

Evaluation de la sensibilité *ex vivo* de *Plasmodium falciparum* à la Dihydroartémisinine et à la Pipéraquine à Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

Ebou Catherine NEYA¹, Thomas BAZIE¹,
Frédéric NIKIEMA¹, Aminata FOFANA¹, Zachari KABRE¹,
Pengwendé Nadège ZOUBGA¹, Myreille SOME¹,
Tegawinde Josue KAGAMBEGA¹, Lassane KOALA¹,
Ernest SALOU² et Fabrice Anyirekun SOME¹

Résumé

Introduction : Au Burkina Faso, le paludisme demeure la première cause de consultation et d'hospitalisation dans les formations sanitaires. En zone d'endémie palustre, le renforcement de la surveillance des antipaludiques est prioritaire. L'évaluation de la sensibilité parasitaire *ex vivo* constitue un outil fondamental pour détecter l'émergence des résistances. Le présent travail avait pour but d'évaluer la sensibilité *ex vivo* des isolats cliniques de *Plasmodium falciparum* à la dihydroartémisinine (DHA) et à la pipéraquine (PQ) dans la ville de Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

Méthode : Nous avons conduit une étude transversale dans trois centres de santé dans la ville de Bobo-Dioulasso entre juin 2024 et janvier 2025. Du sang veineux (3-4mL) a été prélevé chez les sujets présentant un paludisme simple à forte parasitémie ($\geq 1\%$) pour des essais de culture *ex vivo* en présence de la DHA et de la PQ. La sensibilité *ex vivo* a été mesurée après un test standard d'inhibition de la croissance de 72 heures et les valeurs de concentrations inhibitrices 50% (CI₅₀) ont été déterminées à partir des courbes de dose-réponse.

Résultats : Au total 133 sujets ont été inclus dans cette étude dont 90,98% des échantillons mise en culture avec succès (121/133) pour la DHA et 85,71% (114/133) pour la PQ. Les valeurs médianes de la CI₅₀ étaient de 1,88 nM (IQR : 0,31-9,58) et 8,49 nM (IQR : 1,43-39,67) respectivement pour la DHA et la PQ.

Conclusion : L'étude a montré que les isolats de *Plasmodium falciparum* sont très sensibles à la DHA et à la PQ.

Mots-clés : Burkina Faso ; *Plasmodium falciparum* ; Dihydroartémisinine ; Pipéraquine ; sensibilité *ex vivo*,

¹ Institut de Recherche en Sciences de la Santé, Direction Régionale de l'Ouest (IRSS-DRO), Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

² Université Nazi Boni, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

*Auteur correspondant : NEYA Ebou Catherine, +22667960566, neyaeboucatherine@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8410-7660>

Ex-vivo assessment of the sensitivity of *Plasmodium falciparum* to dihydroartemisinin and piperazine in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

Abstract

Introduction: In Burkina Faso, malaria remains the leading cause of outpatient consultations and hospitalizations. In endemic settings, strengthening the surveillance of antimalarial drug efficacy is a priority. Assessing *ex vivo* parasite susceptibility represents a fundamental tool for detecting emerging resistance. This study aimed to evaluate the *ex vivo* susceptibility of *Plasmodium falciparum* clinical isolates to dihydroartemisinin (DHA) and piperazine (PQ) in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

Methods: We conducted a cross-sectional study across three health centers in Bobo-Dioulasso between June 2024 and January 2025. Venous blood samples (3–4 mL) were collected from patients with uncomplicated malaria presenting high parasitemia ($\geq 1\%$) for *ex vivo* culture assays with DHA and PQ. *Ex vivo* susceptibility was assessed using a standard 72-hour growth inhibition assay, and 50% inhibitory concentration (IC₅₀) values were calculated from dose-response curves.

Results: A total of 133 patients were included in this study; successful *ex vivo* culture was achieved for 90.98% (121/133) of the isolates with DHA and 85.71% (114/133) with PQ. Median IC₅₀ values were 1.88 nM (IQR: 0.31-9.58) for DHA and 8.49 nM (IQR: 1.43-39.67) for PQ.

Conclusion: These findings demonstrate high *ex vivo* susceptibility of *Plasmodium falciparum* isolates to both dihydroartemisinin and piperazine.

Keywords : *Plasmodium falciparum* ; dihydroartémisinine ; pipérazine ; *ex vivo* susceptibility.

Introduction

Pour faire face à l'apparition et à la propagation de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine, le Burkina Faso à l'instar des autres pays endémiques au paludisme a adopté depuis 2005 l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base des dérivés d'artémisinine (CTA) (1). Initialement, Artemether-Luméfantrine (AL) et Artésunate-Amodiaquine (AS-AQ) constituaient les traitements de première ligne contre le paludisme simple (1). A la suite du retrait de AS-AQ, la Dihydroartémisinine-Pipérazine (DHA-PQ), et plus récemment l'Artésunate-Pyronaridine ont été intégrées à l'arsenal thérapeutique comme traitements de premières intentions contre le paludisme simple (2). Parmi les CTA utilisés au Burkina Faso, la DHA-PQ présente l'un des meilleurs profils d'efficacité en matière de prise en charge médicamenteuse du paludisme simple (3). De nombreuses études ont démontré une bonne efficacité des CTA dans le traitement du paludisme

simple (4–6). En 2025, le ministère de la santé du Burkina Faso a annoncé une baisse historique de 32,17% des cas de paludisme et 43,83% pour le nombre de décès dans le pays (7).

