

Chimiosensibilité *in vivo* et *in vitro* de *Plasmodium falciparum* à Brazzaville (Congo)

Jacques Chandenier, Mathieu Ndounga, Bernard Carme,
Frédéric Gay, Antoine Mbitsi, Marie-Pierre Hayette,
André Stanghellini, Joseph Oko Osoh, Dominique Baudon,
René Cuddy Zitsamélé

Le Congo a été l'un des premiers pays d'Afrique centrale touché par la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* aux antimalariques et, dès 1985, les premiers cas d'inefficacité thérapeutique de la chloroquine étaient signalés [1]. D'autres observations en France [2, 3], ainsi que des études locales [4] ont rapidement confirmé ce phénomène.

Devant cette situation, une surveillance régulière de la chimiosensibilité de *P. falciparum* dans tout le pays a été décidée.

Le suivi de la surveillance *in vitro*, réalisé dans trois régions du pays en 1987, n'a pu être régulier depuis six ans que dans la capitale. En 1987, la première enquête à Brazzaville indiquait des taux importants de chloroquinorésistance et

une sensibilité conservée à la quinine et à la méfloquine [5]. En 1990, une deuxième étude menée dans les mêmes conditions que la précédente montrait la stabilité des taux de chloroquinorésistance, alors qu'apparaissait une baisse modérée de la sensibilité à la quinine, à la méfloquine et à l'halofantrine [6].

Afin de respecter la périodicité de cette action de surveillance, une nouvelle enquête dont les résultats sont rapportés ici a été réalisée en 1993.

Pour la surveillance *in vivo*, différentes études réalisées dans le pays de 1985 à 1989 ont indiqué que tous les produits utilisables localement étaient concernés à des degrés divers par le phénomène de résistance [7] mais, là encore, avec une stabilité des taux observés entre 1986 et 1990 [8].

La chloroquine restant le produit de première ligne recommandé par le Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) au Congo, une surveillance régulière de son efficacité a été mise en place à l'échelle nationale en 1992. L'installation du réseau de surveillance dans tout le pays est prévue sur trois ans. À la suite de cette mise en place, une enquête annuelle ou bisannuelle devrait pouvoir être réalisée régulièrement dans toutes les régions.

En 1993, les premières informations ont pu être collectées au niveau de trois régions et de Brazzaville. Elles sont également rapportées ici.

Matériel et méthodes

Enquête *in vitro*

L'enquête s'est déroulée au mois de février 1993 à l'école Ngaliéma, établissement situé dans une zone fortement impaludée de Brazzaville (quartier Kin-soundi-Mfilou). Cette école, dans laquelle avaient déjà eu lieu les enquêtes de 1987 et 1990, accueille tous les jours 2 600 enfants en deux vagues de 1 300, l'une le matin, l'autre l'après-midi.

L'ensemble des élèves des six classes du cours préparatoire du matin a été retenu pour l'enquête, et examiné selon une méthodologie classique : la recherche de *P. falciparum* était effectuée par lecture de cinquante champs microscopiques d'un frottis sanguin (seuil de détection : environ 400 parasites/mm³). Pour chaque élève positif étaient alors effectués :

- une recherche de dérivés de la chloroquine dans les urines par le test de Dill Glazko ;

- un prélèvement de sang veineux pour la réalisation d'un microtest isotopique au laboratoire du CHU de Brazzaville lorsque la parasitémie était supérieure à 0,1 %.

La lecture et l'interprétation des tests *in vitro* ont été effectuées en collaboration avec les laboratoires de Parasitologie des CHU d'Amiens et de la Pitié-Salpêtrière à Paris.

J. Chandenier, M. Ndounga, A. Mbtsi: CHU de Brazzaville, BP 32, Brazzaville, Congo.

B. Carme, M.-P. Hayette: Laboratoire de parasitologie du CHUR, 80000 Amiens, France.

F. Gay: Service de parasitologie, CHU Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France.

A. Stanghellini, J. Oko Osoh, R. Cuddy Zitsamélé: Programme national de lutte contre le paludisme, Direction de la médecine préventive, BP 236, Brazzaville, Congo.

