinq antimalariques classiques (chloroquine, cycloguanil, quinine, méfloquine et halofantrine) sur 85 isolats provenant de la région de Fatick (Sénégal) et de rechercher les éventuelles résistances croisées.

## MATERIELS ET METHODES

L'étude a été menée du 24 octobre au 02 décembre 1995 dans le poste de santé de Toubakouta et dans les villages de Dielmo et de Ndiop situés dans la région de Fatick (département de Foundiougne, arrondissement de Toubakouta), une zone de savane de type soudanienne à 280 kilomètres de Dakar, au sud-est du Sénégal (Fig. 1). Le poste de santé de Toubakouta draine les malades de 46 villages de la zone ce qui représente 17 862 habitants au recensement de 1988. Dielmo, 250 habitants, est situé à 15 kilomètres au sud de Toubakouta et Ndiop, 300 habitants, est à 5 kilomètres au sud de Dielmo. En raison des gîtes larvaires offerts par les rives marécageuses d'une rivière permanente, la transmission est pérenne et le paludisme est holo-endémique à Dielmo. A Ndiop et dans la plupart des villages de la zone, la transmission est strictement saisonnière, de juillet à novembre pendant la saison des pluies, et le paludisme est méso-endémique.

Les malades de Toubakouta ont été dépistés parmi les patients qui se présentaient volontairement au dispensaire avec une hyperthermie ou une histoire de fièvre au cours des 48 heures précédentes (dépistage passif). Les malades de Dielmo et de Ndiop ont été dépistés par la recherche active, quotidienne et domiciliaire des cas de paludisme, dans le cadre d'une étude longitudinale de l'acquisition de la prémunition menée par l'Institut Pasteur de Dakar et l'ORSTOM (8, 9). Le consentement oral, libre et informé des malades ou de leurs parents a été obtenu avant tout prélèvement de sang. Après chaque prélèvement, les malades ont été traités selon les protocoles thérapeutiques classiques.

### Prélèvements.

Une goutte épaisse a été colorée au Giemsa sans deshé-moglobinisation et lue immédiatement pour estimer la parasitémie. Pour être inclus dans l'étude, les malades devaient avoir une densité parasitaire supérieure ou égale à 2 500 trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* par microlitre de sang à Toubakouta et à Ndiop (transmission saisonnière) et supérieure ou égale à 15 000 trophozoïtes par microlitre à Dielmo (transmission permanente). La densité parasitaire a été évaluée par rapport aux leucocytes estimés à 8.000 par microlitre. Un échantillon de 5 à 10 ml de sang, en fonction de l'âge du malade, a été prélevé avant tout traitement sur tube Vacutainer® ACD (Becton Dickinson). Les prélèvements ont été conservés à +4°C, transportés par voie routière trois fois par semaine jusqu'à Dakar, puis expédiés par avion à Marseille. Entre le prélèvement et l'arrivée à Marseille, il s'est écoulé moins de 84 heures. A leur arrivée au

laboratoire, les échantillons sanguins ont été examinés macroscopiquement pour en déterminer l'aspect (coagulation, hémolyse) et microscopiquement sur frottis mince pour déterminer la parasitémie et l'aspect des parasites. Seuls les sangs ayant plus de 0,04 % de parasites viables ont été testés (parasitémies comprises entre 0,06 % et 8,8 % hématies parasitées pour 100 hématies).

### \* Test *in vitro*

Le diphosphate de chloroquine et le chlorhydrate de quinine provenaient de chez Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, États-Unis). Le chlorhydrate de méfloquine (Hoffman-La Roche, Bâle, Suisse), le chlorhydrate d'halofantrine (Smith Kline Beecham, Paris, France) et le cycloguanil (Imperial Chemical Industries, Cheshire, Royaume-Uni) ont été gracieusement fournis par les laboratoires. Les solutions mères de diphosphate de chloroquine et de cycloguanil ont été préparées en eau distillée. Les chlorhydrates de quinine, de méfloquine et d'halofantrine ont été dissous dans du méthanol. Les dilutions filles des différents antimalariques ont été effectuées en eau distillée (concentrations finales comprises entre 25-3200 nM pour la chloroquine, 50-3200 nM pour la quinine, 2,5-400 nM pour la méfloquine, 0,25-32 nM pour l'halofantrine et 10-20000 nM pour le cycloguanil) et ont été distribuées en triplets dans des plaques 24 puits (Nunc, réf. 13124) puis séchées à température ambiante. Chaque nouveau lot de plaque a été testé sur deux clones de référence : le clone chloroquino-sensible D6 (Sierra Leone) et le clone chloroquino-résistant W2 (Indochine).