Malgré cette réduction significative du nombre de cas durant l'année 2025, le paludisme demeurait la principale cause des motifs de consultation et d'hospitalisation dans les formations sanitaires (8). Bien qu'une étude récente ait rapporté une baisse d'efficacité clinique des CTA au Burkina Faso (9), de notre connaissance, aucune étude n'a démontré à ce jour de résistance confirmée des parasites du paludisme aux CTA dans le pays (10,11).

L'émergence et la propagation de la résistance de *Plasmodium falciparum* à l'artémisinine, ses dérivés et médicaments partenaires des CTA demeurent une menace qui compromet les programmes de contrôle du paludisme. Initialement apparue en Asie du Sud-Est, la résistance partielle à l'artémisinine a émergé de façon indépendante dans plusieurs pays d'Afrique notamment en Ouganda, le Rwanda et l'Éthiopie (12–14) compromettant ainsi les efforts de contrôle et d'élimination du paludisme sur le continent (15). La surveillance de l'efficacité des antipaludiques disponibles constitue une priorité absolue dans les pays d'endémie palustre afin de détecter précocement l'émergence des parasites résistants et d'ajuster à temps les politiques thérapeutiques nationales (16). Les méthodes de surveillance reposent principalement sur des essais d'efficacité thérapeutique *in vivo*, les tests de sensibilité parasitaire *in vitro* / *ex vivo* et la détection de marqueurs moléculaires associés à la résistance chez des sujets humains infectés (17). En l'absence d'alternatives thérapeutiques immédiates, la surveillance de la sensibilité des parasites aux médicaments de première ligne disponibles s'impose comme une nécessité critique. Le présent travail s'est donné pour objectif d'évaluer la sensibilité *ex vivo* de *Plasmodium falciparum* à la dihydroartémisinine et à la pipéraquline chez les patients atteints de paludisme à Bobo-Dioulasso au Burkina Faso.

I. Méthodologie

I.1. Type, site et période d'étude

Nous avons réalisé une étude transversale descriptive du 01 juin 2024 au 31 janvier 2025, dans les centres de santé et de Promotion sociale de Hamdalaye, Colsama ainsi que dans le centre médical de Sakaby dans

la ville de Bobo-Dioulasso, région du Guiriko à l'ouest du Burkina Faso.

I.2. Critère d'inclusion et de non-inclusion

Les participants de cette étude sont des sujets âgés de plus de six mois, venant en consultation dans lesdits centres de santé pour suspicion de paludisme simple confirmé au test de diagnostic rapide (TDR). Étaient exclus de cette étude, les femmes enceintes et tous les sujets ayant déjà pris des antipaludiques au cours des deux dernières semaines.

I.3. Collecte des échantillons biologiques

Tous les sujets ayant une fièvre ou une histoire de fièvre dans les dernières 24 heures ont bénéficié d'un test de diagnostic rapide (TDR, HRP) du paludisme. Une goutte épaisse frottis mince a été faite chez les sujets positifs au TDR avant l'inclusion. Seuls les sujets ayant une mono-infection à *Plasmodium falciparum* et une densité parasitaire supérieure à 1% ont été inclus. Pour tous les participants inclus, environ 3-4mL de sang veineux sur EDTA ont été prélevés pour les tests de sensibilité *ex vivo* au laboratoire de culture cellulaire de l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé, Direction Régionale de l'Ouest (IRSS-DRO).

I.4. Sensibilité *ex vivo* de la dihydroartémisinine et de la pipéraquline

Traitement des prélèvements de sang veineux parasités

Les prélèvements de sang veineux parasités ont été centrifugés à 2000 rpm pendant 10 minutes à température ambiante. Après centrifugation, le plasma et la couche leuco plaquettaire ont été éliminés. Le culot érythrocytaire a été récupéré et lavé trois fois avec du milieu « Roswell Park Memorial Institute medium » (RPMI 1640, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) préchauffé à 37°C. Après lavage, le culot obtenu a été remis en suspension à un taux d'hématocrite de 50% dans un milieu de culture complet (MCC) composé du RPMI 1640, 24 mM NaHCO₃, 0.1 mM d'hypoxanthine et de 0.5% d'AlbuMAX II. Un frottis mince de tous les échantillons a été de nouveau réalisé pour confirmer une densité parasitaire $\geq 1\%$ avant la mise en culture des isolats de *P. falciparum*.

Test d'inhibition de croissance *ex vivo*

La sensibilité à la DHA et à la PQ a été mesurée en utilisant le test d'inhibition de croissance sur des plaques de culture pendant 72h avec détection utilisant le tampon « SYBERGREEN » comme précédemment décrit (18). La DHA et la PQ fournies par Medicines for Malaria Venture (Genève, Suisse) (MMV) ont été dissoutes dans du diméthylsulfoxyde (DMSO 0,4%) pour obtenir des concentrations de stockage de 10mM puis incubées à 37°C pendant 24heures et conservées à -20°C. La solution de stockage a été par la suite diluée à une concentration finale de travail de 10µM avec le milieu de culture complet.