D. Baudon: Centre inter-État de santé publique d'Afrique centrale (CIESPAC), BP 14513, Brazzaville, Congo.

Tirés à part : J. Chandenier

Enquêtes *in vivo*

À partir de 1993, la surveillance de la chloroquinosensibilité *in vivo* s'est effectuée selon une méthode standardisée devant être progressivement mise en œuvre dans tout le pays et déjà expérimentée avec succès par l'un d'entre nous au Burkina Faso [9]:

– dans chacune des neuf régions du pays, une école située près d'un poste de santé contrôlé par le secteur local des Grandes Endémies est choisie comme lieu d'enquête;

– à J0, un frottis sanguin est réalisé chez cent enfants du cours préparatoire (6 à 10 ans), puis un traitement de 25 mg/kg de chloroquine sur trois jours est donné sous contrôle à tous les enfants;

– à J7, un nouveau frottis est effectué chez tous les enfants et les deux séries de frottis (J0 et J7) sont alors adressées au PNLN à Brazzaville pour coloration et lecture;

– au PNLN, la recherche des sujets positifs à J0, puis à J7 chez les sujets positifs à J0, s'effectue par lecture de deux cents champs microscopiques de frottis, correspondant à un seuil d'environ 100 parasites/mm³.

De plus, à Brazzaville, une enquête *in vivo* a été réalisée cette même année parallèlement à l'enquête *in vitro*. Dans la capitale, la méthodologie est un peu différente puisque n'ont été traités à J0 que les enfants trouvés positifs au seuil de 400 parasites/mm³ utilisé pour le test *in vitro*. Néanmoins, la recherche des parasitemies à J7 s'est effectuée au seuil de 100 parasites/mm³, comme pour le reste du pays.

Lors de ce contrôle à J7, tous les sujets positifs ont été traités au sulfadoxine-pyriméthamine, et les parasitemies supérieures à 0,1% ont à nouveau été mises en culture.

Pour l'analyse statistique, les comparaisons de pourcentage ont été réalisées à l'aide du test du Chi-carré et les moyennes ont été comparées à l'aide du test de l'écart réduit. L'interprétation des tests statistiques est faite avec un risque $\alpha = 5\%$. L'impossibilité de disposer de toutes les données de 1987 ne nous a pas permis une analyse de variance des résultats des trois enquêtes.

Tableau 1

Résultats des tests de chimiosensibilité *in vitro* de *Plasmodium falciparum* réalisés à Brazzaville en 1993 pour la chloroquine, la quinine, la méfloquine et l'halofantrine

	Nombre d'isolats	Moyenne des CI50 (ET)	Médiane des CI50 (IC)	Nombre de souches résistantes* (%)
Chloroquine	34	154 (114)	127 (77)	21 (62)
Quinine	34	202 (152)	160 (130)	5 (15)
Méfloquine	34	5,3 (4,6)	3,6 (3,0)	1 (3)
Halofantrine	35	0,9 (0,6)	0,8 (0,7)	0

* Seuil (nmol/l): chloroquine = 100, quinine = 350, méfloquine = 20, halofantrine = 5.

In vitro sensitivity of *Plasmodium falciparum* isolated in Brazzaville in 1993 to chloroquine, quinine, mefloquine and halofantrine

Tableau 2

Résultats des enquêtes *in vivo* réalisées dans quatre régions du Congo en 1993

Région (ville)	Nombre de sujets positifs à J0 et traités de J0 à J2	Nombre de sujets positifs à J0, traités et présents à J7	Nombre de sujets positifs à J0, traités et positifs à J7 (%*)
Niari (Kimongo)	31	26	9 (35-45)
Kouilou (Hinda)	42	35	9 (28-38)
Pool (Yangui)	17	12	5 (42-59)
Brazzaville	110	65	14 (21,5-53,6)

* Hypothèses minimale et maximale compte tenu des perdus de vue.

Results of the 1993 *in vivo* survey in four regions of Congo

Résultats

Résultats de l'enquête *in vitro*

En six jours, 541 enfants de 6 à 10 ans ont été examinés.

Lors du premier examen sanguin (J0), la recherche de paludisme a été positive dans 207 cas (38,2%), dont 187 *P. falciparum* (90,3%), avec des parasitemies variant de 400 à 80 000/mm³. Quarante-six souches ont été mises en culture, mais seules 34 ou 35 d'entre elles selon les drogues ont poussé. Parmi ces isolats, 62% sont résistants à la chloroquine au seuil de 100 nmol/l et 15% ont une CI50 pour la quinine supérieure à 350 nmol/l (tableau 1).

Résultats des tests *in vivo* (tableau 2)

À Brazzaville, lors de l'enquête *in vivo-in vitro*, 207 traitements ont été mis en œuvre à J1, 150 ont pu être suivis au deuxième jour et 110 au troisième jour. À la suite de pluies ayant empêché les élèves de se rendre à l'école au jour prévu, le contrôle à J7 n'a pu être effectué que chez 65 des 110 élèves entièrement traités.

Aucun test de Dill Glazko n'était positif à J0.

Quatorze sujets, soit 21,5%, ont été trouvés porteurs de parasites à J7, avec des parasitemies de 100 à 8000 parasites/mm³ et treize sujets avaient des parasitemies à J7 nettement inférieures à celles observées à J0. La dernière souche

présentait à J7 une parasitémie de 8 000 parasites/mm³, soit 75 % de celle de J0. En 1993, trois régions du sud du pays ont pu être testées à l'aide de la méthode standardisée du PNLP. Il s'agit de villes situées dans le Niari, le Kouilou et le Pool où les taux de sujets encore positifs sept jours après la cure varient de 28 à 58 %.

Summary

In vivo and *in vitro* chemosensitivity of *Plasmodium falciparum* in Brazzaville (Congo)

J. Chandenier, M. Ndounga, B. Carme, et al.

Various projects were launched in 1993 to monitor the chemosensitivity of *Plasmodium falciparum* in Congo. Resistance of 34 strains in Brazzaville to chloroquine, quinine and mefloquine and of 35 to halofantrine was investigated in an *in vitro* survey using an isotopic micro test. The resistance rates were 61.8, 14.7, 3.0 and 0.0% respectively. Thus, the chemoresistance which first appeared in 1990 is confirmed and is stable in the population. This finding was further confirmed by a parallel *in vitro* analysis of sensitivity to chloroquine in Brazzaville. A chloroquine monitoring network is now being established throughout the country based on simplified WHO tests of 100 asymptomatic schoolchildren conducted every six months. The first results in 1993, from three Southern regions indicate that parasites are found in 20 to 60% of cases seven days after a standard 3 day treatment with 25 mg/kg, according to the region. The results of *in vitro* and *in vivo* tests are very variable. Indeed, the value of such results for these tests for national monitoring is questionable: a more reliable system of identifying true therapeutic failures would be better suited.

Cahiers Santé 1995; 5: 25-9.

Comparatif *in vivo-in vitro*

Parmi les soixante-cinq tests *in vivo* réalisés à Brazzaville, douze avaient par ailleurs bénéficié d'une mise en culture à J0.

Sur ces douze tests, six seulement ont pu être interprétés avec les résultats suivants :

- une souche était chloroquinorésistante *in vitro* (CI50 = 431 nmol/l) et *P. falciparum* a été mis en évidence lors du prélèvement de J7 ;

- trois souches étaient chloroquinorésistantes *in vitro* (CI50 = 312, 205, 339 nmol/l), et une autre de sensibilité fortement diminuée (CI50 = 92 nmol/l), mais aucun parasite n'a été retrouvé à J7 sur les frottis des quatre sujets concernés ;

- la dernière souche était chloroquinosensible *in vitro* à J0 (CI50 = 22,5 nmol/l) et a été retrouvée à J7 avec une parasitémie égale à 75 % de la parasitémie de départ.

Discussion

Les études *in vitro*, toujours réalisées selon la même technique et dans des populations comparables, permettent de se faire une idée assez juste de l'évolution de la chimiosensibilité aux antimalariques des souches de *P. falciparum* à Brazzaville depuis 1987 (tableau 3). Pour la chloroquine, et contrairement à ce qui aurait pu être craint au milieu des années 80, les taux élevés de résistance observés alors sont restés équivalents depuis six ans. La baisse de la moyenne des CI50 qui avait été observée en 1990 n'a pas été confirmée. Elle est comparable, en 1993, à celle de 1987 ($\epsilon = 0,26$, non significatif). De même, les pourcentages de souches résistantes au seuil de 100 nmol/l sont équivalents ($\chi^2 = 0,131$, non significatif). Cette stabilité apparaît clairement sur la figure 1.

De façon identique, les taux modérés de résistance *in vitro* aux autres antimalariques constatés en 1990 n'ont subi depuis que de faibles variations: la comparaison des taux de résistance ou des moyennes de CI50 ne montre pas de différences significatives entre les chiffres observés à trois ans d'intervalle, tant pour la quinine ($\chi^2 = 0,137$, non significatif; $\epsilon = 0,68$, non significatif) que pour l'halofantrine ($\chi^2 = 1,66$, non significatif; $\epsilon = 0,3$, non significatif). Pour la

méfloquine, la moyenne de CI50 a même baissé de façon significative ($\epsilon = 2,1$).

Le suivi de l'évolution de la chimiosensibilité *in vivo* de *P. falciparum* dans l'ensemble du pays est plus difficile. Depuis 1985, soit les molécules, soit les populations, soit les lieux étudiés diffèrent d'une étude à une autre. Néanmoins, pour la chloroquine, les chiffres observés ici dans le sud du pays et dans la capitale en 1993 sont comparables à ceux recueillis jusqu'en 1990 [7]. Là

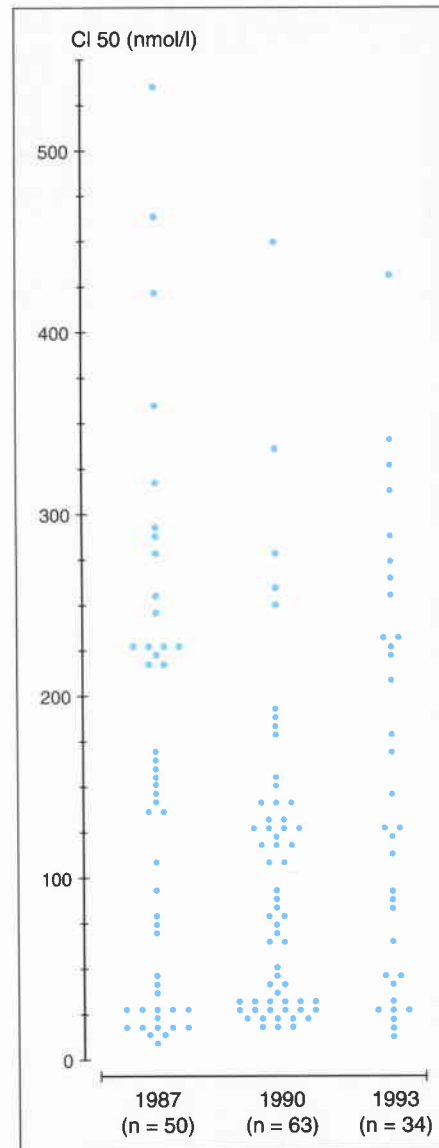


Figure 1. Distribution de la chloroquinosensibilité *in vitro* des souches de *Plasmodium falciparum* à Brazzaville en 1987, 1990 et 1993.

Figure 1. Distribution of *Plasmodium falciparum* sensitivity to chloroquine, Brazzaville, 1987, 1990 and 1993.

encore, la stabilisation de la chloroquino-sensibilité semble être la règle.

La mise en œuvre d'une méthode standardisée, applicable dans tout le pays sous la direction du PNL, devrait permettre de suivre plus précisément les éventuelles modifications du comportement du parasite face à ce produit de référence. Avec seulement un contrôle à J7, cette méthode ne permet certes pas de faire une distinction entre les différents types de résistance de la classification OMS. Elle permet néanmoins de détecter une brusque augmentation de la proportion des persistance de parasitémie à J7 qui, elles, pourraient faire craindre l'apparition des échecs thérapeutiques. Cette possibilité de détection des vrais échecs thérapeutiques dans les populations locales est à présent ce qui retient notre attention au Congo, et nous pensons que ceci doit devenir la préoccupation de tous les réseaux de surveillance. En effet, quelle attitude peut actuellement être adoptée, en termes de politique nationale de traitement des accès palustres, face aux résultats des tests *in vitro* et/ou *in vivo*? À titre d'exemple, une enquête récente menée au Kenya en zone de transmission saisonnière [10] a montré qu'à des taux de 86% de résistance *in vitro* et de 59% *in vivo* ne correspondaient « que » 33% d'échec thérapeutique dans cette popula-

tion pourtant mal immunisée. Dans notre expérience, et même si nous n'avons pu effectuer cette comparaison que sur six souches, une contradiction entre les résultats des deux tests est retrouvée dans cinq cas sur six. Dans quatre cas, le traitement et/ou les défenses des sujets ont permis de venir à bout de souches considérées par le test *in vitro* comme résistantes; à l'inverse, dans un cas, des parasites ont été retrouvés dans le sang à J7 alors que la CI50 de la souche était nettement inférieure au seuil de résistance. Que penser alors de ces parasites trouvés à nouveau chez des enfants bien portants, sept jours après une cure de trois jours de chloroquine? Plus que des souches persistantes après thérapeutique, il ne s'agit peut-être là que de nouvelles souches qui se développent quand la chloroquinémie devient insuffisante. La détection d'une nouvelle souche devient, en plus, d'autant plus probable lorsque, comme à Brazzaville, on s'intéresse à des sujets vivant en zone de forte transmission et pouvant avoir été infectés par un inoculum massif de parasites [11]. Par ailleurs, les efforts pour abaisser les seuils de détection en mettant en évidence des parasitémies dites « résiduelles à J7 » extrêmement minimes augmentent encore le risque de confusion entre « souche persistante » et « nouvelle souche ». Dans

ce contexte, seule une analyse génétique fine et comparative permettrait de trancher.

Quoi qu'il en soit, cette stabilisation des chiffres trouvés lors des tests *in vivo* et *in vitro* de la chimiosensibilité de *P. falciparum* est difficile à expliquer. Il est peu probable qu'une quelconque modification de la consommation médicamenteuse soit intervenue qui expliquerait cette stabilisation des résistances aux antimalariques. La chloroquine est toujours fermement installée dans les habitudes thérapeutiques du pays et occupe encore, en 1993, la première place des antipaludiques vendus par les deux principaux grossistes de la capitale. Il est en revanche intéressant de constater que ce phénomène de stabilisation de la chimio-résistance est à présent généralisé à une grande partie de l'Afrique noire francophone: la Côte d'Ivoire [12], le Bénin [13], le Burkina Faso [14], le Gabon [15, 16], le Cameroun [17, 18], la République Centrafricaine [19] et Madagascar [20] ont tous découvert, entre 1980 et 1990, des souches de *P. falciparum* chloroquinorésistantes accompagnées, lorsqu'elle était recherchée, par une baisse de sensibilité modérée aux autres drogues. L'étape suivante a partout été une stabilisation, voire une diminution, de ces taux de résistance, que ce soit à la chloroquine ou aux autres drogues, et sans que personne puisse fournir une explication à cette évolution. Aussi, dans ce contexte, l'augmentation considérable de la résistance à l'halofantrine observée par Brasseur à vingt kilomètres de Brazzaville [21] reste extrêmement surprenante. Aucune tendance dans ce sens n'a en effet été relevée, ni en France sur les voyageurs originaires d'Afrique centrale [22, 23], ni, comme nous l'avons vu plus haut, dans les pays voisins du Congo ou, comme dans notre étude, au Congo même.

Conclusion

Après avoir été découverte à des taux inquiétants au milieu des années 80, la résistance de *P. falciparum* aux antimalariques semble actuellement s'être stabilisée au Congo comme dans tous les pays d'Afrique centrale et de l'Ouest. L'absence de corrélation entre les résultats des tests *in vitro* et ceux des tests *in vivo* montre les limites de ces outils dans la détermination de la seule notion impor-

Tableau 3

Évolution, à Brazzaville, de la sensibilité *in vitro* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine, la quinine et la méfloquine de 1987 à 1993, et à l'halofantrine de 1990 à 1993

Année [réf.]	Produit testé	Nombre de tests	Moyenne CI50 (ET)	Nombre de souches résistantes (%)
1987 [5]	Chloroquine	50	147 (128)	29 (58)
	Quinine	54	91 (48)	0
	Méfloquine	53	nd	0
1990 [6]	Chloroquine	63	93 (87)	26 (41)
	Quinine	74	181 (136)	9 (12)
	Méfloquine	64	8,9 (12)	6 (9)
	Halofantrine	67	0,9 (1,7)	3 (5)
1993	Chloroquine	34	154 (114)	21 (62)
	Quinine	34	202 (152)	5 (15)
	Méfloquine	34	5,3 (4,6)	0
	Halofantrine	35	0,9 (0,6)	0

nd : non déterminé.

1987 to 1993 trends of *in vitro* sensitivity of *Plasmodium falciparum* isolated in Brazzaville to chloroquine, quinine, mefloquine and halofantrine

tante pour le patient : l'existence ou non d'échecs thérapeutiques. La santé communautaire ne dispose souvent que de peu de moyens dans les pays concernés par le paludisme. Dans ce contexte, il semble important de rappeler qu'un changement de politique de prise en charge thérapeutique de cette affection au niveau national, avec tout ce que cela implique, ne peut s'accepter que si l'on a la preuve de l'inefficacité d'un traitement. Le fait que des enfants asymptomatiques gardent, après un traitement standard, le même statut parasitologique qu'avant ne nous paraît pas être un argument suffisant. Aussi, tout en conservant comme « signal d'alarme » à l'échelle nationale un test *in vivo* simplifié et standardisé, répété régulièrement, nous nous efforçons de mettre en place actuellement au Congo un recueil fiable et éthiquement acceptable des vrais échecs thérapeutiques. Seules ces données pourront influencer les éventuelles décisions à prendre dans le cadre du Programme national de lutte contre le paludisme ■

Références

1. Le Bras J, Coulaud JP, Bricaire F, Le Bras M, Roué R, Fournon M. Chloroquine-résistant falciparum malaria in the Congo. *Lancet* 1985; ii: 1071.
2. Brandicourt O, Druilhe P, Brasseur P, et al. High level of chloroquine resistance in seven *Plasmodium falciparum* malaria cases in Congo and Gabon. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; 80: 906-7.
3. Mevel A, Baccino E, Masure O, Sensebe L, Beaudré F, Chastel C. Paludisme à *Plasmodium falciparum* résistant aux amino-4-quinoléines contracté au Congo. *Bull Soc Path Ex* 1986; 79: 616-9.
4. Carme B, Benthien F, Moudzeo H, Mbtsi A, Madzou G. Chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* au Congo. *Bull Soc Path Ex* 1986; 79: 490-502.
5. Brandicourt O, Carme B, Gay F, Turk P, Gentilini M. Widespread *in vitro* resistance to chloroquine of *Plasmodium falciparum* in the Congo, 1987. *Trop Med Parasitol* 1991; 42: 55-9.
6. Carme B, Gay F, Chandenier J, et al. Unexpected trend in chemosensitivity of *Plasmodium falciparum* in Brazzaville (Congo). *Lancet* 1991; 338: 582-3.
7. Carme B, Moudzeo H, Mbtsi A, et al. La résistance médicamenteuse de *Plasmodium falciparum* au Congo. Bilan des enquêtes réalisées de 1985 à 1989. *Bull Soc Path Ex* 1990; 83: 228-41.
8. Carme B, Moudzeo H, Mbtsi A, Ndounga M, Samba G. Stabilization of drug resistance (chloroquine and amodiaquine) of *Plasmodium falciparum* in semi-immune populations in the Congo. *J Infect Dis* 1991; 164: 437-8.
9. Ouedraogo JB, Guiguemde TR, Somda A, Gbary AR, Baudon D. Une méthode simplifiée de surveillance active de la chloroquinosensibilité de *Plasmodium falciparum* par les centres de santé périphériques. *Med Afr Noire* 1987; 34: 711-6.
10. Nevill CG, Verhoeff FH, Manafu CG, Ten Hove WR, Van Der Kaay HJ, Were JBO. A comparison of amodiaquine and chloroquine in the treatment therapy of falciparum malaria in Kenya. *E Afr med J* 1994; 71: 167-70.
11. Charmot G, Le Bras J, Coulaud JP. Hypothèse : effet de l'inoculum sur l'évolution de la charge parasitaire dans le paludisme à *Plasmodium falciparum*. *Cahiers Santé* 1993; 3: 274-5.
12. Pénali L, Koné M, Komenan A, Coulibaly L. Baisse du niveau de la chloroquino-résistance de *Plasmodium falciparum* dans la région d'Abidjan (Côte-d'Ivoire). *Med Trop* 1993; 53: 191-4.
13. Chippaux JP, Massougbedji A, Akogbeto M, Josse R, Zohoun T, Sadeler BC. Evolution de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à la méfloquine au Bénin entre 1980 et 1989. *Bull Soc Path Ex* 1990; 83: 320-9.
14. Pietra V, Lamizana L, del Noro L, Rotigliano G. *In vivo* chemosensitivity of *Plasmodium falciparum* to chloroquine in Burkina Faso: development of resistance 1988-1990. *Parasitologia* 1992; 34: 131-4.
15. Guéret D, Migot F, Ringwald P, Thibaut P, Le Bras J. Stabilité de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine entre 1987 et 1989 à Mounana, Gabon. *Bull WHO* 1992; 70: 621-4.
16. Richard-Lenoble D, Kombila M, Martz M, et al. Evolution de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine au Gabon entre 1984 et 1987-88. (Evaluation *in vivo* en milieu scolaire). *Ann Soc Belge Med Trop* 1989; 69: 113-20.
17. Louis JP, Louis FJ, Trebucq A, Migliani R, Cot M, Hengy C. Chemoresistance of *Plasmodium falciparum* in Central Africa. *Lancet* 1992; 340: 610-1.
18. Brasseur P, Kouamouo J, Moyou-Somo R, Druilhe P. Multi drug resistant falciparum malaria in Cameroon in 1987-1988. Stable figures of prevalence of chloroquine and quinine resistant isolates in the original foci. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46: 1-7.
19. Delmont J, Testa J, Courtois P, Capdevielle H, Le Tien C, Rongou JB. Persistence of low levels of *Plasmodium falciparum* resistance to chloroquine in the autochthonous population in Central African Republic. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1992; 36: 362-7.
20. Ringwald P, Rabarison P, Raharimalala L, et al. Stabilité de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine en 1990 et 1991 à Ankazobe, village des hauts plateaux malgaches. *Bull Soc Path Ex* 1992; 85: 1-4.
21. Brasseur P, Bitsindou P, Moyou RS, et al. Fast emergence of *Plasmodium falciparum* resistance to halofantrine. *Lancet* 1993; 341: 901.
22. Basco LK. Halofantrine resistance in African countries. *Lancet* 1993; 341: 1283.
23. Carme B, Gay F, Hayette MP, et al. Halofantrine resistance in African countries. *Lancet* 1993; 341: 1282-3.

Résumé

Afin de poursuivre la surveillance de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* au Congo, différentes actions ont été conduites en 1993. À Brazzaville, une enquête *in vitro* utilisant un microtest isotopique a permis de tester 34 souches face à la chloroquine, la quinine et la méfloquine, et 35 face à l'halofantrine. Avec des taux de résistance à ces drogues de respectivement 61,8, 14,7, 3 et 0%, la stabilité de la chimiorésistance *in vitro*, entrevue en 1990, se confirme actuellement. Cette stabilité dans la capitale est également confirmée par l'étude de la chloroquinosensibilité *in vivo* menée en parallèle lors de cette enquête. Dans le reste du pays, un réseau de chloroquinosurveillance se met en place sous forme de tests OMS simplifiés réalisés chez cent écoliers asymptomatiques tous les six mois. Les premiers résultats obtenus en 1993 dans trois régions du sud du pays montrent que, après un traitement standard de 25 mg/kg pendant trois jours, des parasites sont retrouvés à J7 dans 20 à 60 % des cas selon les endroits. Par ailleurs, les résultats de tests *in vitro* et *in vivo* réalisés sur les mêmes souches sont très différents entre eux. Cet élément conduit les auteurs à s'interroger sur la signification des résultats de tels tests dans le cadre d'une surveillance nationale. Le recours à un système fiable de détection des vrais échecs thérapeutiques semble plus adapté à cet objectif.