Les hématies ont été mises en suspension dans du milieu RPMI 1640 pour les tests de chimiosensibilité à la chloroquine, quinine, méfloquine et halofantrine et en RPMI appauvri en folates et en acide p-aminobenzoïque pour les tests au cycloguanil (10). Le test de chimiosensibilité utilisé a été celui décrit par Le Bras et Deloron (11). Les résultats de croissance plasmodiale en fonction de la concentration d'antimalarique déterminent une fonction sigmoïdale et ont été interprétés par analyse en régression linéaire. La Concentration Inhibitrice 50 (CI<sub>50</sub>) est définie comme la concentration d'antimalarique permettant une diminution de 50 % de l'incorporation d'hypoxanthine tritiée des puits témoins sans antimalarique. Les CI<sub>50</sub> correspondant aux seuils de résistance *in vitro* ont été estimées à CI<sub>50</sub> > 100 nM pour la chloroquine, à CI<sub>50</sub> > 500 nM pour la quinine, à CI<sub>50</sub> > 20 nM pour la méfloquine, à CI<sub>50</sub> > 5 nM pour l'halofantrine et à CI<sub>50</sub> > 500 nM pour le cycloguanil (12).

## RESULTATS

Quatre vingt cinq souches ont été reçues pendant la période de l'étude. Le tableau I indique pour chaque antimalarique le nombre de résultats interprétables. Les CI<sub>50</sub> observées sont indiquées dans le tableau II et la figure 2. 48 (71 % des souches exploitables) ont satisfait à notre critère de souches chloroquino-sensibles (CI<sub>50</sub> < 100 nM) et 20 (29 % des souches exploitables) à celui de souches chloroquino-résistantes. Une de ces souches présentait une chloroquino-résistance particulièrement élevée avec une CI<sub>50</sub> de 591 nM. 32 souches (78 %) étaient

Tableau I - Etude de 85 isolats sénégalais de *Plasmodium falciparum* testés vis-à-vis de 5 antipaludiques. : nombre de résultats interprétables.

	Chloroquine	Quinine	Méfloquine	Halofantrine	Cycloguanil
Tests non effectués	3	5	8	14	21
Résultats non interprétables (pour incorporation insuffisante)	14	13	12	11	23
Résultats interprétables	68	67	65	60	41

Tableau II - Etude de chimiosensibilité observée sur 85 isolats sénégalais de *Plasmodium falciparum* vis-à-vis de 5 antipaludiques testés.

Antipaludiques (nombre d'isolats testés)		Sensible	Résistant	Haute résistance
Chloroquine (n = 68)	Seuils	< 100 nM	100-500 nM	> 500 nM
	n	48	19	1
	%	71	28	1
Quinine (n = 67)	Seuils	< 500 nM	> 500 nM	
	n	66	1	
	%	99	1	
Méfloquine (n = 65)	Seuils	< 20 nM	> 20 nM	
	n	51	14	
	%	78	22	
Halofantrine (n = 60)	Seuils	< 5 nM	> 5 nM	
	n	55	5	
	%	92	8	
Cycloguanil (n = 41)	Seuils	< 500 nM	> 500 nM	
	n	32	9	
	%	78	22	