Les concentrations finales des médicaments ont ensuite été diluées en série (3 fois) dans du milieu de culture complet sur des microplaques de 96 puits, incluant des puits témoins ne contenant ni médicament et sans parasite. Les concentrations ont été optimisées pour capturer les courbes dose-réponse complètes. Les érythrocytes parasités ont été dilués avec du sang O+ (ou à défaut AB+) non infectés pour obtenir 200µL de culture par puits avec 0,2 % de parasitémie et à 2 % d'hématocrite. Les plaques de culture ont été placées par la suite dans un incubateur modulaire, gazées chaque matin et soir avec un mélange de 5% de CO₂, 5% d'O₂ et 90% de N₂) et maintenues pendant 72 h dans un incubateur à 37 °C. Après 72 h d'incubation les plaques étaient emballées dans du papier aluminium et conservées à -20°C en attendant la mesure de la densité optique (lecture).

Pour la mesure de la densité optique, toutes les plaques ont été décongelées et les puits ont été homogénéisés (15 fois). Par la suite, 100µL du mélange homogénéisé de chaque puit est transféré dans des plaques noirs contenant au préalable un mélange de 100µL de la solution tampon de lyse (Tris 20mM, EDTA 5mM, 0,008% de saponine, 0,08% de Triton X-100) et de 0,2µL/mL de SYBR Green. Ainsi les contenus des plaques noires ont été bien mélangés (10 fois) et les plaques incubées pendant 1 heure à température ambiante à l'abri de la lumière. La fluorescence a été mesurée avec un spectrophotomètre FLUOstar Omega (BMG LabTech, Cary, Caroline du Nord, USA ; excitation à 485 nm et émission à 530 nm).

Les souches de parasites de référence Dd2 (MRA-156) et 3D7 (MRA-102) (BEI Resources, Manassas, VA, USA) ont été testées régulièrement au cours de la période d'étude. Les valeurs des CI₅₀ ont été dérivées en traçant l'intensité de fluorescence en fonction de la concentration du médicament et en les ajustant à une courbe non

linéaire à l'aide d'une équation de Hill à quatre paramètres dans Prism (logiciel GraphPad, version 9.0). Le seuil de CI_{50} pour la résistance *ex vivo* a été défini à ≥ 12 nM pour la DHA, ≥ 100 nM pour la chloroquine, ≥ 80 nM pour la monodéséthylamodiaquine, ≥ 135 nM pour la PQ (19).

I.5. Saisie et Analyse des données

Les données collectées ont été saisies sur Excel Microsoft 2016. L'analyse statistique des données a été faite à l'aide des logiciels GraphPad prism version 10.6.1 et XLSTAT version 27.2.0. Le test de Spearman a été utilisé pour l'analyse des corrélations entre l'âge, la parasitémie et la CI_{50} . Les variables qualitatives ont été traitées à partir du calcul des proportions et des effectifs. Les résultats des variables quantitatives ont été exprimés en moyenne plus ou moins l'écart-type, médiane et intervalle interquartile.

I.6. Considérations éthiques

Le protocole de cette étude et tous les documents relatifs ont reçu une approbation initiale du comité d'éthique institutionnelle de l'IRSS-DRO (CEIRES ; N°A 0025/2018 du 16 Novembre 2018). Le renouvellement de cette approbation se fait chaque année auprès du même comité d'éthique. Nous avons obtenu le renouvellement de l'approbation éthique en 2024 avant de procéder à la collecte des échantillons. Tous les participants de l'étude ont signé un consentement éclairé avant leur participation à l'étude. Le consentement éclairé des participants de moins de 18 ans a été obtenu auprès de leurs parents ou de leur tuteur légal.

II. Résultats

II.1. Caractéristiques socio-démographiques et biologiques des participants

Au total 133 sujets sur 399 patients reçus en consultation dans les trois centres de santé ont été inclus pour la réalisation des tests de sensibilité *ex vivo*. L'âge médian des participants était de 13 ans avec des extrêmes de 4 à 60 ans. Les hommes prédominaient avec une proportion de 59,40% (79/133) soit un sex-ratio (H/F) de 1,46. La parasitémie médiane des échantillons collectés chez les participants était de 1,87%. Les caractéristiques de base de la population sont consignées dans le tableau I.

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants et sites de collecte des échantillons

Caractéristiques des patients	Effectif (n)	Proportion (%)	Médiane [Min – Max]
Sites de recrutement			
Colsama	15	11,28	NA
Hamdalaye	105	78,95	NA
Sakaby	13	9,77	NA
Distribution par âge et par sexe			
Âge (années)	NA	NA	13 [4 – 60]
Masculin	79	59,39	NA
Féminin	54	40,61	NA
Données cliniques			
Parasitémie (%)*	NA	NA	1,87 [0,60 – 9,41]

N : effectif total de la cohorte ; n : effectif du sous-groupe. [Min – Max] : valeurs minimale et maximale observées dans l'échantillon. NA : non applicable pour cette catégorie statistique. *Parasitémie exprimée en pourcentage (%) d'hématies parasitées.

II.2. Sensibilité ex vivo de *Plasmodium falciparum* à la DHA

Sur les 133 sujets inclus, nous avons mis en culture avec succès 121 (90,98%) prélèvements sanguins pour l'évaluation de la sensibilité *ex vivo* à la DHA. La valeur médiane des concentrations inhibitrices 50% (CI₅₀) de la DHA était de 1,88 nM (IQR : 0,31-9,58) contre 2,55 ± 0,94 nM et 1,45 ± 1,59 nM respectivement pour 3D7 et Dd2 (**Tableau II**). Toutes les valeurs des CI₅₀ obtenues étaient inférieures à 12 mM valeur considérée comme seuil de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la dihydroartémisinine (19,20). La dispersion des CI₅₀ pour la DHA est modérée et la plupart des valeurs se situant entre 1 et 5 nM (**Figure1**).

Tableau II : Valeurs des concentrations inhibitrices 50% de la Dihydroartémisinine pour les isolats cliniques et les souches de références de *Plasmodium falciparum*

DHA	Effectif	CI ₅₀ (nM) Médiane/moyenne ± SD	IQR	Min–Max
Isolats cliniques	121	1,88	1,33 – 2,55	0,31-9,59
Souche 3D7	2	2,55 ± 0,94	ND	ND
Souche Dd2	2	1,45 ± 1,59	ND	ND

CI₅₀ : concentration inhibitrice à 50 % ; IQR : écart interquartile (Q1 – Q3) ; SD : écart-type ; ND : non déterminé (effectif insuffisant, n = 2, pour un intervalle interquartile ou un min-max informatifs).

La figure ci-dessous présente la dispersion des valeurs des CI_{50} de la Dihydroartémisinine (DHA) pour les isolats cliniques et les souches de références.

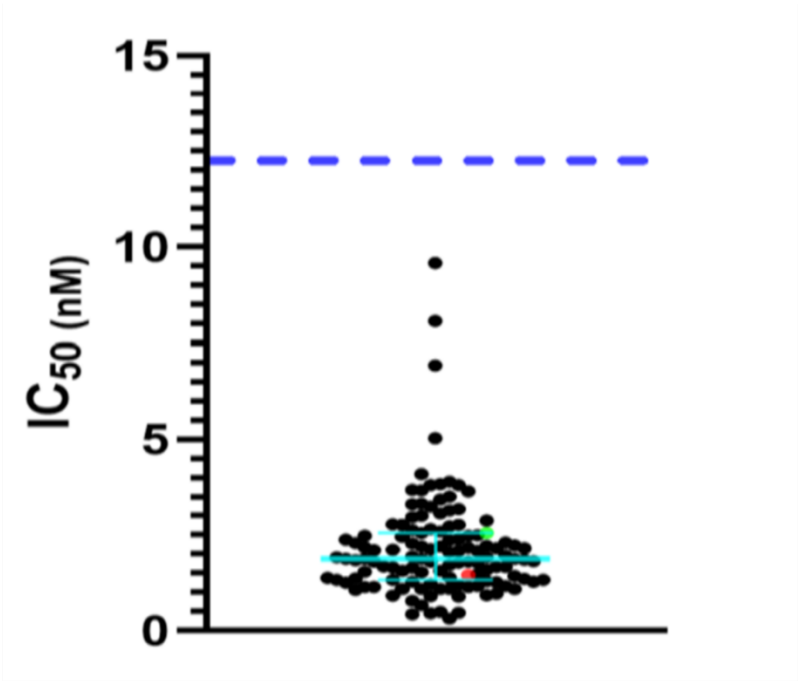


Figure 1: Sensibilité ex vivo des isolats de *P. falciparum* à la DHA.

Les points noirs représentent les valeurs des CI_{50} de la Dihydroartémisinine pour chaque isolat clinique de *Plasmodium falciparum* testé. Les points vert et rouge correspondent respectivement aux valeurs des CI_{50} des souches témoins 3D7 et Dd2. La ligne verticale relie le premier et troisième quartile et la ligne horizontale du milieu représente la médiane

II.3. Sensibilité ex vivo de *Plasmodium falciparum* à la PQ

Au total 114 sur 133 (85,71%) des prélèvements sanguins parasités collectés ont été mis en culture avec succès pour la l’évaluation de la sensibilité *ex vivo* à la PQ. La valeur médiane des CI_{50} était de 8,49 nM (IQR : 1,43-39,67) contre respectivement $10,99 \pm 0,63$ nM et $9,40 \pm 8,18$ nM pour les souches de référence 3D7 et Dd2 (**Tableau III**). Toutes les valeurs CI_{50} obtenus étaient inférieures à 135 nM considérée comme seuil de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la Pipéraquine(19,20) (**Figure2**).

Tableau III: Valeurs des concentrations inhibitrices 50% de la pipéraquline pour les isolats cliniques et les souches de références de *Plasmodium falciparum*

PQ	Effectif	CI50(nM) Médiane/moyenne ± SD	IQR ±	Min–Max
Isolats cliniques	114	8,49	5,29 – 12,42	1,43-39,67
Souche 3D7	2	10,99 ± 0,63	ND	ND
Souche Dd2	2	9,40 ± 8,18	ND	ND

CI50 : concentration inhibitrice à 50 % ; *IQR* : écart interquartile (*Q1 – Q3*) ; *SD* : écart-type ; *ND* : non déterminé (effectif insuffisant, *n* = 2, pour un intervalle interquartile ou un min-max informatifs).

La Figure 2 ci-dessous illustre la dispersion des valeurs des CI50 de la PQ pour les isolats pour les isolats cliniques et les souches de références.

