

EVOLUTION DE LA SENSIBILITE DE *P. FALCIPARUM* A LA CHLOROQUINE, A LA QUININE ET LA MEFLOQUINE ENTRE 1983 ET 1985 AU ZAIRE

par

M. WERY¹, N.P. NGIMBI², L. HENDRIX¹, M.T. MPUNGU³, SHUNGUZA³
& C. DELACOLLETTE⁴

¹Laboratoire de Protozoologie, Institut de Médecine Tropicale,
Nationalesstraat 155, B-2000 Antwerpen, Belgique

²Laboratoire de Parasitologie, UNIKIN, Kinshasa, Zaïre

³Hôpital de la Gecamines, Lubumbashi, Zaïre

⁴Hôpital Fomulac, Katana, Région du Kivu, Zaïre

Résumé — La comparaison entre les résultats de microtests réalisés en trois endroits du Zaïre en 1983 et en 1985 montre que le pourcentage d'isolats de *Plasmodium falciparum* résistants à la chloroquine et à la quinine augmente partout. La sensibilité à la méfloquine n'a pas varié, mais elle reste nettement plus basse dans la région de Lubumbashi comparativement aux deux autres régions. La sensibilité à la quinine a diminué partout, mais le phénomène est le plus marqué à Kinshasa. A Lubumbashi et à Katana, l'échantillon présente une hétérogénéité topographique de la réponse aux trois médicaments. Le microtest de Rieckmann, effectué à deux reprises à deux ans d'intervalle et dans trois endroits distincts donne des résultats fiables et reproductibles en ce qui concerne la chloroquine et la quinine; les plaques de méfloquine présentent des différences d'activité d'un lot à l'autre comme le montre la comparaison des résultats de 83 et de 85.

KEYWORDS: Malaria: *Plasmodium falciparum*; Drug Resistance, Zaïre.

Introduction

De nombreuses observations cliniques ainsi que des séries de tests *in vivo* ont récemment démontré l'existence un peu partout au Zaïre de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine (1, 2, 3, 6, 7, 8).

Nous avons pu confirmer ces observations dès 1983 par des séries de tests *in vitro* utilisant la chloroquine, la quinine et la méfloquine en trois endroits: Kinshasa, Lubumbashi (Shaba) et Katana (Kivu) (11).

En 1983, la résistance à la chloroquine était plus importante dans la partie orientale du pays, près des frontières avec le Rwanda et le Burundi où ce type de résistance est déjà installé. La quinine, elle, semblait présenter la même efficacité partout. Quand à la méfloquine elle était notablement moins efficace à Lubumbashi qu'aux deux autres endroits, bien qu'aucune utilisation de ce produit n'ait été signalée jusque là au Zaïre.

Cette observation aberrante pouvant être due à un artéfact introduit par l'enquête, deux hypothèses avaient dû être rejetées: l'utilisation d'un lot altéré de plaques de méfloquine aurait produit une réponse défectueuse vis-à-vis de ce produit dans les trois localités; d'autre part une erreur d'échantillonnage ou de manipulation par l'équipe de Lubumbashi aurait rendu inexploitable les résultats de tous les tests, y compris ceux utilisant la

chloroquine et la quinine, ce qui n'était pas le cas (Wéry *et al.*, 1985). Il fallait donc conclure à un défaut d'efficacité de la méfloquine.

Le présent travail décrit les résultats d'une enquête similaire organisée de février à mai 1985 dans le double but de confirmer le phénomène inquiétant de la résistance de *P. falciparum* à la méfloquine dans la région de Lubumbashi et de mesurer les progrès de la résistance au cours d'une période de deux ans en Afrique centrale.

Matériel et méthodes

L'enquête a été pratiquée à l'aide du microtest de Rieckmann (9), obtenu par les soins de l'OMS. Un même lot de plaques de chloroquine, de méfloquine et de quinine a été utilisé tout au long de l'enquête. Les doses sont exprimées en picomoles (pmol) par godet pour le calcul des doses inhibitrices moyennes et en micromoles (μ mol) par litre pour l'analyse des probits d'activité.

En cours de travail, les plaques restantes ont été conservées en permanence au réfrigérateur à + 4°C. Un lot unique de milieu de culture, de tampon HEPES et de bicarbonate a été fabriqué dans notre laboratoire en quantité suffisante pour effectuer les 360 tests (120 tests dans chacun des 3 endroits). Ces solutions ont été également conservées au réfrigérateur.

L'enquête a eu lieu pendant la saison des pluies : du 4 au 18 mars à Kinshasa, du 25 mars au 8 avril à Lubumbashi et du 22 avril au 2 mai à Katana.

La population examinée a été choisie dans la tranche d'âge de 6 à 14 ans, les convocations étant lancées généralement dans les écoles. A l'occasion, des sujets fiévreux ont été sélectionnés parmi les moins de 5 ans ou les jeunes adultes. Pour être sélectionné, le sujet devait présenter un test de Dill et Glasko négatif (absence de chloroquine dans les urines). A Lubumbashi, l'échantillon a été sélectionné à deux endroits différents : d'abord à la cité Karavia, située à 15 km au sud de la ville, où la résistance à la méfloquine avait été observée en 1983, ensuite dans une autre cité nommée « cité-5 ans » en bordure de l'agglomération. A Katana, un ensemble de villages a été examiné au nord de l'hôpital, le long de la route Bukavu-Goma, et un autre ensemble au sud, situé sur une presqu'île s'avancant dans le lac, à l'écart des voies de communication.

Les manipulations ont été pratiquées (depuis la prise de sang jusqu'à la lecture du test) par une équipe de deux spécialistes ayant acquis une longue habitude de la microméthode de Rieckmann (NPN et LH). Ils ont été aidés dans chacun des 3 endroits par un petit groupe local composé d'infirmiers et de microscopistes. Un médecin responsable de la zone introduisait l'équipe auprès des directeurs des écoles et des autorités locales.

Une attention particulière a été accordée à la conservation du sang parasité à + 4°C avant incubation, à la standardisation de la durée et de la température d'incubation, à l'étanchéité du dessiccateur utilisé, à la confection des gouttes épaisses après élimination du surnageant des godets en fin d'incubation. Dans tous les cas, les plaques ont été incubées à 37,5°C au même moment et dans le même dessiccateur.

Résultats et discussions

1. La sélection des échantillons (tableau 1)

Pour obtenir les 120 échantillons jugés valables pour les tests, 942 enfants ont dû être examinés à Kinshasa (indice plasmodique 21 %, efficacité 13 %), 1.111 enfants à Lubumbashi (I. P. 18 %, efficacité 11 %) et 699 enfants à Katana (I. P. 32 %, efficacité 17 %).

TABLEAU 1
Enquêtes : données générales

Localité	Nombre enfants examinés	GE positive	% (indice plasmodique)	Nombre enfants sélectionnés pour test
1. Kinshasa	942	202	21	120
2. Lubumbashi	1111	203	18	120
3. Katana	699	224	32	120

2. Echecs (tableau 2)

Des 120 tests pratiqués à chaque endroit, 57 (47,5 %) ont été réussis à Kinshasa, 48 (40 %) à Lubumbashi et 52 (43,3 %) à Katana.

TABLEAU 2
Causes d'échec des test in vitro

	Kinshasa	Lubumbashi	Katana
Test réussis	57	48	52
Pas de schizontes dans les godets témoins	20	29	21
Moins de 20 schizontes dans les godets témoins	27	26	31
Infections mixtes	7	15	9
Moins de 500 parasites/ μ l	4	1	4
Pas de parasites	4	1	3
Infection bactérienne	1	0	0

Les tests ont été rejetés pour les raisons suivantes : moins de 20 schizontes dans les témoins (84 fois); pas de schizontes dans les témoins (70 fois); infections mixtes à *P. ovale*-*P. falciparum* (31 fois); moins de 500 parasites par μ l (9 fois); pas de parasites visibles (8 fois); infection bactérienne (1 fois).

Il est clair qu'une sélection plus exigeante réduirait le nombre d'échecs. La difficulté majeure de ce type d'enquête est la rapidité avec laquelle doivent être lus un grand nombre d'échantillons prélevés chez des enfants souvent peu disciplinés. L'examen microscopique trop sommaire, admet pour le test

des anneaux trop petits ou des infections mixtes; le désordre parmi les spectateurs facilite la substitution d'enfants. L'examen microscopique de la lame prétest avant la mise en incubation pourrait limiter le gaspillage de

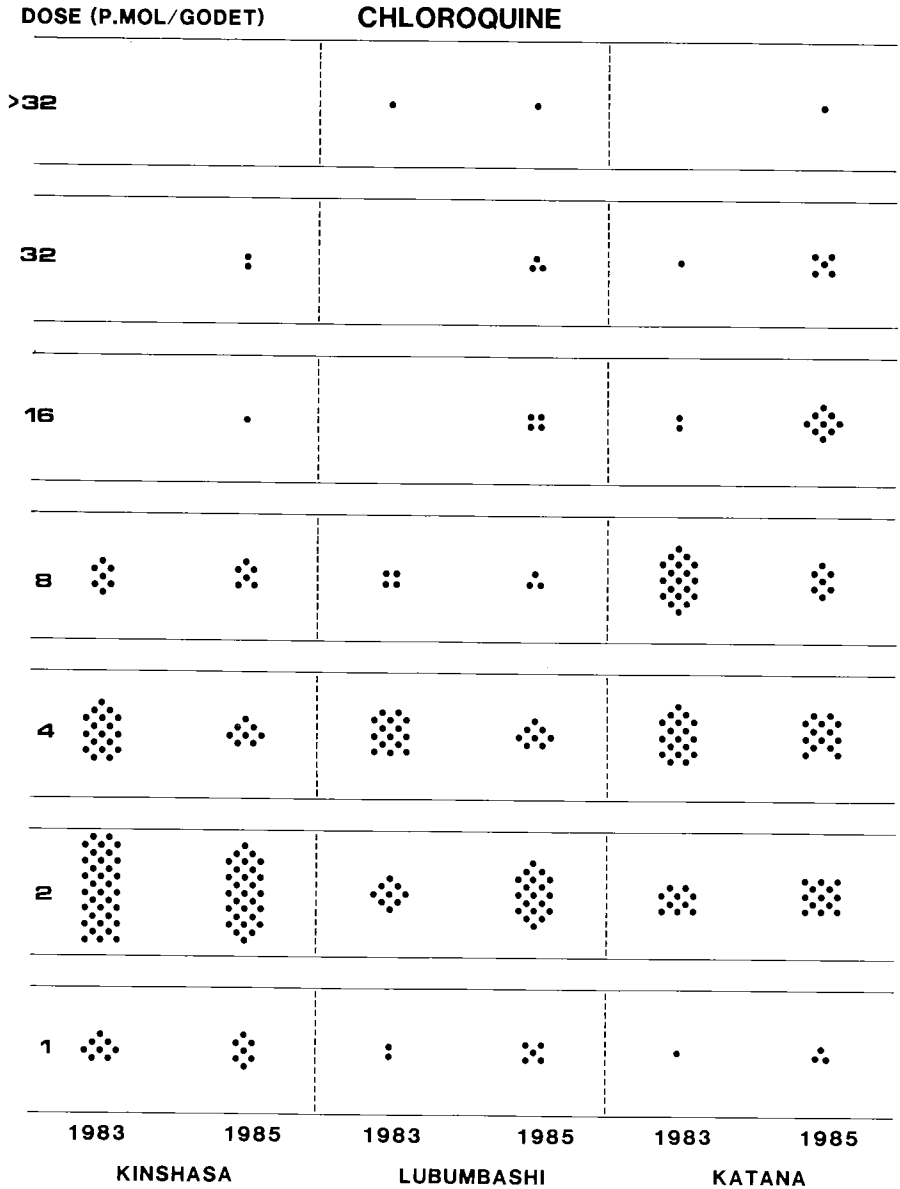


Figure 1.

Chaque point représente un isolat; sa situation dans le tableau indique la dose de chloroquine, exprimée en picomoles par godet, qui a été nécessaire pour l'inhiber complètement. Le tableau permet la comparaison d'un endroit à l'autre et d'une année à l'autre.

DOSE (P.MQL/GODET)

QUININE

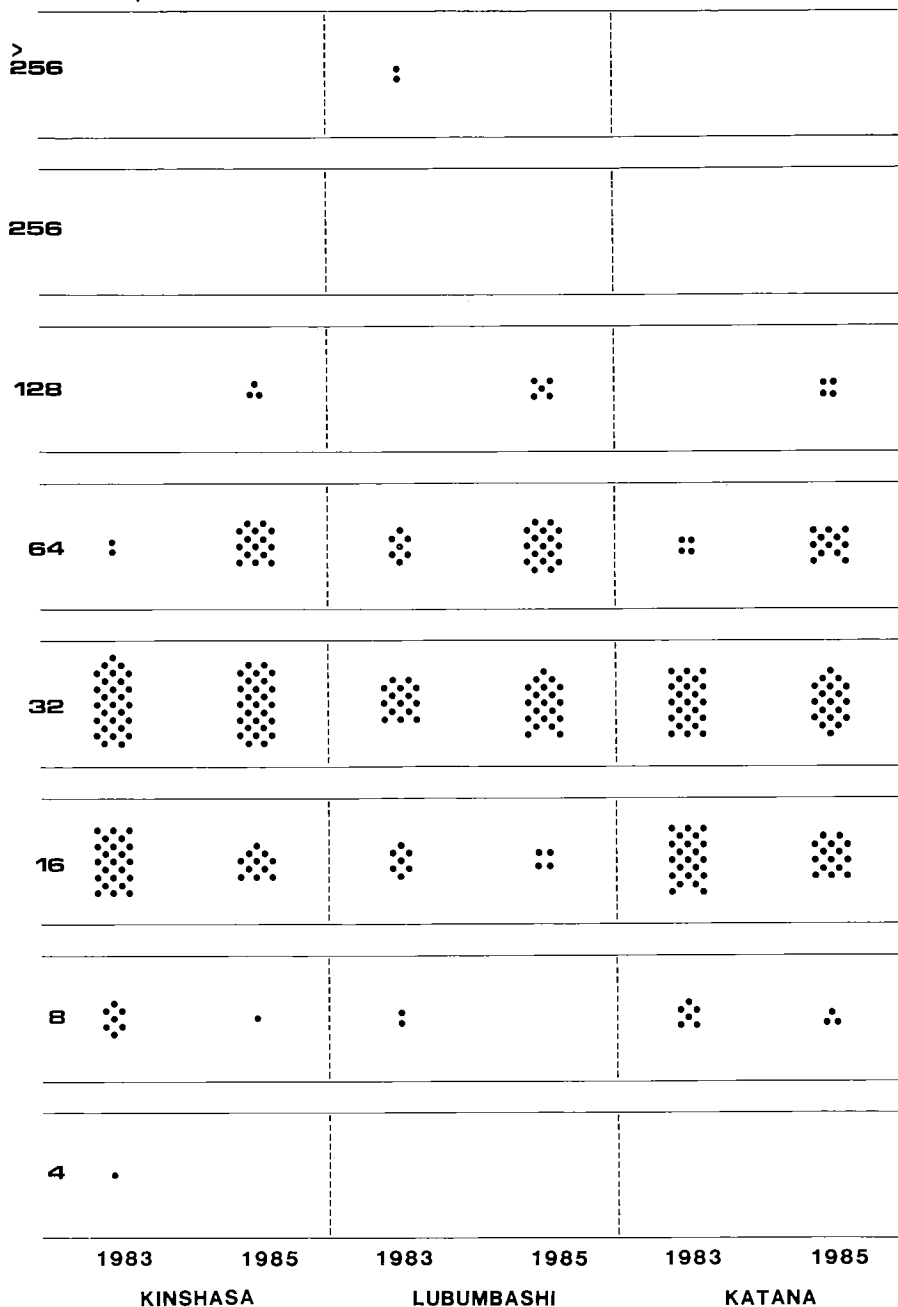


Figure 2.

Chaque point représente un isolat; sa situation dans le tableau indique la dose de quinine, exprimée en picomoles par godet, qui a été nécessaire pour l'inhiber complètement. Le tableau permet la comparaison d'un endroit à l'autre et d'une année à l'autre.

DOSE (P.MOL/GODET)

MEFLOQUINE

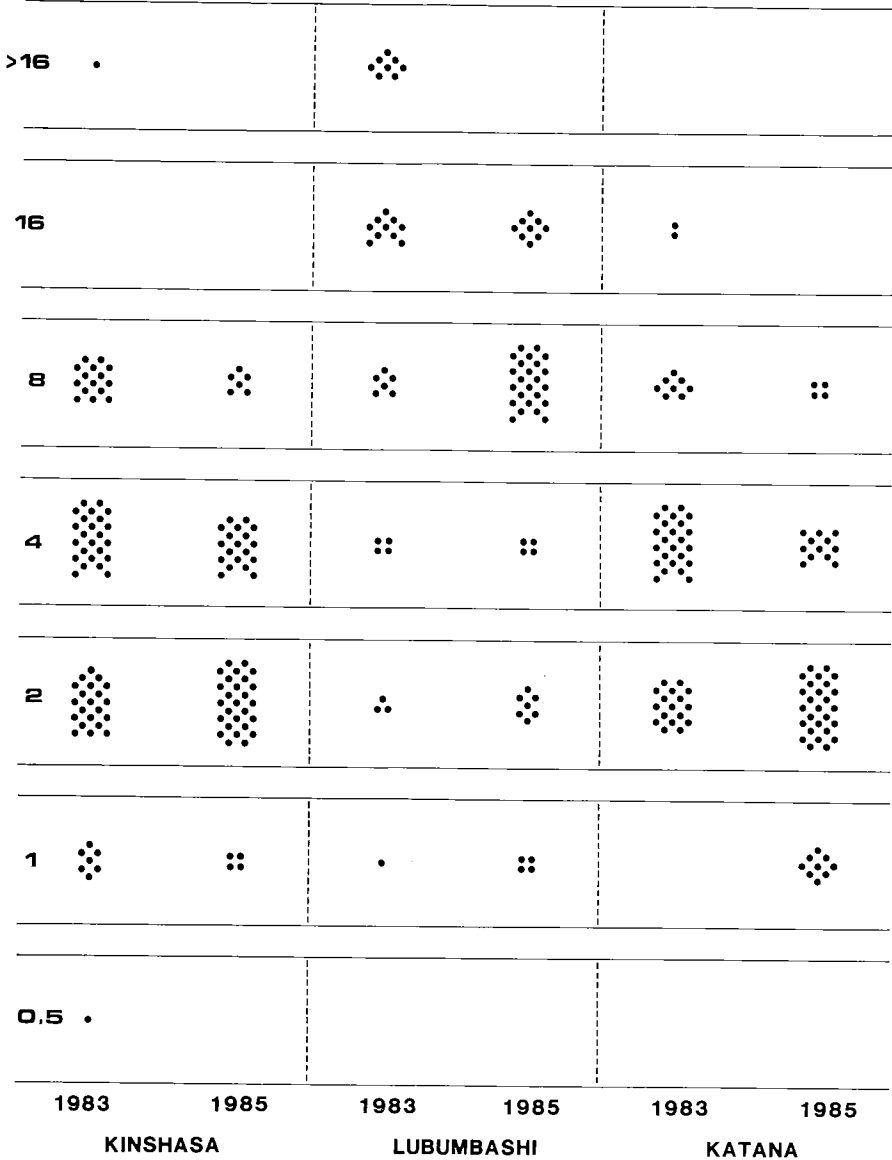


Figure 3.

Chaque point représente un isolat; sa situation dans le tableau indique la dose de méfloquine, exprimée en picomoles par godet, qui a été nécessaire pour l'inhiber complètement. Le tableau permet la comparaison d'un endroit à l'autre et d'une année à l'autre.

matériel coûteux. Il faut cependant reconnaître que dans la plupart des enquêtes par tests *in vitro*, quelle que soit la méthode utilisée, le pourcentage de réussite oscille autour de 50% (5, 10).

3. Les progrès de la résistance entre 1983 et 1985 (fig. 1 à 3)

Dans les figures 1 à 3 chaque point représente une souche complètement inhibée à la concentration indiquée du produit concerné. Les figures 4 à 6 représentent les droites de régression obtenues par l'analyse de la réponse en fonction du logarithme de la dose (transformation en probits)

3.1. Chloroquine (fig. 1 et 4)

On remarque que dans les trois endroits, le nombre de souches inhibées par des doses élevées de chloroquine augmente, on assiste à un étalement du spectre de sensibilité des souches. Dans la figure 4, ceci se traduit par une inclinaison plus forte de la droite par rapport à l'axe des ordonnées.

La moyenne géométrique des doses inhibitrices (pmol/godet) respectivement en 83 et en 85 est passée à Kinshasa de 2,55 à 2,73, à Lubumbashi de 3,56 à 3,58 et à Katana de 4,81 à 5,55. C'est donc à Katana, où la sensibilité était déjà moindre en 83 que l'évolution est la plus marquée.

Considérant les droites de régression de l'analyse des probits d'activité (fig. 4), on remarque vu l'étalement du spectre de sensibilité, que la dose EC99 est passée à Kinshasa de 0,4 micromol/l en 83 à 1,6 $\mu\text{mol/l}$ en 85, à Lubumbashi de 0,8 $\mu\text{mol/l}$ en 83 à 2 $\mu\text{mol/l}$ en 85 et à Katana de 1,5 μmol en 83 à 6 $\mu\text{mol/l}$ en 85.

3.2. Quinine

L'activité de la quinine (fig. 2 et 5) a nettement diminué surtout à Kinshasa. La figure 2 montre que partout, le nombre de souches inhibées par la dose de 8 pmol/godet a diminué tandis que des souches sont apparues qui nécessitent plus de 128 pmol pour voir leur croissance s'arrêter.

La moyenne géométrique des doses inhibitrices est passée à Kinshasa de 20,65 en 83 à 34,84 pmol en 85, à Lubumbashi de 33,11 en 83 à 44,00 pmol en 85 et à Katana de 21,82 en 83 à 31,62 pmol en 85.

Considérant les droites de régression de l'analyse des probits d'activité, la diminution d'activité de la quinine est remarquable si on considère la dose inhibitrice de 50 % de la population parasitaire : la EC50 exprimée en $\mu\text{mol/l}$ est passée à Kinshasa de 1,6 en 83 à 4,17 en 85, à Lubumbashi elle est montée de 1,6 en 83 à 2,52 en 85 et à Katana la EC50 est restée la même qu'en 83; cependant une hétérogénéité est apparue dans la population parasitaire qui a fait monter la EC90 de 3,2 $\mu\text{mol/l}$ en 83 à 6,4 $\mu\text{mol/l}$ en 85.

3.3. Méfloquine

L'activité de la méfloquine (fig. 3 et 6) mesurée par la méthode *in vitro* a été trouvée dans les trois endroits meilleure en 1985 qu'en 1983. Ceci semble prouver que les lots de plaques de méfloquine sont de qualité inégale.

CHLOROQUINE

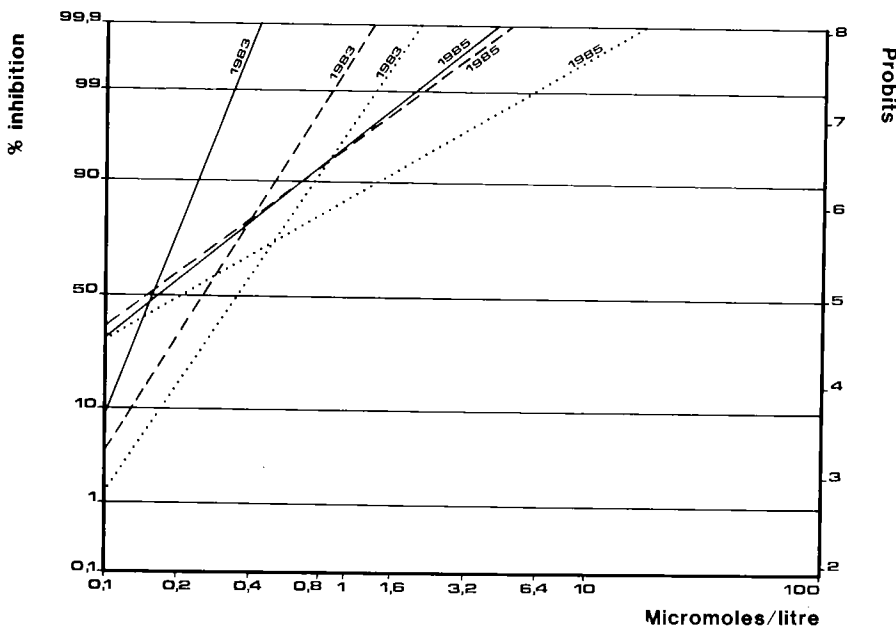


Figure 4.

— KINSHASA
 - - - LUBUMBASHI
 KATANA

Analyse des probits d'activité en fonction du log de la dose de chloroquine. Comparaison des droites de régression obtenues en 1983 et 1985 dans les trois endroits étudiés.

Ce fait n'a cependant pas empêché de confirmer l'observation de la résistance anormale à ce produit des isolats de Lubumbashi.

Les moyennes géométriques des doses inhibitrices (en pmol/godet) étaient respectivement en 1983 et 1985 de 3,12 et 2,78 à Kinshasa, soit un gain de 10 %, de 10,52 et 5,87 à Lubumbashi, soit un gain de 44 % et de 3,73 pmol et 2,31 pmol à Katana, soit un gain de 38 %. Le gain de sensibilité entre 1983 et 1985 plus élevé à Lubumbashi provient, outre l'influence de la qualité des plaques, de la différence d'échantillonnage des enfants.

Considérant les droites de régression de l'analyse des probits d'activité, le gain d'activité entre 1983 et 1985 est démontré par l'analyse des doses EC99 (en $\mu\text{mol/l}$): elles passent à Kinshasa de 1,5 à 0,9, à Lubumbashi de 10 à environ 4 et pour katana de 1,1 à 0,8.

4. La résistance à la méfloquine à Lubumbashi

En comparant les résultats des tests à la méfloquine aux trois endroits étudiés, on observe aisément, aussi bien en 1983 qu'en 1985, une activité nettement moindre à Lubumbashi qu'à Kinshasa ou à Katana (fig. 3, 6).

A Lubumbashi, la dose EC50 est de 0,8 $\mu\text{mol/l}$ alors qu'à Kinshasa elle est de 0,171 $\mu\text{mol/l}$ et à Katana, de 0,135 $\mu\text{mol/l}$. Dans d'autres pays d'Afrique (fig. 7) en 1984, les EC50 étaient de 0,166 $\mu\text{mol/l}$ au Ghana et de 0,137 $\mu\text{mol/l}$ au Kenya.

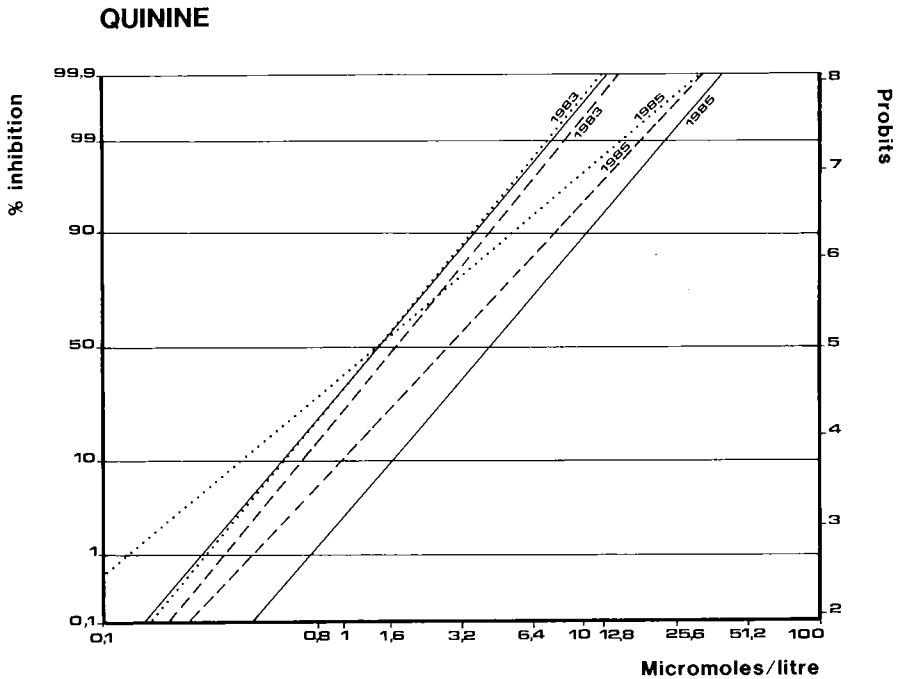


Figure 5.

— KINSHASA
 - - - LUBUMBASHI
 KATANA

Analyse des probits d'activité en fonction du log de la dose de quinine. Comparaison des droites de régression obtenues en 1983 et 1985 dans les trois endroits étudiés.

A Lubumbashi, les résultats de 1983 provenaient de la cité Karavia uniquement. Dans le but de vérifier à la fois l'authenticité du phénomène et son homogénéité, l'échantillon de 1985 a été prélevé dans deux endroits différents, la cité Karavia comme en 1983, et la cité dite « cinq ans », à la périphérie immédiate de la ville. Les résultats comparés de ces deux cités sont exprimés par les droites de régression de la figure 8 et les données du tableau III. On remarque que la cité Karavia présente le degré de résistance le plus élevé puisque la dose EC50 y est de 0,488 $\mu\text{mol/l}$ alors qu'elle est de 0,232 $\mu\text{mol/l}$ dans l'échantillon de la cité cinq ans. Si les résultats de la cité Karavia sont considérés isolément, ils sont malgré tout plus favorables en 1985 qu'en 1983 (fig. 9).

MEFLOQUINE

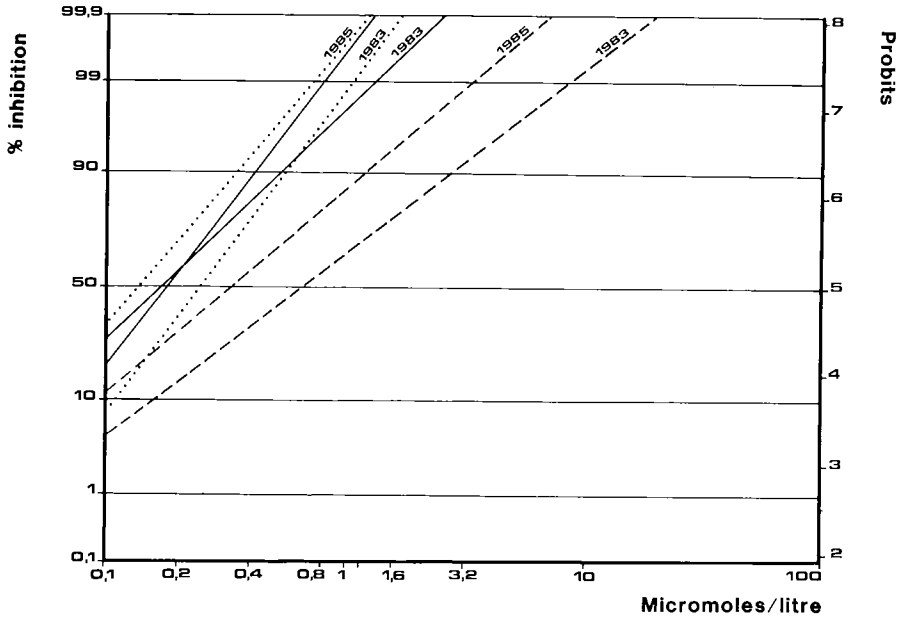


Figure 6.

— KINSHASA
 - - - LUBUMBASHI
 KATANA

Analyse des probits d'activité en fonction du log de la dose de méfloquine. Comparaison des droites de régression obtenues en 1983 et 1985 dans les trois endroits étudiés.

TABLEAU III

Nombre d'isolats de *P. falciparum* complètement inhibés en présence d'une dose donnée de schizonticide
 Détail de Lubumbashi

	Dose pmol/godet	Lubumbashi (entier)	Karavia	Cité cinq ans
Chloroquine	4	34/45 (76 %)	17/20 (85 %)	17/25 (68 %)
	5,7	36/45 (80 %)	17/20 (85 %)	19/25 (76 %)
	8	38/45 (84 %)	18/20 (90 %)	20/25 (80 %)
Méfloquine	4	15/48 (31 %)	4/22 (18 %)	11/26 (42 %)
	5,7	25/48 (52 %)	6/22 (27 %)	19/26 (73 %)
	8	39/48 (81 %)	15/22 (68 %)	24/26 (92 %)
	16	48/48 (100 %)	22/22 (100 %)	26/26 (100 %)
Quinine	16	4/46 (9 %)	1/22 (5 %)	3/24 (13 %)
	32	24/46 (52 %)	10/22 (46 %)	14/24 (58 %)
	64	41/46 (89 %)	18/22 (82 %)	23/24 (96 %)

L'amélioration sensible des résultats de 1985 par rapport à ceux de 1983 est donc due à l'effet cumulatif de la qualité des plaques de méfloquine ayant servi aux tests, et de la qualité de l'échantillon.

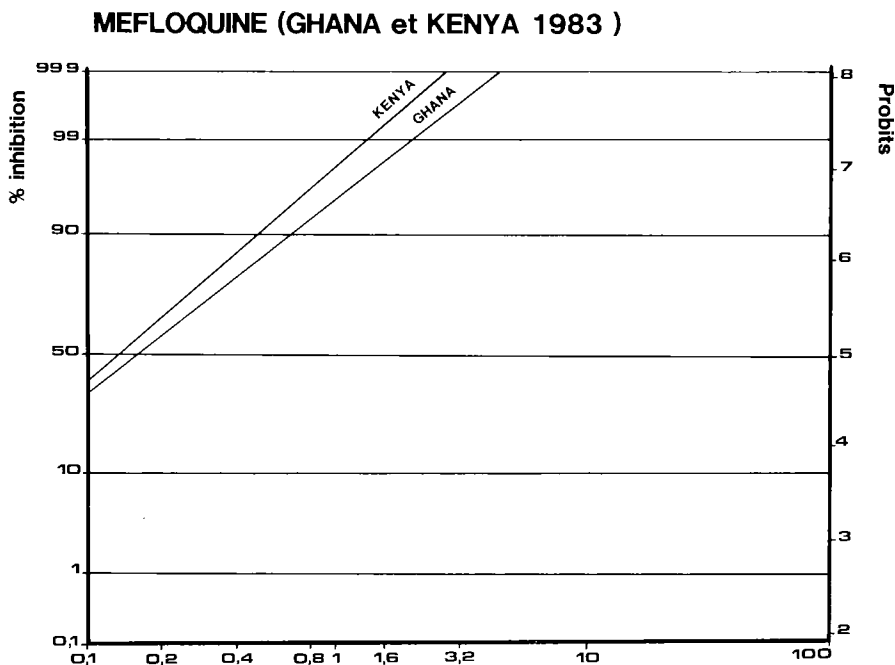


Figure 7.

Analyse des probits d'activité en fonction du log de la dose. Activité habituelle de la méfloquine en Afrique de l'Ouest et de l'Est en 1983. D'après les données de Vanderkaay et al. (10).

Aucune explication n'a été trouvée pour le défaut de sensibilité à la méfloquine de *P. falciparum* de Lubumbashi et spécialement de Karavia.

Cependant, il est intéressant de noter que les résultats des tests à la quinine vont dans le même sens puisqu'à Karavia la dose EC50 est de 6,03 $\mu\text{mol/l}$ tandis qu'à la cité cinq ans cette EC50 est de 2,08 $\mu\text{mol/l}$ (fig. 8).

La chloroquine, au contraire, s'est montrée légèrement plus active à Karavia (EC50 = 0,15 $\mu\text{mol/l}$; EC90 = 0,4 $\mu\text{mol/l}$) qu'à la cité cinq ans (EC50 = 0,14 $\mu\text{mol/l}$; EC90 = 0,8 $\mu\text{mol/l}$) (fig. 8).

La méfloquine, on le sait, appartient à la même famille chimique que la quinine. La Zambie, toute proche, a fait un usage extensif de la quinine dans un passé récent (4).

LUBUMBASHI : Karavia/Cité 5-ans

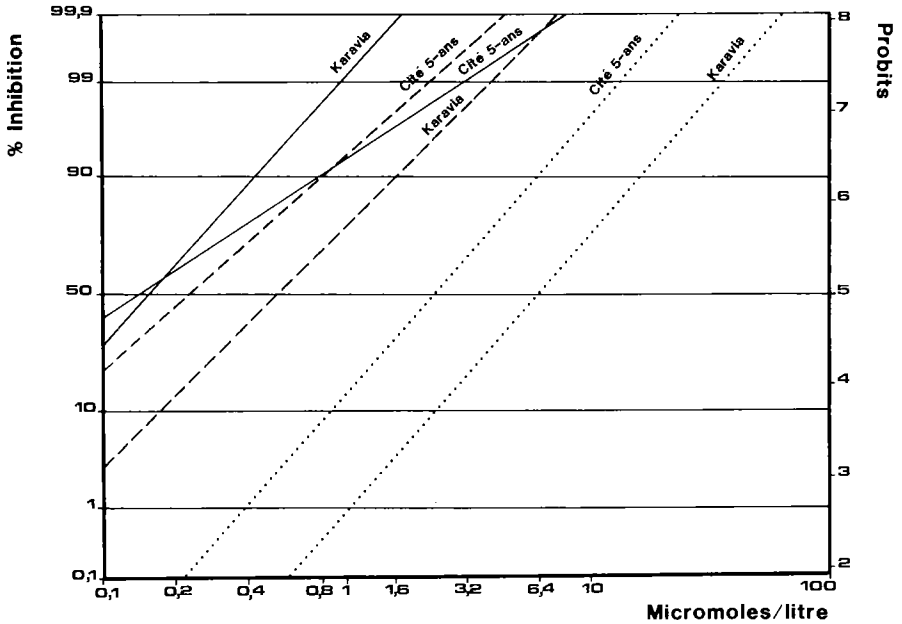


Figure 8.

————— CHLOROQUINE
 - - - - - MEFLOQUINE
 QUININE

Analyse des probits d'activité en fonction du log de la dose. Comparaison de l'activité des trois médicaments dans deux cités de la périphérie de la ville de Lubumbashi.

5. Variation géographique de l'activité de la chloroquine dans la zone de Katana

Selon que l'échantillon de Katana est pris dans son ensemble ou qu'il est séparé en deux sous-ensembles, villages de la moitié nord situés le long de la route Bukavu-Goma (route 1) d'une part et villages de la moitié sud situés sur une presqu'île s'avancant dans le lac Kivu et isolés des voies de communication d'autre part (route 2), les résultats sont différents (tableau IV, fig. 10). Au nord, la dose EC₅₀ est de 0,34 $\mu\text{mol/l}$ tandis qu'au sud elle est de 0,11 $\mu\text{mol/l}$. La dose EC₉₀ est de 1,6 $\mu\text{mol/l}$ au nord et de 0,6 $\mu\text{mol/l}$ au sud.

L'inclinaison des droites par rapport à l'axe des ordonnées dans les deux échantillonnages indique une hétérogénéité de la population parasitaire.

Le nombre de souches qui croissent en présence d'une dose de 8 pmols/godet (dose indiquant une résistance nette) n'est que de 4 % au sud alors qu'il est de 54% au nord.

LUBUMBASHI (Karavia) : MEFLOQUINE

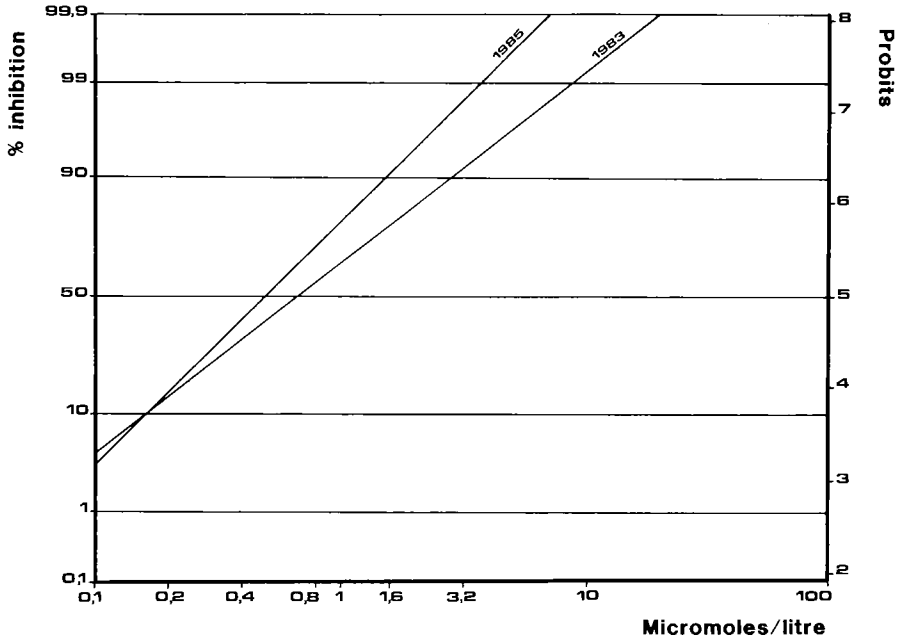


Figure 9.

Analyse des probits d'activité en fonction du log de la dose. Comparaison des résultats des microtest effectués en 1983 et 1985.

TABLEAU IV
 Nombre d'isolats de *P. falciparum* complètement inhibés
 en présence d'une dose donnée de schizonticide
 Détail de Katana

	Dose pmol/godet	Katana (entier)	Katana (route 1 : nord)	Katana (route 2 : sud)
Chloroquine	4	30/52 (58 %)	9/27 (33 %)	21/25 (84 %)
	5,7	34/52 (65 %)	11/27 (41 %)	23/25 (92 %)
	8	36/51 (71 %)	12/26 (46 %)	24/25 (96 %)
Méfloquine	4	48/52 (92 %)	26/27 (96 %)	22/25 (88 %)
	5,7	51/52 (98 %)	27/27 (100 %)	24/25 (96 %)
	8	52/52 (100 %)	27/27 (100 %)	25/25 (100 %)
Quinine	16	17/52 (33 %)	5/27 (19 %)	12/25 (48 %)
	32	36/52 (69 %)	17/27 (63 %)	19/25 (76 %)
	64	48/52 (92 %)	25/27 (93 %)	23/25 (92 %)

KATANA : Route 1/Route 2

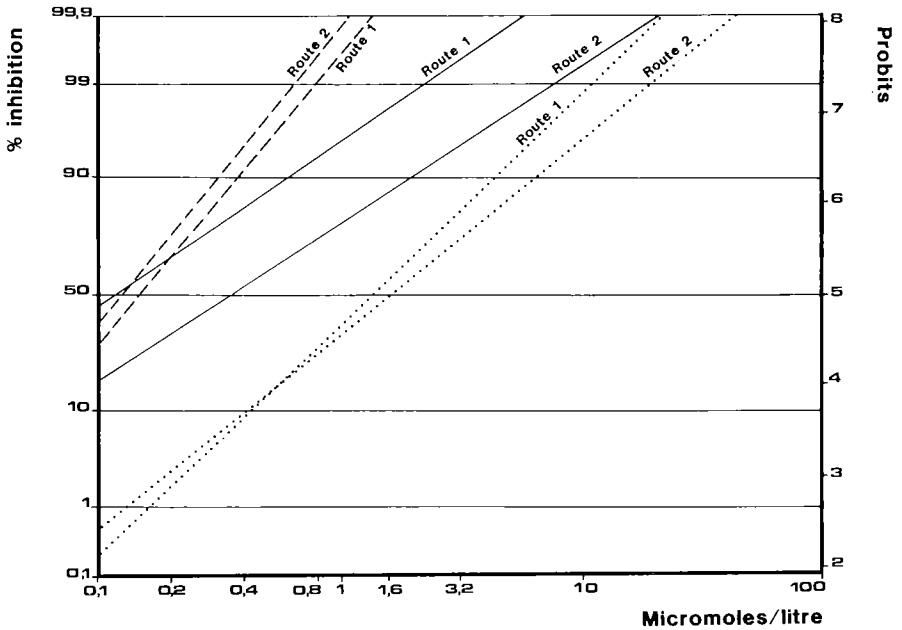


Figure 10.

————— CHLOROQUINE
- - - - - MEFLOQUINE
..... QUININE

Analyse des probits d'activité en fonction du log de la dose. Comparaison de l'activité des trois médicaments dans deux groupes de village de la zone de Katana, distants d'environ 30 Km.

Conclusions

1. Par rapport à 1983, la chloroquine a légèrement diminué d'activité en 1985 et une proportion plus importante de souches hautement résistantes est observée dans les trois endroits étudiés.

2. La standardisation du microtest est satisfaisante et les nécessaires distribués permettent la comparaison des résultats d'une équipe à l'autre travaillant en des endroits différents. Seules les plaques chargées de méfloquine sont sujettes à des variations assez grandes d'un lot à l'autre.

3. Les résultats de l'étude soigneusement standardisée de 1985 indiquent que les résultats obtenus par trois équipes différentes en 1983 étaient fiables. Les résultats aberrants obtenus avec la méfloquine en 1983 ont été amplement confirmés en 1985.

4. Dans une même agglomération, les résultats obtenus avec un produit peuvent varier considérablement d'un endroit à l'autre. C'est le cas de la sensibilité à la méfloquine à Lubumbashi et de la sensibilité à la chloroquine

à Katana. L'augmentation de la résistance en un point peut être attribuée à une augmentation du transit de personnes le long d'une voie de communication.

5. On assiste à une diminution de l'activité de la quinine. Le phénomène, présent partout, est le plus accusé à Kinshasa, malgré l'usage plus intensif de quinine dans la région du Kivu.

Remerciements — Ce travail a pu être réalisé grâce à un crédit du «Fonds d'instigation du Directeur» du Programme spécial de recherche en maladies tropicales. La firme Boehringer Pharma avait aidé à la réalisation des premières séries de tests, effectuées en 1983.

Evolution of the sensitivity of *P. falciparum* to chloroquine, quinine and mefloquine between 1983 and 1985 in Zaire.

Summary — The compared results of microtests performed in 1983 and 1985 at three different places in Zaire show that the percentage of resistant isolates of *Plasmodium falciparum* is on the increase as well for chloroquine as for quinine. The sensitivity of mefloquine did not change, but remained significantly lower in Lubumbashi than in the two other places. The sensitivity to quinine decreased everywhere, principally in Kinshasa. In Lubumbashi and Katana, the sample presents a topographical heterogeneity of the response to all three drugs. The Rieckmann's microtest, performed on two different occasions and in three different places, is reliable as far as chloroquine and quinine are concerned; mefloquine plates show differences in activity from one batch to another as can be seen when the results of 1983 and 1985 are compared.

Evolutie van de gevoeligheid van *P. falciparum* voor chloroquine, quinine en mefloquine tussen 1983 en 1985 in Zaire.

Samenvatting — Een vergelijking van de resultaten van microtesten uitgevoerd in drie verschillende Zairese streken tussen 1983 en 1985 wijst overal op een toename van aan chloroquine en quinine resistente isolaten van *Plasmodium falciparum*. De gevoeligheid voor mefloquine wijzigde zich niet, maar blijft toch lager in Lubumbashi dan in de andere twee gebieden. De gevoeligheid voor quinine is overal afgenomen, maar dit is vooral duidelijk in Kinshasa. In Lubumbashi en Katana wijzen de steekproeven op een topografische heterogeniteit van het aanslaan der drie geneesmiddelen. De microtest volgens Rieckmann die met een tussentijd van twee jaar in drie verschillende plaatsen werd uitgevoerd, levert betrouwbare en herhaalbare resultaten voor wat chloroquine en quinine betreft. De mefloquine-platen gaven activiteitsverschillen te zien van het ene lot tot het andere, zoals blijkt uit de vergelijking van de in 1983 en 1985 bekomen resultaten.

Reçu pour publication le 7 novembre 1986.

REFERENCES

1. Coene J, Taelman H, Wéry M: *In vivo* chloroquine-resistant falciparum malaria in Western Africa. The Lancet, 1986, i, 153-154.
2. Coosemans MH, Hendrix L, Barutwanayo M, Butoyi G, Onori E: Pharmacorésistance de *Plasmodium falciparum* au Burundi. Bull. W.H.O., 1985, 63, 331-338.
3. Delacollette C, Embonga B, Malengreau M: Response to chloroquine of infections with *Plasmodium falciparum* in the Kivu region of Zaire. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1983, 63, 171-173.
4. Kofi Ekue JM: Practical problems of chemotherapy of malaria in Africa. Presented on the IXth International Congress of infectious and parasitic diseases. Munich, July 1986. Not published.
5. 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.
6. Moran JS: Failure of chloroquine prophylaxis in *Plasmodium falciparum* in Zaire. The Lancet, 1983, i, 171-172.
7. Ngimbi NP, Wéry M, Henry MC, Mulumba MP: Réponse *in vivo* à la chloroquine au cours du traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* en région suburbaine de Kinshasa, Zaire. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1985, 65, suppl. 2, 123-135.

8. Nguyen-Dinh P: Etudes sur la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique: données actuelles. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1985, **65**, suppl. 2, 105-113.
9. Rieckmann KH, Sax LJ, Campbell GH, Mrema JE: Drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*: an *in vitro* microtechnique. Lancet, 1985, **65**, 147-153.
10. Vanderkaay HJ, Wernsdorfer WH, Froeling FMJA: *In vitro* response of *Plasmodium falciparum* to mefloquine. Studies conducted in West and East Africa. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1985, **65**, 147-153.
11. Wéry M, Ngimbi NP, Delacollette C, Mpungu MT, Gregory MG: Sensibilité des souches de *P. falciparum* à la chloroquine, la méfloquine et la quinine en 1983 au Zaïre. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1985, **65**, suppl. 2, 137-145.