sensibles au cycloguanil et 9 souches (22 %) résistantes ( $CI_{50} > 500$  nM). Deux souches étaient à la fois résistantes à la chloroquine et au cycloguanil. 66 souches (99 %) étaient sensibles à la quinine et une souche (1 %) résistante ( $CI_{50} > 500$  nM). 51 souches (78 %) étaient sensibles à la méfloquine et 14 souches (22 %) résistantes ( $CI_{50} > 20$  nM). 55 souches (92 %) étaient sensibles à l'halofantrine et 5 souches (8 %) résistantes ( $CI_{50} > 5$  nM). Nous avons observé une corrélation significative entre les valeurs des  $CI_{50}$  des antimalariques suivants : méfloquine-halofantrine et quinine-halofantrine (Tableau III). La corrélation entre les réponses à la quinine et celles à la méfloquine était non significative (limite de signification).

## DISCUSSION

L'émergence de la chloroquino-résistance en Afrique a été rapportée pour la première fois au Kenya, à la fin des années 1970, approximativement 20 ans après l'apparition de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine en Asie du sud-est et en Amérique du sud (13). Inexorablement, depuis une dizaine d'années, année après année, elle atteint de nouveaux territoires en Afrique. 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 chloroquino-résistance ne sont pas homogènes (1). Plusieurs études montrent sa stabilisation, depuis 1987, en Afrique centrale et en Afrique de l'ouest (14, 15, 16, 17). Le taux que

nous avons observé (29 %) est sensiblement comparable à ceux publiés pour cette région par d'autres auteurs. Dès 1988, des cas de résistance *in vivo* et *in vitro* ont été rapportés dans une banlieue de Dakar (18, 19). Depuis 1992, Sokhna et Trape ont constaté que sa prévalence *in vivo* variait de 20 à 60 % selon les régions du Sénégal (communication personnelle).

Les antifolates (proguanil, pyriméthamine) sont utilisés depuis plus de 40 ans. Depuis le développement de la chloroquino-résistance, ils connaissent un regain d'intérêt en prophylaxie, en particulier le proguanil, qui est surtout utilisé en association à la chloroquine (20). Dans une région à forte prévalence de chloroquino-résistance, une étude a montré une bonne efficacité de la prophylaxie avec 300 mg de chloroquine par semaine et 200 mg de proguanil par jour (21). Classiquement, les recommandations sanitaires françaises suggèrent l'utilisation en prophylaxie de l'association chloroquine (100 mg/24 heures)-proguanil (200 mg/24 heures) (22). Le proguanil est actif sous son métabolite, le cycloguanil, qui inhibe les formes hépatiques et intra-érythrocytaires. Certains auteurs classent les réponses des souches au cycloguanil en trois groupes : sensibles ( $CI_{50} < 50$  nM), intermédiaires ( $50$  nM  $< CI_{50} < 500$  nM) et résistantes ( $CI_{50} > 500$  nM) (12). Les isolats intermédiaires pourraient correspondre à des doubles populations de parasites sensibles et résistants. Dans ces conditions, nous avons observé 61 % de souches sensibles, 17 % de souches intermédiaires et 22 % de souches résistantes. Des résultats comparables sur des isolats de voyageurs présentant

Tableau III - Corrélation entre les valeurs des  $CI_{50}$  *in vitro* des différents antimalariques testés.

Antipaludiques		Degré de liberté	Coefficient de corrélation	Significativité
Chloroquine	Quinine	59	0,201	Non significatif
Chloroquine	Cycloguanil	38	0,098	Non significatif
Chloroquine	Méfloquine	59	0,200	Non significatif
Chloroquine	Halofantrine	53	0,193	Non significatif
Quinine	Méfloquine	61	0,216	$p < 0,10$
Quinine	Halofantrine	56	0,297	$p < 0,05$
Quinine	Cycloguanil	36	0,053	Non significatif
Méfloquine	Halofantrine	56	0,791	$p < 0,001$
Méfloquine	Cycloguanil	36	0,148	Non significatif
Halofantrine	Cycloguanil	34	0,063	Non significatif

un accès palustre après leur retour d'Afrique centrale où d'Afrique de l'ouest ont été observés (71 % de souches de souches sensibles, 10 % de souches intermédiaires et 19 % de souches résistantes) (12). Deux souches soit 5 % présentaient une résistance à ces deux antimalariques. Des taux de résistance beaucoup plus élevés, ont été observés chez des voyageurs ayant suivi une prophylaxie par l'association chloroquine-proguanil (23), en raison de la sélection de souches résistantes.