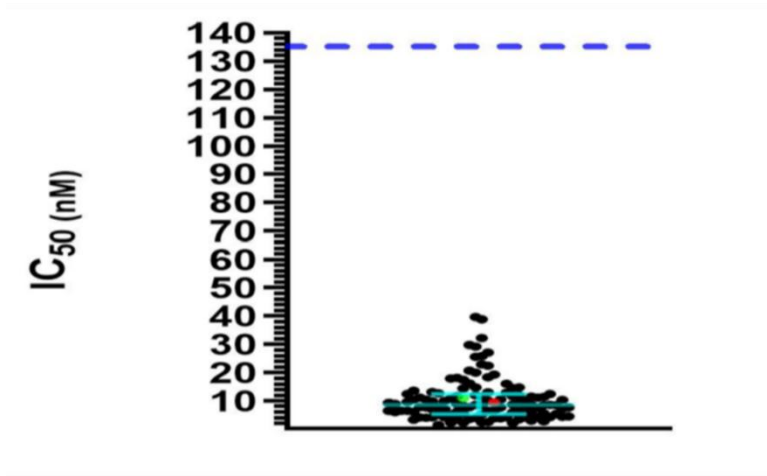


Figure 2: Sensibilité ex vivo des isolats de *P. falciparum* à la pipéraquline

Les points noirs représentent les valeurs des CI₅₀ de la pipéraquline pour chaque isolat clinique de *Plasmodium falciparum* testé. Les points vert et rouge correspondent respectivement à celles des CI₅₀ des souches témoins 3D7 et Dd2. La ligne verticale relie le premier et troisième quartile et la ligne horizontale du milieu représente la médiane.

III. Discussion

Les médicaments antipaludiques demeurent une pierre angulaire dans la lutte contre le paludisme, bien que la résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques constitue une menace pour tous les schémas thérapeutiques disponibles (21–23). En l'absence d'alternative thérapeutique immédiate, la surveillance continue de la résistance aux antipaludiques actuels, surtout les CTA dans les pays endémiques est d'une grande priorité (24). Dans cette étude nous avons évalué la sensibilité *ex vivo* des isolats de *P. falciparum* fraîchement collectés à la DHA, le dérivé actif de l'artémisinine et à la PQ, une des molécules utilisées en combinaison avec le dérivé d'artémisinine dans la ville de Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

Les participants à l'étude étaient constitués majoritairement d'hommes (59,40 %), avec un sex-ratio (H/F) de 1,46 en faveur du sexe masculin. Cette prédominance masculine est fréquemment rapportée dans les études portant sur le paludisme clinique en Afrique subsaharienne et n'est généralement pas attribuée à une susceptibilité biologique différentielle entre les sexes, mais plutôt à des facteurs comportementaux et socio-économiques. Une étude menée au Nigéria avait fait le même constat, où les garçons présentaient une prévalence significativement plus élevée du paludisme que les filles (80,3 % contre 61,4 %), un écart attribué à un comportement plus aventureux et à une fréquentation plus importante des espaces extérieurs favorisant l'exposition aux piqûres de moustiques (25). L'âge médian relativement bas de nos participants (13 ans) identifie les enfants d'âge scolaire comme un réservoir parasitaire majeur en zone de transmission modérée à élever. Une étude conduite à Bobo-Dioulasso sur les mêmes sites a rapporté les résultats similaires (6).

Nos résultats ont démontré que les deux médicaments testés demeurent actifs contre les isolats de *P. falciparum* fraîchement collectés dans la ville de Bobo-Dioulasso.

La valeur médiane de CI_{50} de la DHA était inférieure à 2 nM pendant que toutes les valeurs individuelles de CI_{50} étaient inférieures à 12 nM, valeur seuil de la résistance à la DHA (19,26). Ces résultats nous offrent une assurance quant à l'activité antipaludique de la DHA, le dérivé de l'artémisinine. La valeur médiane de CI_{50} de la DHA obtenue dans notre étude (1,88 nM) est très proche de celle rapportée récemment dans la même ville de Bobo-Dioulasso, où une étude menée en 2021-2022 avait établi une médiane de CI_{50} de 3,7 nM (IQR 2,2-5,5) (6). Ces résultats

corroboient ceux d'études antérieures menées au Burkina Faso (5,6,27,28) et pourraient expliquer l'efficacité thérapeutique des CTA en générale. Une étude antérieure conduite cinq ans après le changement de politique thérapeutique nationale avait également classé la DHA comme l'antipaludique le plus efficace parmi six antipaludiques testés, avec des CI_{50} moyennes géométriques comprises entre 0,8 et 0,9 nM, concluant que les dérivés de l'artémisinine demeuraient hautement efficaces au Burkina Faso et que l'association DHA-PQ constituait une alternative thérapeutique valable (27). Des valeurs similaires ont également été rapportées au Sénégal où la CI_{50} moyenne de la DHA était de 2,23 nM (29), ce qui suggère une conservation régionale de la sensibilité à cette médicament en Afrique de l'Ouest. Cette sensibilité phénotypique conservée est cohérente avec les données moléculaires disponibles : les mutations validées du gène *pfk13*, responsables de la résistance partielle à l'artémisinine en Asie du Sud-Est et plus récemment en Afrique de l'Est, n'ont pas été rapportées au Burkina Faso (6). De même, certaines études antérieures ont démontrées une absence globale dans le pays des mutations du gène *pfk13* associées à la résistance partielle à l'artémisinine (30–33). Des résultats similaires ont été rapportés au Mozambique lors d'un suivi d'efficacité thérapeutique en 2018, où aucune mutation *pfk13* validée n'a été détectée, de même lors d'une autre étude transversale menée en 2023 dans trois provinces de Niassa, Manica et Maputo (34,35). De plus dans certains districts d'élimination du paludisme en Afrique du Sud, de rares cas de mutations mineures non validées ont été détectées (36). Contrairement à la situation observée dans certains pays de l'Afrique de l'Est et de la Corne de l'Afrique, où plusieurs mutations validées du gène *pfk13* sont désormais bien établies et en pleine expansion géographique notamment R561H au Rwanda (37) A675V et C469Y en Ouganda (38) et en Tanzanie (39) ainsi que R622I en Éthiopie et en Érythrée (40). Plus récemment, la mutation P441L, initialement décrite en Asie du Sud-Est, a également été signalée à des fréquences croissantes en Ouganda, au Rwanda et en Tanzanie (41,42). Ces marqueurs demeurent globalement peu fréquentes ou absentes en Afrique de l'Ouest mais leur détection sporadique au Ghana souligne la nécessité d'une surveillance moléculaire renforcée et harmonisée à l'échelle du continent (43).

Tout comme avec la DHA, nos analyses ont également démontré que les isolats de *Plasmodium falciparum* étaient majoritairement très sensibles à la pipéraquine avec une valeur médiane de CI_{50} de 8,49 nM

(IQR : 1,43-39,67), inférieure à 10 nM. Toutes les valeurs individuelles de CI_{50} obtenues étaient inférieures à 135 nM (19,26). Ce profil de sensibilité conservée est cohérent avec les données rapportées récemment à Bobo-Dioulasso indiquant une CI_{50} médiane de 6,1 nM (IQR 3,6-9,2) (6). Des données comparables ont été rapportées au Kenya où la CI_{50} médiane à la pipéraquine est restée stable dans le suivi longitudinal de la sensibilité entre 2008 et 2021 avec des valeurs deçà du seuil de résistance (44). D'autres études en France métropolitaine ont montré que les parasites provenant des voyageurs venant d'Afrique sont très sensibles à la pipéraquine avec une baisse significative de la proportion des allèles mutants PfCRT76 et PfMDR86-1 entre 2016 et 2023 (45,46). Cette bonne sensibilité à la pipéraquine observée en Afrique de l'Ouest contraste avec la situation observée en Asie du Sud-Est, où l'émergence rapide d'une résistance *ex vivo* à la pipéraquine a été documentée dans le nord du Cambodge, faisant suite à des années de déploiement intensif de la dihydroartémisinine-pipéraquine comme traitement de première ligne (47).

L'expérience asiatique constitue un signal d'alerte important montrant que la sensibilité *ex vivo* peut évoluer rapidement sous forte pression médicamenteuse, ce qui justifie une surveillance renforcée et continue de la pipéraquine en Afrique de l'Ouest, où cette molécule reste largement utilisée en association avec la DHA.

Limites de l'étude

Cette étude a été conduite dans une seule ville (Bobo-Dioulasso) et sur un échantillon de taille modeste, ce qui limite la généralisation des résultats à l'ensemble du territoire national, où la pression médicamenteuse et la transmission varient selon les régions. Aussi les seuils de résistance retenue pour la DHA (12 nM) et la pipéraquine (135 nM) ne font pas l'objet d'un consensus international validé par l'Organisation mondiale de la Santé. Contrairement aux seuils établis pour la chloroquine ou la quinine, les seuils pour la luméfántrine, la pipéraquine et la dihydroartémisinine sont encore mal définis à l'échelle internationale ce qui impose une prudence dans l'interprétation absolue de nos résultats. De même l'absence de génotypage des marqueurs moléculaires de résistance (*Pfkl3*, *Pfcrt*, *Pfmdr1*, *Pfpm2/3*) sur nos propres isolats limite la mise en correspondance directe entre phénotype et génotype, contrairement à l'approche intégrée adoptée par d'autres études de la sous-région.

Conclusion

La présente étude a montré que les isolats de *P. falciparum* fraîchement collectés sont globalement très sensibles à la DHA et à la PQ dans les trois centres de Bobo-Dioulasso. Cependant, compte tenu de la propagation de la résistance partielle à l'artémisinine, à la baisse d'efficacité des CTA rapportée au Burkina Faso, la surveillance continue de la résistance aux antipaludiques combinant les méthodes *ex vivo* et les marqueurs moléculaires de résistance demeure une priorité.

Contribution des auteurs

AFS, a conçu l'étude. AFS, BT, FN, AF, ZK, et ECN ont suivi les activités sur le terrain et en laboratoire. AFS, a fourni des conseils techniques pour la culture. KZ, FA, BT, PNZ, MS, TJK et ECN ont effectué les travaux de terrain et les analyses de laboratoire. PNZ et ECN ont effectué l'analyse statistique des résultats. ECN a rédigé la première version du manuscrit. AFS, BT, FN, AF ont révisé le manuscrit. Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale de ce manuscrit.

Conflit d'intérêt

Tous les auteurs déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références bibliographiques

1. Zongo I, Tinto H, Drabo KM, Rouamba N, Guiguemde TR, Ouedraogo JB. Historique de la chloroquine résistance de 2001 à 2004 au Burkina Faso : les raisons d'un changement de la politique nationale de traitement du paludisme simple : Retrospective review of chloroquine efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Burkina Faso over four years (2001 to 2004). Sci Santé 2007 [En ligne]. https://revuesciences.techniquesburkina.org/index.php/sciences_de_la_sante/article/view/223. Consulté le 15 avr 2026 ;30(1 et 2).
2. Ministère de la Santé. Plan Stratégique National de Lutte contre le Paludisme 2021-2025 [En ligne]. https://pnd.finances.bf/lesdocuments/docpnd_507NMA_224.pdf. Consulté le 11 mars 2026.

3. Sagara I, Beavogui AH, Zongo I, Soulama I, Borghini-Fuhrer I, Fofana B, et al. Pyronaridine–artesunate or dihydroartemisinin–piperaquine versus current first-line therapies for repeated treatment of uncomplicated malaria: a randomised, multicentre, open-label, longitudinal, controlled, phase 3b/4 trial. *The Lancet*. 7 avr 2018;391(10128):1378-90. doi:10.1016/S0140-6736(18)30291-5 PubMed PMID: 29606364.
4. Bamba S I. STUDY ON THE IN VITRO RESISTANCE OF PLASMODIUM FALCIPARUM TO ANTIMALARIAL DRUGS COUPLED WITH PFMDR1 MUTATION IN BOBODIOULASSO, BURKINA FASO. *Dakar Med*. 1 janv 2011 ;56 :294-302.
5. Yarga S. DB. Évaluation de la sensibilité in vitro d'isolats de *Plasmodium falciparum* à 5 antipaludiques à Nanoro. 2013.
6. Somé AF, Conrad MD, Kabré Z, Fofana A, Yerbanga RS, Bazié T, et al. Ex vivo drug susceptibility and resistance mediating genetic polymorphisms of *Plasmodium falciparum* in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. *Antimicrob Agents Chemother*. 68(4): e01534-23. doi:10.1128/aac.01534-23 PubMed PMID: 38411062; PubMed Central PMCID: PMC10989024.
7. Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique. Lutte contre le paludisme : à Boulmiougou, les acteurs saluent une chute historique des cas et des décès en 2025. [En ligne]. https://www.sante.gov.bf/detail?tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&tx_news_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx_news_pi1%5Bnews%5D=1090&cHash=c56bd4e8d6d145c7eecf36ab6c8bcb6d. Consulté le 26 mars 2026
8. Severe Malaria Observatory. Le paludisme au Burkina Faso : statistiques | Severe Malaria Observatory [En ligne]. <https://www.severemalaria.org/fr/pays/burkina-faso>. Consulté le 9 février 2026.
9. Gansané A, Moriarty LF, Ménard D, Yerbanga I, Ouedraogo E, Sondo P, et al. Anti-malarial efficacy and resistance monitoring of artemether-lumefantrine and dihydroartemisinin-piperaquine shows inadequate efficacy in children in Burkina Faso, 2017–2018. *Malar J*. 19 janv 2021;20(1):48. doi:10.1186/s12936-021-03585-6
10. Gansane A, Tarama, Lingani, Siaka Debe, Farida Tiendrebeogo, C, Moussa W.

Efficacy_of_artemether_lumefantrine_dihydroartemisinin_piperaquine_and_artesunate_pyronaridine_for_the_treatment_of_uncomplicated_Plasmodium_falciparum_malaria_in_Burkina_Faso_2020_2021_b17a5d35cc.pdf. [En ligne] https://media.malariaworld.org/Efficacy_of_artemether_lumefantrine_dihydroartemisinin_piperaquine_and_artesunate_pyronaridine_for_the_treatment_of_uncomplicated_Plasmodium_falciparum_malaria_in_Burkina_Faso_2020_2021_b17a5d35cc.pdf. Consulté le 8 Juillet 2026.

11. Somé AF, Sorgho H, Zongo I, Bazié T, Nikiéma F, Sawadogo A, et al. Polymorphisms in K13, pfcr1, pfmdr1, pfdhfr, and pfdhps in parasites isolated from symptomatic malaria patients in Burkina Faso. *Parasite*. 2016; 23:60. doi:10.1051/parasite/2016069 PubMed PMID: 28004634; PubMed Central PMCID: PMC5178381.
12. Kojom Foko LP, Sharma A. Artemisinin resistance threat in Central and West Africa needs holistic action. *J Public Health Afr*. 16 janv 2026;17(1):1405. doi:10.4102/jphia. v17i1.1405 PubMed PMID: 41647602; PubMed Central PMCID: PMC12869459.
13. Maiga FO, Dembele L, Dama S, Diakite O, Diallo F, Sogore F, et al. Plasmodium falciparum field isolates drug susceptibility in Mali. *JAC-Antimicrob Resist*. 12 févr 2026;8(1): dlag015. doi:10.1093/jacamr/dlag015 PubMed PMID: 41696711; PubMed Central PMCID: PMC12895194.
14. Owoloye A, Olufemi M, Idowu ET, Oyebola KM. Prevalence of potential mediators of artemisinin resistance in African isolates of Plasmodium falciparum. *Malar J*. 2 déc 2021; 20:451. doi:10.1186/s12936-021-03987-6 PubMed PMID: 34856982; PubMed Central PMCID: PMC8638531.
15. OMS. Combattre la résistance émergente aux médicaments antipaludiques en Afrique. nov 2022. [En ligne]. <https://www.who.int/fr/news/item/18-11-2022-tackling-emerging-antimalarial-drug-resistance-in-africa>. Consulté le 15 avril 2026]
16. Rapport OMS. World malaria report 2024. [En ligne]. <https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024>. Consulté le 22 mai 2025.
17. Vestergaard LS, Ringwald P. Responding to the challenge of antimalarial drug resistance by routine monitoring to update

- national malaria treatment policies. *Am J Trop Med Hyg.* déc 2007;77(6 Suppl):153-9. PubMed PMID: 18165488.
18. Tumwebaze P, Conrad MD, Walakira A, LeClair N, Byaruhanga O, Nakazibwe C, et al. Impact of Antimalarial Treatment and Chemoprevention on the Drug Sensitivity of Malaria Parasites Isolated from Ugandan Children. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2015;59(6):3018-30. doi:10.1128/AAC.05141-14 PubMed PMID: 25753626; PubMed Central PMCID: PMC4432194.
 19. Centre national de référence, Paludisme. CNR-Paludisme_rapport-2023_site-CNR.pdf.
 20. Traoré A, Badolo A, Guelbeogo MW, Sanou A, Viana M, Nelli L, et al. Anopheline species composition and the 1014F-genotype in different ecological settings of Burkina Faso in relation to malaria transmission. *Malar J.* 8 mai 2019;18(1):165. doi:10.1186/s12936-019-2789-8
 21. Ménard D, Khim N, Beghain J, Adegnika AA, Shafiul-Alam M, Amodu O, et al. A Worldwide Map of *Plasmodium falciparum* K13-Propeller Polymorphisms. *N Engl J Med.* 23 juin 2016;374(25):2453-64. doi:10.1056/NEJMoa1513137
 22. Rosenthal PJ, Asua V, Conrad MD. Emergence, transmission dynamics and mechanisms of artemisinin partial resistance in malaria parasites in Africa. *Nat Rev Microbiol.* juin 2024;22(6):373-84. doi:10.1038/s41579-024-01008-2 PubMed PMID: 38321292.
 23. Duffey M, Shafer RW, Timm J, Burrows JN, Fotouhi N, Cockett M, et al. Combating antimicrobial resistance in malaria, HIV and tuberculosis. *Nat Rev Drug Discov.* juin 2024;23(6):461-79. doi:10.1038/s41573-024-00933-4 PubMed PMID: 38750260; PubMed Central PMCID: PMC13042891.
 24. Rapport,OMS. world-malaria-report-2025-executive-summary-fre.pdf [En ligne]. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2025-executive-summary-fre.pdf?sfvrsn=154ea8d5_26&download=true. Consulté le 31 déc 2025.
 25. Awosolu OB, Yahaya ZS, Farah Haziqah MT. Prevalence, Parasite Density and Determinants of Falciparum Malaria Among Febrile

Children in Some Peri-Urban Communities in Southwestern Nigeria: A Cross-Sectional Study. *Infect Drug Resist.* 2021; 14:3219-32. doi:10.2147/IDR.S312519 PubMed PMID: 34434052; PubMed Central PMCID: PMC8380643.

26. Traoré K, Diakité SAS, Bah S, Konaté DS, Dabitaio D, Sanogo I, et al. Ex-vivo Sensitivity of *Plasmodium falciparum* to Common Anti-malarial Drugs: The Case of Kéniéroba, a Malaria Endemic Village in Mali. *Drugs RD.* 1 sept 2020;20(3):249-55. doi:10.1007/s40268-020-00313-4
27. Tinto H, Bonkian LN, Nana LA, Yerbanga I, Lingani M, Kazienga A, et al. Ex vivo anti-malarial drugs sensitivity profile of *Plasmodium falciparum* field isolates from Burkina Faso five years after the national policy change. *Malar J.* 31 mai 2014;13(1):207. doi:10.1186/1475-2875-13-207
28. Tahita MC, Tinto H, Yarga S, Kazienga A, Traore/Coulibaly M, Valea I, et al. Ex vivo anti-malarial drug susceptibility of *Plasmodium falciparum* isolates from pregnant women in an area of highly seasonal transmission in Burkina Faso. *Malar J.* 20 juin 2015; 14:251. doi:10.1186/s12936-015-0769-1 PubMed PMID: 26088768; PubMed Central PMCID: PMC4474342.
29. Mbaye A, Gaye A, Dieye B, Ndiaye YD, Bei AK, Affara M, et al. Ex vivo susceptibility and genotyping of *Plasmodium falciparum* isolates from Pikine, Senegal. *Malar J.* 14 juin 2017; 16:250. doi:10.1186/s12936-017-1897-6 PubMed PMID: 28615016; PubMed Central PMCID: PMC5471902.
30. Bohissou FET, Nassa GJW, Sondo P, Rouamba T, Inoue J, