

Le nouveau test de chimiosensibilité *in vivo* pour le paludisme : test de l'efficacité thérapeutique

Basco, L¹, Same-Ekobo, A², Ringwald, P^{ascal}

¹Laboratoire de Recherche sur le Paludisme, Laboratoire Associé Francophone 302, Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale (OCEAC) – Institut de Recherche pour le Développement (IRD), B. P. 288, Yaoundé, Cameroun ;

²Laboratoire de Parasitologie, Jeune Equipe de Recherche 3001, Faculté de Médecine, Université de Yaoundé I, Yaoundé, Cameroun (Coordinateur du Programme National de Lutte contre le Paludisme du Cameroun)

La chimiorésistance du paludisme à *Plasmodium falciparum* est un des problèmes majeurs de santé publique en Afrique qui doit être pris en compte dans les programmes nationaux de lutte contre le paludisme. Dans l'un des composants essentiels des programmes de lutte contre le paludisme, à savoir la politique d'utilisation des médicaments antipaludiques, nous sommes amenés à définir quels sont les médicaments de base pour le traitement du paludisme et à établir une «hiérarchie» parmi ces médicaments (c'est-à-dire, définir les médicaments de première, deuxième et troisième intentions), en fonction des données épidémiologiques de la chimiorésistance et du contexte socio-économique du pays. Le premier élément pris en compte, l'épidémiologie de la chimiorésistance, sert de base pour proposer les médicaments appropriés. Le deuxième élément, la réalité socio-économique du pays, en revanche, va restreindre le choix des médicaments proposés par le premier élément. Concrètement, cela veut dire que les médicaments antipaludiques hautement efficaces contre les infections polychimiorésistantes mais onéreux — comme la méfloquine, l'halofantrine et les dérivés de l'artémisinine — seront exclus de l'usage courant à l'échelle nationale dans les programmes de lutte contre le paludisme, tout au moins pour le traitement de l'accès simple, tant que les données de l'épidémiologie de la chimiorésistance ne le justifient pas en Afrique.

A l'heure actuelle, le Ministère de la Santé Publique du Cameroun préconise, pour le traitement du paludisme à l'accès simple dû à

P. falciparum, l'utilisation des médicaments antipaludiques présentés dans le tableau I. Ce schéma appliqué au Cameroun est également utilisé dans beaucoup d'autres pays en Afrique Centrale et en Afrique de l'Ouest, à l'exception de l'amodiaquine, qui est peu utilisée ailleurs en Afrique. La chloroquine est préconisée pour le traitement du paludisme dû à *P. ovale* ou à *P. malariae*. La quinine per os est le médicament de troisième intention pour l'accès simple dû à *P. falciparum* et pour le traitement du paludisme chez les femmes enceintes en zone de chloroquino-résistance. La quinine est également le médicament de choix pour le traitement par voie intraveineuse du paludisme grave ou du neuropaludisme.

Le schéma présenté dans le tableau I doit être évalué périodiquement en fonction de l'épidémiologie de la chimiorésistance. Pour ce faire, il est indispensable de mettre en place un système de surveillance de la chimiorésistance dans chaque pays. Le principe de la méthodologie de la surveillance de la chimiorésistance consiste à administrer le médicament de première intention ou de deuxième intention aux malades atteints de paludisme et à suivre leur évolution parasitologique et clinique durant une période donnée (généralement entre 7 et 28 jours). Quant à la mise en oeuvre de la surveillance, plusieurs méthodologies (tests *in vivo*) avec des résultats parfois non comparables co-existaient jusqu'il y a quelques années, ce qui a créé une confusion dans l'interprétation des données recueillies.

Pour mettre fin à la prolifération inutile des tests *in vivo*, l'OMS a mis au point un test de l'efficacité thérapeutique standard (test de 1994 modi-



Tableau 1
Médicaments antipaludiques de base et leur posologie en Afrique.

	Médicament ¹	Posologie
première intention	chloroquine	25 mg base/kg (sur 3 jours).
	amodiaquine	25 – 35 mg base/kg (sur 3 jours)
deuxième intention	sulfadoxine-pyriméthamine	1,25 mg pyriméthamine par kg, maximum de 3 comprimés (en dose unique)
troisième intention	quinine	25 mg base/kg/jour pendant 5 à 7 jours

¹L'amodiaquine est, avec la chloroquine, un médicament de première intention au Cameroun

fié en 1996) (OMS, 1996), adapté pour l'application sur le terrain caractérisé par une forte transmission, qui remplace les autres tests *in vivo*. Ce protocole standard se veut simple, pratique et réalisable avec un minimum de ressources et de formation des personnels. Il est particulièrement adapté pour la surveillance de l'efficacité des antipaludiques utilisés pour le traitement de l'accès simple. L'importance du nouveau test de l'efficacité thérapeutique est double. D'abord, il permet de surveiller la sensibilité des parasites aux médicaments, donc de décrire l'épidémiologie de la chimiorésistance et, ensuite, ses résultats permettent de guider la politique d'utilisation des antipaludiques, notamment de prendre la décision de, soit conserver l'usage de l'antipaludique, soit remplacer le médicament par un autre.

Notre équipe applique la nouvelle méthode depuis 1994. Dans la suite de ce rapport, nous présenterons les démarches essentielles de ce nouveau test de l'efficacité thérapeutique standard dans un but de diffuser les nouveautés du protocole et de standardiser la méthode dans toute l'Afrique. Nous signalerons également quelques modifications mineures que nous avons apportées au test de l'efficacité thérapeutique, suite à nos expériences personnelles. Ces modifications n'ont pas été introduites pour améliorer le test mais pour adapter le nouveau test dans le contexte du travail que nous avons rencontré au cours de nos expériences. Chaque équipe est appelée à appliquer le nouveau test en fonction des besoins

et de la réalité auxquels elle est confrontée, tout en suivant, autant que possible, le protocole défini. La méthodologie de ce test a été décrite en détail dans un document non publié de l'OMS et les lecteurs sont invités à le consulter avant de l'appliquer sur le terrain (OMS, 1996). Ni les autres tests *in vivo* ni leur interprétation (classification S - RI - RII - RIII) ne seront évoqués ici, car ils sont désormais considérés comme caduques.

Inclusion/exclusion des malades

Diagnostic microscopique et parasitémie

Le test de l'efficacité thérapeutique est effectué dans un dispensaire chez les malades atteints de l'accès simple dû à *P. falciparum*, à l'exclusion des autres espèces de *Plasmodium*. Il est indispensable d'établir le diagnostic du paludisme par l'examen microscopique des gouttes épaisses (ou éventuellement des frottis minces lorsqu'il y a un doute sur l'espèce de *Plasmodium* sur goutte épaisse). Le minimum et le maximum de densité parasitaire sont fixés, respectivement, à 2 000 et 100 000 parasites asexués/ μ l de sang par l'OMS. En pratique, nous incluons les malades avec «3 croix (+++)», défini comme la présence d'un à dix parasites asexués par champ du microscope, ce qui correspond à une parasitémie entre 5 000 et 250 000 parasites asexués/ μ l de sang. Pour éviter des risques d'aggravation, nous traitons les cas de «4 croix (++++)» par quinine.

Notre seuil de parasitémie est supérieur à celui préconisé par l'OMS, car nous pratiquons systématiquement en parallèle un test de chimiosensibilité *in vitro* qui nécessite une parasitémie $\geq 0,1$ %. Il est estimé que l'augmentation du seuil minimal, de 2 000 à 5 000 parasites asexués/ μ l, pour l'inclusion entraîne une diminution du nombre de malades, de l'ordre de 10 %. Pour cette raison, nous pensons que le seuil minimal de 2 000 parasites asexués/ μ l, préconisé par l'OMS, devrait être appliqué dans la grande majorité des études qui ne sont pas effectuées en parallèle avec des études *in vitro*.

Le critère de «3 croix» est pratique pour le tri rapide des malades au dispensaire. Cependant, il faut noter que le système du nombre de croix, ou la lecture semi-quantitative des gouttes épaisses, n'est pas standardisé. Cette méthode de lecture microscopique risque donc d'introduire un biais important lors d'une comparaison des résultats de différentes études de l'efficacité thérapeutique. Afin de standardiser le test de l'efficacité thérapeutique, il est indispensable de suivre les techniques de base pour la préparation et pour la lecture de gouttes épaisses, comme mises au point par l'OMS (OMS, 1982).

Fièvre

D'après l'OMS, le malade doit présenter le signe clinique essentiel, la fièvre, lors de sa consultation. Ce critère n'est pas toujours facile à remplir, car le malade aurait pu avoir de la fièvre la veille ou quelques jours avant la consultation. L'OMS défend sa position en s'appuyant sur le fait que la présence de fièvre est un critère objectif et quantifiable, donc comparable entre des différentes études et que l'évolution de la fièvre est un des critères permettant la classification de la réponse clinique.

Malgré la position officielle de l'OMS, nous considérons qu'une fièvre rapportée par le malade ou par le tuteur de l'enfant la veille de consultation est suffisamment fiable pour inclure le malade en question. En effet, les malades ont pu s'automédiquer avec des antipyrétiques ou des antipaludiques. De plus, au cours de l'évolution cyclique de la maladie les rémissions de la fièvre sont bien connues. De fait, notre modification

du critère permet d'augmenter considérablement le nombre de malades inclus dans l'étude de l'efficacité thérapeutique jusqu'à 40 % environ.

Age

L'OMS considère que le test de l'efficacité thérapeutique devrait être appliqué, en priorité, chez les jeunes enfants dans les régions de forte transmission. Il est bien connu que les premiers échecs prophylactiques ou thérapeutiques à un médicament antipaludique sont observés dans les populations non prémunies, soit les enfants de moins de 5 ans, soit les voyageurs ou les expatriés vivant en zone d'endémie. Il convient, dans un premier temps, d'étudier l'efficacité thérapeutique du médicament dans la population des jeunes enfants malades, âgés de moins de 5 ans, ce qui donnera les taux les plus élevés de résistance. En fonction du niveau de l'endémicité, une étude dans les autres groupes d'âge est possible et les résultats devront être analysés séparément, puis éventuellement comparés. D'après notre expérience au Cameroun, le pourcentage d'échecs diminue fortement chez les adultes par rapport aux jeunes enfants.

Quelques précisions sur les critères inclusion/exclusion

Outre les critères résumés dans le tableau II, la grossesse est un critère d'exclusion. La prise antérieure des médicaments antipaludiques par auto-médication n'est pas un critère d'exclusion, selon l'OMS, car la grande majorité des patients prennent des médicaments la veille ou plusieurs jours avant la consultation au dispensaire. Dans nos études, environ 75% des malades présentaient un test urinaire positif. Etant donné que nous pratiquons systématiquement un test *in vitro* et que la présence d'antipaludiques modifie les résultats des tests *in vitro*, nous avons été obligés d'exclure tous ces malades. Cette perte importante de malades justifiait pleinement l'inclusion de malades afébriles à l'inclusion pour nos études.

Echantillonnage

Un échantillon de 50 malades représentatifs, de préférence de la même tranche d'âge, qui remplissent les critères d'inclusion sera suffisant pour

Critères d'inclusion selon l'OMS (1996).

Parasites	<i>Plasmodium falciparum</i> exclusivement
Densité parasitaire	2 000 – 100 000 parasite asexués par µl de sang
Fièvre	37,5 °C mais < 39,5 °C lors de la consultation
Age	< 5 ans dans une zone de forte transmission
Signes cliniques	Absence de signes de paludisme grave et compliqué*
Etat nutritionnel	Absence de malnutrition sévère
Examen hématologique	Hémoglobine > 5,0 g/dl ou hématocrite > 15 %
Autres maladies	Absence de maladies fébriles autres que le paludisme
Consentement éclairé	Explication du protocole en termes simples et accord du malades ou le tuteur de l'enfant pour venir aux rendez-vous pour le suivi

* Voir la définition du paludisme grave et compliqué, selon Warrell et al. (1990), dans le document de l'OMS ou dans les travaux originaux.

l'analyse des données. Dans un dispensaire moyen situé dans une zone de forte transmission, la période de l'étude correspond à 3 – 4 semaines durant la saison des pluies, sans trop alourdir les charges de travail quotidien des personnels de santé. Dans le guide de l'OMS, le calcul de l'échantillon est basé sur une méthode statistique particulière. Cette méthode permet de conclure rapidement si la prévalence de la pharmacorésistance dépasse un niveau critique et par conséquent, permet de réduire le nombre de malades inclus (OMS, 1996).

Médicaments à étudier

En Afrique aujourd'hui, les seuls médicaments qui devraient faire l'objet du test de l'efficacité thérapeutique, au niveau du dispensaire, sont la chloroquine, l'amodiaquine et l'association sulfadoxine-pyriméthamine. Il est souhaitable de tester l'efficacité clinique de la chloroquine d'abord, car les données récentes et fiables sur l'épidémiologie de la chloroquino-résistance manquent dans beaucoup de zones d'endémie. Dans tous les cas, le médicament sous évaluation d'efficacité thérapeutique est administré par voie orale.

La posologie du médicament est celle qui est habituellement administrée (tableau I). Il n'existe pas de consensus sur la posologie de l'amodiaquine. Dans les pays anglophones, une dose totale de 25 mg base/kg répartie sur trois jours (10 - 10 - 5 mg base/kg) est souvent préconisée, tandis qu'une dose totale de 30 mg base/kg (10 - 10 - 10 mg base/kg), voire même 35 mg base/kg (10 + 5 - 10 - 10 mg base/kg), est souvent recommandée dans les pays francophones. Dans tous les schémas, la dose totale de l'amodiaquine est répartie sur trois jours. La sulfadoxine-pyriméthamine est toujours administrée en une dose unique. Il est important de retenir que la posologie (en base, et non pas en sel du médicament) se calcule sur la base du poids de chaque malade, et non pas sur la base du nombre de comprimés en fonction des tranches d'âge. Enfin, il faut s'assurer de la qualité des médicaments utilisés dans les études.

Traitement et suivi

Lorsque les critères d'inclusion sont remplis et le malade est consentant, le malade est inclus dans le protocole d'étude. Le médicament antipaludique qui est en évaluation et un antipy-

rétique en cas de fièvre (de préférence, le paracétamol) sont administrés sans délai sous surveillance. Il est préférable que le malade reste 30 minutes à 1 heure au sein du dispensaire avant de rentrer chez lui. Cette attente permet de contrôler un éventuel vomissement et un rejet du médicament. Si c'est le cas, la même dose est administrée de nouveau. Un deuxième vomissement peu après l'administration du médicament entraîne l'exclusion du malade du protocole d'étude. Il est conseillé de traiter le malade présentant des vomissements répétés par quinine parentérale.

Les malades qui sont inclus dans le protocole ne sont pas hospitalisés. Il est convoqué au dispensaire pour le suivi aux jours de rendez-vous fixés d'avance. Cette convocation est d'autant plus importante pour les médicaments dont le schéma thérapeutique nécessite plusieurs prises sur plusieurs jours (la chloroquine et l'amodiaquine), car la prise des médicaments se fait sous surveillance. Le malade est invité à se présenter au dispensaire même aux jours non prévus, notamment entre J3 et J7 et entre J7 et J14, lorsqu'il présente la fièvre à la maison ou lorsqu'il constate une aggravation des signes et des symptômes.

Des contrôles cliniques (mesure de la température corporelle, interrogation sur les symptômes, examen clinique) et parasitologiques (examen de goutte épaisse) sont effectués plusieurs fois jusqu'à J14. D'après l'OMS, outre J0 il faut un minimum de cinq suivis pour l'examen clinique et pour la prise de la température corporelle, à savoir, J1, J2, J3, J7 et J14 (J0 est le premier jour de la consultation). En ce qui concerne le contrôle parasitologique, l'OMS estime qu'il faut un minimum de 3 examens microscopiques de gouttes épaisses de contrôle à (J0), J3, J7 et J14 (et éventuellement à J1 et/ou J2 si le malade présente des signes d'aggravation ou une fièvre à J2). La goutte épaisse est pratiquée par une piqure du bout de doigt.

Outre ces examens de base, le protocole de l'OMS envisage la détermination de l'hématocrite ou du taux d'hémoglobine à J0 et, si le malade est anémié avant traitement (hématocrite < 25 % ou hémoglobine < 8 g/dl), à J14 également. Dans la pratique, la mesure de l'hémato-

crité ou de l'hémoglobine ne fait pas partie d'examen de routine réalisés dans la plupart des dispensaires.

Interprétation des résultats : classification des réponses cliniques

La réponse clinique de chaque malade est évaluée selon les définitions établies par l'OMS. La présence d'un des signes présentés ci-dessous permet de classer la réponse des malades selon trois groupes :

(1) échec thérapeutique précoce (ETP) :

- Signes de paludisme grave à J1, J2 ou J3 + goutte épaisse positive.
- Fièvre à J2 + parasitémie à J2 > parasitémie à J0.
- Fièvre à J3 + goutte épaisse positive.
- Parasitémie à J3 \geq 25 % de la parasitémie à J0.

(2) échec thérapeutique tardif (ETT) :

- Signes de paludisme grave + goutte épaisse positive entre J4 et J14.
- Fièvre + goutte épaisse positive entre J4 et J14.

(3) réponse clinique adéquate (RCA) :

- Goutte épaisse négative, avec ou sans fièvre, à J14, sans répondre aux critères d'ETP ou d'ETT.
- Apyrexie avec parasitémie, sans répondre aux critères d'ETP ou d'ETT.

La mesure de la température corporelle est un des paramètres essentiels dans l'interprétation des résultats. Il y a un désaccord parmi les personnels de santé même sur un geste aussi banal et routinier que la prise de la température. D'abord, sur la partie du corps où le thermomètre est appliqué. Les praticiens anglophones sont habitués à prendre la température axillaire, tandis que chez les francophones ce geste quotidien est pratiqué plus volontiers au niveau rectal. La température axillaire est environ 0,5 °C inférieure à celle mesurée au niveau rectal. Ensuite, le seuil de température. D'après l'OMS, la fièvre est définie comme une température axillaire \geq 37,5°C (soit \geq 38,0°C température rectale chez les francophones). Selon nos critères, un malade du protocole qui arrive avant 8 heures du matin au dispensaire

pour l'examen de contrôle et qui a une température rectale de $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ est considéré comme fébrile.

La notion d'une «guérison» a été écartée de cette nouvelle classification de l'OMS. Il est à noter qu'un malade avec une goutte épaisse positive, mais sans fièvre, à J14 est considéré comme une RCA. Pour des raisons déontologiques, ces malades sont traités par un médicament alternatif pour obtenir une clairance parasitaire.

D'après l'OMS, un échec thérapeutique (ETT ou ETP) n'est prononcé qu'en présence d'une des conditions citées ci-dessus, en particulier si la fièvre est constatée par le personnel de santé durant l'examen clinique. Selon notre expérience, la fièvre rapportée par le malade lui-même la veille de la consultation représente un renseignement suffisamment fiable. Comme la fièvre liée au paludisme est souvent intermittente, nous prenons en compte le constat du malade dans la classification de la réponse clinique, même si le malade n'est plus fébrile au dispensaire. Cependant, dans le souci de maintenir l'objectivité des critères et de promouvoir la standardisation du test de l'efficacité thérapeutique, nous pensons qu'il faut suivre l'avis de l'OMS et rechercher la fièvre au moment de la consultation durant la période du suivi pour constater un échec thérapeutique.

Il va de soi que les malades qui ont un ETP ou ETT doivent bénéficier d'un traitement alternatif. D'après le schéma des médicaments présenté dans le Tableau I, lorsqu'il y a échec thérapeutique après la prise correcte de la chloroquine, le médicament alternatif serait l'association sulfadoxine-pyriméthamine ou l'amodiaquine. Lorsqu'un échec thérapeutique est constaté après la prise de sulfadoxine-pyriméthamine, la quinine devrait être administrée.

Médicaments nouveaux

Nous avons essayé d'appliquer le test de l'efficacité thérapeutique à l'étude des médicaments nouveaux. Une telle étude ne peut être envisagée que dans un cadre strict d'une étude clinique autorisée par le comité d'éthique national. Toutefois, il faut savoir que le test de l'effi-

cacité thérapeutique a été conçu pour l'évaluation des médicaments dont on suspecte l'existence de résistance. On peut contester l'application et la validité du test de l'efficacité thérapeutique pour l'évaluation des médicaments nouveaux, surtout du point de vue de la courte durée de suivi. La période de 14 jours serait trop courte pour détecter un cas de faible résistance. Ce constat est d'autant plus vrai pour les médicaments ayant une longue demi-vie d'élimination. Certains experts recommandent l'épreuve prolongée de 28 jours mise au point par l'OMS pour évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament (OMS, 1973 ; Bruce-Chwatt et al., 1984). Il n'est cependant pas clair jusqu'à quel point une épreuve de 28 jours serait plus fiable que le test de l'efficacité thérapeutique de 14 jours pour apporter une «preuve» de chimiorésistance. En Afrique tropicale, la grande majorité des malades ne sont pas à l'abri d'une nouvelle infection avant, durant et après le traitement. De ce fait, lors d'une réapparition de la parasitémie entre J14 et J28, voire parfois jusqu'à J40, il est quasiment impossible de distinguer entre une rechute et une réinfection par des critères cliniques et parasitologiques.

Pour distinguer entre la vraie rechute et une réinfection, il faut analyser les profils génotypiques de plusieurs gènes polymorphes de l'isolat avant traitement (J0) et de l'isolat lors de la réapparition de la parasitémie.

Ces études ont demandé quelques modifications mineures par rapport au protocole standard de l'OMS. Ainsi, il convient de faire un contrôle parasitologique à chaque suivi (J1, J2, J3, J7 et J14) pour un meilleur recueil des données sur la réponse parasitologique afin de pouvoir calculer la clairance de la parasitémie. Nous n'avons rencontré aucune difficulté, ni dans la charge du travail, ni chez les malades en effectuant systématiquement les contrôles parasitologiques à J1 et J2. Il est également préférable d'exclure les malades ayant un test urinaire positif afin de mieux mesurer l'efficacité du médicament sans interférence de la présence d'un autre médicament antipaludique.

Conclusions

Nous avons appliqué le test de l'efficacité thérapeutique de 1994, modifié en 1996, dans un dispensaire de Yaoundé pour évaluer l'efficacité des médicaments de première intention et de deuxième intention ainsi que pour étudier l'efficacité des médicaments nouveaux. Les modifications apportées au protocole de l'OMS au cours de nos études ont été nécessaires surtout pour réaliser en parallèle le test de chimiosensibilité *in vitro* et pour inclure un nombre suffisant de malades dans un délai raisonnable. Les exigences pour effectuer ce dernier sont telles que, par exemple, la parasitémie doit être supérieure à celle recommandée par l'OMS et les malades doivent obligatoirement avoir un test urinaire négatif. Ces modifications, ainsi que les critères officiels établis par l'OMS, ont été présentées dans ce travail décrivant nos expériences personnelles. Il n'est cependant pas notre intention de modifier le protocole de l'OMS. Les lecteurs qui se demandent «Que faire en pratique ?» trouveront les réponses dans le document de l'OMS (OMS, 1996), malheureusement peu diffusé en imprimé mais disponible sur l'Internet (<http://www.who.int/tdr>).

Mené avec rigueur, le test de l'efficacité thérapeutique peut nous informer sur l'état de sensibilité des parasites aux médicaments antipaludiques. Si le test pouvait être effectué dans plusieurs dispensaires d'une région donnée, nous pourrions établir, sur des données solides, l'épidémiologie de la chimiorésistance, qui, à son tour, permettrait aux autorités sanitaires de prendre la décision clef de maintenir ou de changer le médicament de première intention pour la prise en charge de l'accès simple dû à *P. falciparum*. L'idéal serait de réaliser le protocole de l'efficacité thérapeutique, soit par strates géographiques, soit par régions/provinces à l'échelle nationale, sous la supervision du Ministère de la Santé, dans chaque pays africain. Le recueil des données pour un même médicament tous les 2 ans aux mêmes dispensaires assurera la surveillance de la chimiorésistance au cours du temps et permettra de suivre l'évolution de l'épidémiologie de la chimiorésistance en Afrique. Enfin, la cartographie de

la chimiorésistance établie sur la base des données régulières et fiables amènera à la meilleure utilisation des médicaments antipaludiques ainsi qu'une distribution rationnelle de ces médicaments pour affiner les programmes de lutte contre le paludisme.

Remerciements

Nous remercions vivement Soeur Solange Ménard, Soeur Marie Solange Oko et tous les personnels du dispensaire catholique de Nlongkak, Yaoundé, pour leur participation dans les protocoles d'études de l'efficacité thérapeutique depuis de nombreuses années. Nous exprimons tous nos remerciements au Docteur Andrea Bosman de la Division de la Lutte contre les Maladies Tropicales, Organisation Mondiale de la Santé, Genève, pour sa relecture critique. Nous remercions le Ministère français de la Coopération et du Développement et l'Agence Universitaire de la Francophonie (AUF, ex-AUPELF-UREF) pour le financement des études cliniques.

Références

- Bruce-Chwatt LJ, Black RH, Canfield CJ, Clyde DF, Peters W, Wernsdorfer WH. 1984. *Chemotherapy of malaria*. Second edition, World Health Organization, Geneva.
- Organisation Mondiale de la Santé. 1973. Chimiothérapie du paludisme et résistance aux antipaludiques. Série de Rapports techniques, n° 529, Genève : Organisation Mondiale de la Santé, 128 p.
- Organisation Mondiale de la Santé. 1982. Manuel des techniques de base pour le laboratoire médical, Genève : Organisation Mondiale de la Santé, 487 p.
- Organisation Mondiale de la Santé. 1996. Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée. WHO/MAL/96.1077 (document non publié).
- Ringwald P, Bickii J, Basco L. 1996. Randomised trial of pyronaridine versus chloroquine for acute uncomplicated falciparum malaria in Africa. *Lancet* 347, 24-28.
- Ringwald P, Bickii J, Basco LK. 1998. Efficacy of oral pyronaridine for the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria in African children. *Clinical Infectious Diseases* 26, 946-953.
- Ringwald P., Bickii J., Same-Ekobo A., Basco LK. 1997. Pyronaridine for the treatment of *Plasmodium ovale* and *P. malariae* infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 41, 2317-2319.
- Warrell DA, Molyneux ME, Beales PF. 1990. Severe and complicated malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 84, 1 - 65.