Une diminution de l'activité de la quinine a été observée en Afrique centrale (24) ainsi qu'une résistance

à la quinine de type RI en 1993 (25) puis de type III en 1994 en Afrique de l'est (7). La différence observée, au Cameroun (26) et au Sénégal (27), entre le niveau de résistance assez faible à la chloroquine et la résistance relativement importante à la quinine et à la méfloquine, fait penser que la résistance à la quinine pourrait être antérieure ou simultanée à la chloroquine-résistance. Certains auteurs définissent un seuil de résistance à la quinine plus faible que le seuil classiquement défini ( $CI_{50} > 300$  nM (26)). Si nous retenons ce chiffre, nous observons 13 % de souches résistantes contre 1 % si le seuil de résistance retenu est supérieur à 500 nM. Quel que soit la  $CI_{50}$  retenue, ces taux de résistance à la quinine qui reste efficace en thérapeutique, ne diffèrent pas des données établies antérieurement en Afrique de l'ouest et en Afrique centrale (15, 24).

En Afrique de l'ouest, la résistance à la méfloquine est documentée par des échecs de prophylaxie chez des sujets non immuns (3, 4) et par des résistances ou des sensibilités diminuées *in vitro* (28, 29). Le taux de résistance à la méfloquine que nous avons observé (22 %) est comparable à ceux rapportés au Sénégal (19 % et 30 %) (19, J. Le Bras : communication personnelle). La méfloquine possède des similarités structurales avec les antimalariques de type quinoléine (quinine et chloroquine) et l'halofantrine. Comme dans d'autres études (24), nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre les  $CI_{50}$  de la chloroquine et de la méfloquine. Certains auteurs ont montré une corrélation négative des  $CI_{50}$  de ces deux antimalariques en Afrique de l'ouest (30). Nous n'observons pas de corrélation significative entre les  $CI_{50}$  de la méfloquine et de la quinine (limite de signification). Une corrélation positive entre les activités de la quinine et celles de la méfloquine a été observée au Cameroun (24) où l'utilisation de la quinine était largement répandue, et cela, même avant la diffusion de la méfloquine. L'utilisation non contrôlée de la quinine pourrait entraîner une baisse de sensibilité vis-à-vis de cette molécule, induire une augmentation des  $CI_{50}$  d'autres molécules de structures chimiques relativement proches et compromettre ainsi leur efficacité.

Des diminutions de sensibilité et des résistances de type RI à l'halofantrine ont été observées en Afrique de l'ouest dès 1988 (5, 6). La prévalence de 8 % de souches résistantes à l'halofantrine, que nous avons observée, est comparable à celle enregistrée en 1993 chez des voyageurs (23). La corrélation, que nous observons entre les  $CI_{50}$  de la méfloquine et de l'halofantrine, a été maintes fois rapportée (31, 32). Cependant, en clinique, l'halofantrine semble être active sur les souches résistantes à la méfloquine (33). Nous avons retrouvé une corrélation positive quinine-halofantrine comme dans d'autres études sur des souches de laboratoire (34). La résistance croisée ou tout au moins la diminution de sensibilité croisée entre différents antimalariques possédant une fonction méthanolique (halofantrine, quinine), suggère l'importance de cette fonction chimique dans l'activité antipaludique ou dans le phénomène de résistance de ces antimalariques.

Plusieurs résultats rapportés dans ce travail sont classiques en particulier la fréquence de la résistance à la chloroquine et à la méfloquine en Afrique de l'ouest ainsi que les corrélations positives entre les  $CI_{50}$  de la quinine et de l'halofantrine, de la quinine et de la méfloquine et celles de la méfloquine et de l'halofantrine. Par

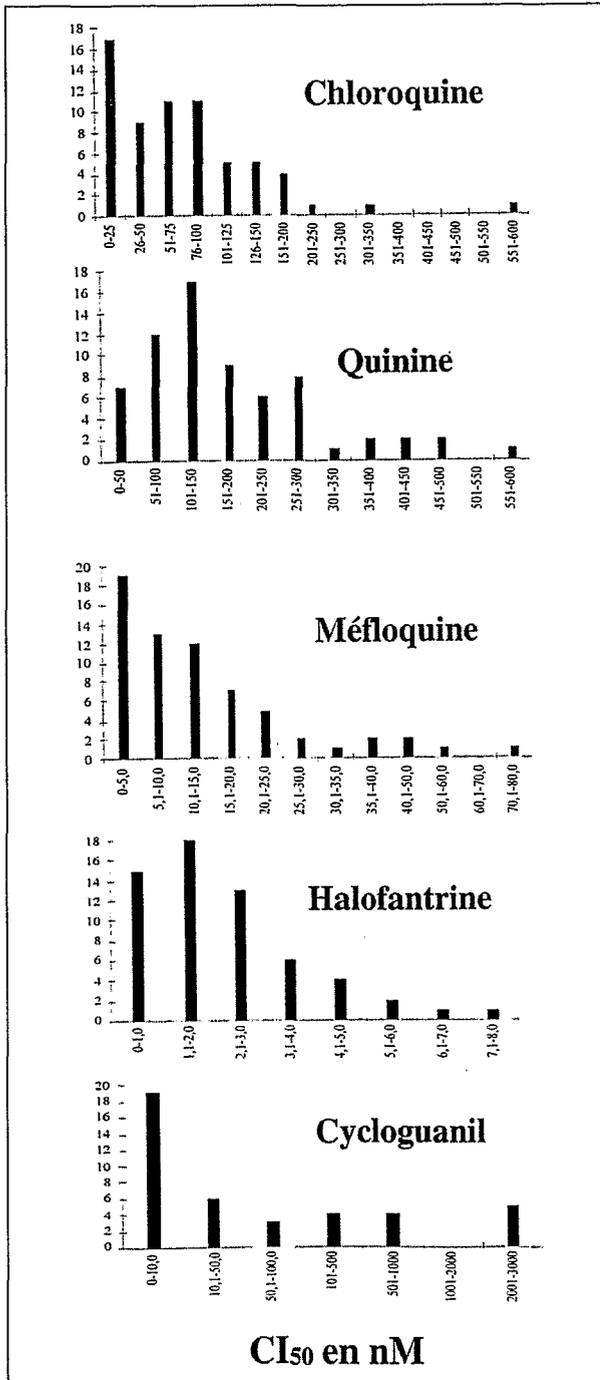


Figure 2 - Répartition des  $CI_{50}$  observées pour des isolats sénégalais de *Plasmodium falciparum* vis-à-vis de la chloroquine ( $n=65$ ), la quinine ( $n=67$ ), la méfloquine ( $n=65$ ), l'halofantrine ( $n=60$ ) et le cycloguanil ( $n=41$ ).

contre, le taux de prévalence élevé de la résistance au cycloguanil (22 %) et de de la résistance à l'halofantrine (8 %) ne paraissent pas avoir été décrits antérieurement dans cette région.

L'activité thérapeutique des antimalariques dans les populations autochtones ne peut être directement extrapolée des résultats *in vitro* compte tenu des phénomènes immunitaires surajoutés. Néanmoins, ces résultats incitent à poursuivre la surveillance de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques dans les pays d'endémie. Par ailleurs, nous devons envisager, outre la possibilité d'échecs thérapeutiques, la définition de nouvelles stratégies prophylactiques.

Ce travail a bénéficié de subventions du Ministère de la Coopération et du Développement et de la Direction Centrale du Service de Santé des Armées.

Remerciements - A Mesdemoiselles F. Ndiaye et L.V. Faye, aux Docteurs F. Diene-Sarr et A.B. Ly, à Messieurs A. Badiane, C. Bouganali, J. Faye, M. Gning, E.H. Mbengue, O. Sarr et B. Thiam pour leur excellente assistance technique, ainsi qu'à Monsieur Y. Sonko, infirmier du poste de santé de Toubakouta, pour son assistance et sa disponibilité ; au Docteur D. Fatome sans lequel ce travail n'aurait pu être effectué et à Messieurs R. Ges, D. Ramarlah, Y. Trullemans et D. Ragot pour leur disponibilité et leur assistance technique.

## REFERENCES

- 1 - WERNSDORFER W.H. - The development and spread of drug-resistant malaria. *Parasitol. Today* 1991 ; 7 : 297-303.
- 2 - BARNES A.J., ONG E.L., DUNBAR E.M. et Coll. - Failure of chloroquine and proguanil prophylaxis in travellers to Kenya. *Lancet* 1991 ; 338 : 1338-1339.
- 3 - RINGWALD P., BARTCZAK S., LE BRAS J. et Coll. - Failure of anti-malarial prophylaxis with mefloquine in Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1990 ; 84 : 348-349.
- 4 - GAY F., BINET M.H., BUSTOS M.D. et Coll. - Mefloquine failure in child contracting falciparum malaria in West Africa. *Lancet* 1990 ; 335 : 120-121.
- 5 - RINGWALD P., LE BRAS J., VOYER C., COULAUD J-P. - Reduced *in vitro* susceptibility to halofantrine of *Plasmodium falciparum* in West Africa. *Lancet* 1990 ; 335 : 421-422.
- 6 - BASCO L.K., LE BRAS J., GILLOTIN C. et Coll. - Type RI resistance to halofantrine in West Africa. *Trop. Med. Parasitol.* 1991 ; 42 : 413-414.
- 7 - JELINEK T., SCHELBERT P., LOSCHER T., EICHENLAUB D. - Quinine-resistant falciparum malaria acquired in East Africa. *Trop. Med. Parasitol.* 1995 ; 46 : 38-40.
- 8 - TRAPE J-F., ROGIER C., KONATE L. et Coll. - The Dielmo project : a longitudinal study of natural malaria infection and the mechanisms of protective immunity in a community living in a holoendemic area of Senegal. *Am. J. Trop. Med Hyg.* 1994 ; 51 : 123-137.
- 9 - ROGIER C., TRAPE J-F. - Etude de l'acquisition de la préimmunité en zones d'holo et mésoendémie palustre à Dielmo et à Ndiop (Sénégal). Résultats préliminaires, 1990-1994. *Med. Trop.* 1995 ; 55 SUP : 71-76.
- 10 - PAYNE D., WERNSDORFER W.H. - Development of a blood culture medium and a standard *in vitro* microtest for field-testing the response of *Plasmodium falciparum* to antifolate antimalarials. *Bull. WHO* 1989 ; 67 : 59-64.
- 11 - LE BRAS J., DELORON P. - *In vitro* study of drug sensitivity of *Plasmodium falciparum* : evaluation of a new semi-microtest. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1983 ; 32 : 447-451.
- 12 - BASCO L.K., RAMILIARISOA O., LE BRAS J. - *In vitro* activity of pyrimethamine, cycloguanil, and other antimalarial drugs against African isolates and clones of *Plasmodium falciparum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994 ; 50 : 193-199.
- 13 - WERNSDORFER W. H., PAYNE D. - The dynamics of drug resistance in *Plasmodium falciparum*. *Pharmacol. Ther.* 1991 ; 50 : 95-121.
- 14 - BRASSEUR P., KOUAMOOU J., MOYOU-SOMO R., DRUILHE P. - Multi-drug resistant falciparum malaria in Cameroon in 1987-1988. I. Stable figures of prevalence of chloroquine and quinine-resistant isolates in the original foci. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992 ; 46 : 1-7.
- 15 - LOUIS J-P., LOUIS F.J., TREBUCQ A. et Coll. - Chemoresistance of *Plasmodium falciparum* in Central Africa. *Lancet* 1992 ; 340 : 610-611.
- 16 - GUERET D., MIGOT F., RINGWALD P. et Coll. - Stabilité de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine entre 1987 et 1989 à Mounana, Gabon. *Bull. WHO* 1992 ; 70 : 621-624.
- 17 - BASCO L.K., RINGWALD P., SIMON F. et Coll. - Evolution of chloroquine resistance in Central and West Africa. *Trop. Med. Parasitol.* 1993 ; 44 : 111-112.
- 18 - TRAPE J-F., LEGROS F., NDIAYE P. et Coll. - Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1989 ; 83 : 761.
- 19 - HATIN I., TRAPE J-F., LEGROS F. et Coll. - Susceptibility of *Plasmodium falciparum* strains to mefloquine in an urban area in Senegal. *Bull. WHO* 1992 ; 70 : 363-367.
- 20 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. - Vaccination certificate requirements and health advice for international travel. WHO, Geneva, 1993.
- 21 - GOZAL D., HENGY C., FADAT G. - Prolonged malaria-prophylaxis with chloroquine and proguanil (chloroguanide) in a non-immune resident population of an endemic area with a high prevalence of chloroquine resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991 ; 35 : 373-376.
- 22 - ANONYME. - Actualisation des recommandations sanitaires pour les voyageurs. *BEH* 1995 ; 18 : 77-81.
- 23 - THOR R., BASCO L.K., DOURY J-C., LE BRAS J. - Chimiosensibilité du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* en France en 1993. *Med. Mal. Infect.* 1994 ; 24 : 1195-1197.
- 24 - BRASSEUR P., KOUAMOOU J., MOYOU-SOMO R., DRUILHE P. - Multi-drug resistant falciparum malaria in Cameroon in 1987-1988 II. Mefloquine resistance confirmed *in vivo* and *in vitro* and its correlation with quinine resistance. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992 ; 46 : 8-14.
- 25 - MOLINIER S., IMBERT P., VERROT D. et Coll. - Paludisme à *Plasmodium falciparum* : résistance de type R1 à la quinine en Afrique de l'Est. *Presse Med.* 1994 ; 23 : 1494.
- 26 - BRASSEUR P., KOUAMOOU J., BRANDICOURT O. et Coll. - Patterns of *in vitro* resistance to chloroquine, quinine, and mefloquine of *Plasmodium falciparum* in Cameroon, 1985-1986. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1988 ; 39 : 166-172.
- 27 - BRANDICOURT O., DRUILHE P., DIOUF F. et Coll. - Decreased sensitivity to chloroquine and quinine of some *Plasmodium falciparum* strains from Senegal in September 1984. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1986 ; 35 : 717-721.
- 28 - MOCKENHAUPT F.P. - Mefloquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Parasitol. Today* 1995 ; 11 : 248-253.
- 29 - RINGWALD P., RABENJARSAN E., DOURY J-C., LE BRAS J. - Chimiosensibilité du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* en France en 1990. *BEH* 1991 ; 18 : 76-77.
- 30 - ODUOLA A.M.J., MILHOUS W.K., SALAKO L.A. et Coll. - Reduced *in vitro* susceptibility to mefloquine in West African isolates of *Plasmodium falciparum*. *Lancet* 1987 ; ii : 1304-1305.
- 31 - BASCO L.K., LE BRAS J. - *In vitro* activity of artemisinin derivatives against african isolates and clones of *Plasmodium falciparum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1993 ; 49 : 301-307.
- 32 - BASCO L.K., LE BRAS J. - *In vitro* activity of halofantrine and its relationship to other standard antimalarial drugs against African isolates and clones of *Plasmodium falciparum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992 ; 47 : 521-527.
- 33 - SHANKS G.D., WATT G., EDSTEIN M.D. et Coll. - Halofantrine for the treatment of mefloquine chemoprophylaxis failure in *Plasmodium falciparum* infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1991 ; 45 : 488-491.
- 34 - NATEGHPUR M., WARD S.A., HOWELLS R.E. - Development of halofantrine resistance and determination of cross-resistance patterns in *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993 ; 37 : 2337-2343.

# MÉDECINE TROPICALE

REVUE FRANÇAISE DE PATHOLOGIE ET DE SANTÉ PUBLIQUE TROPICALES

Institut de Médecine Tropicale  
du Service de Santé des Armées  
Le Pharo - Marseille



Année 1996  
Volume 56  
Numéro 2

## MAGAZINE

*Initiative* - Création d'un atlas du risque paludique en Afrique. - *Actualités tropicales* - *Avancée* - Que sait-on de la séroprévalence de l'hépatite virale C en Afrique ? - *Image* - ...de Iarbish. - *Focus* - Colombie 1996 : situation sociale et sanitaire. - *Destination Tropiques* - Le jet lag ou syndrome de désynchronisation. - *Memento-Trop* - Comment aborder un abdomen aigu chirurgical en Afrique ?

## EDITORIAUX

Violence et santé publique par F. BASSANI, C.J. ROMER.  
La transfusion sanguine en France et ailleurs par Ph. DE MICCO.

## ARTICLES ORIGINAUX

Sensibilité *in vitro* de 85 isolats de *Plasmodium falciparum* dans la région de Fatick, Sénégal par B. PRADINES, C. ROGIER, T. FUSAI, A. TALL, J-F. TRAPE, J-C. DOURY.  
Hypersensibilité retardée chez l'homme après rappel de vaccination contre le charbon par E. SHLYAKHOV, E. RUBINSTEIN.  
Difficultés de l'évaluation de la qualité des soins dans un contexte d'hôpital africain : l'expérience du Service de Gynécologie Obstétrique du Centre Hospitalier National de Ouagadougou, Burkina Faso par J. TESTA, Y.Z. ZANRE, B. KONE, J. LANKOUANDE, B. SONDO.  
Dépistage de la tuberculose chez les sujets-contacts en 1993 et 1994 à Yaoundé, Cameroun par C. KUABAN, S. KOULLA-SHIRO, T. LEKAMA ASSIENE, P. HAGBE.  
Prise en charge thérapeutique des cancers du col utérin à Yaoundé, à propos d'une série de 111 malades par J. YOMI, G. MONKAM, D. TAGNI, A. DOH.

## COMMUNICATIONS

Intervalles inter-grossesses et naissance des enfants de faible poids au Bénin par L. FOURN, L. GOULET, L. SEGUIN.  
Intoxication par les insecticides organo-phosphorés. A propos d'un cas lié au carbamate par TRAN HUU NHON.  
Choriocarcinome après un accouchement normal. A propos d'un cas observé à Brazzaville par L. H. ILOKI, M.V. GBALA SAPOULOU, I. KOCKO.

## REVUES GÉNÉRALES

Actualisation des connaissances sur le BCG. Indications en Europe et dans les pays en développement par N. GUERIN, D. LEVY, BRUHL.  
L'hydatidose en Afrique en 1996 : aspects épidémiologiques par M. DEVELOUX.

## SUR PLACE

Le paludisme dans le département français de la Guyane : entre tradition et modernité par P. COCHET, X. DEPARIS, M. MORILLON, F.J. LOUIS.  
Le paludisme en Afrique du Sud : passé, présent et perspectives par B.L. SHARP, D. LE SUEUR.  
Les paludismes au Viêt-nam en 1996 : brève synthèse des connaissances épidémiologiques par M. MORILLON, D. BAUDON, BUI DAI.

## LETTRES

Choc septique à *Escherichia coli* révélateur d'une angiocholite à *Clonorchis sinensis* (douve de Chine) par Y. POINSIGNON, N. MOUNIER, S. FRITSCH, C. SARFATI, D. FARGE-BANCEL.  
Epidémie de méningite à méningocoque en Afrique en 1996 : données actuelles par P. NICOLAS, J-P. CHIPPAUX, G. MARTET. - Les rectites caustiques après lavement : une cause africaine de rectorragies par D. ILBOUDO, S.S. TRAORE, A. BOUGOUMA, W. TRAORE. - Un cal providentiel ? par A. MOYIKOUA, ATIGHA, B. PENA-PITRA.

PM300

ISSN = 0025-682X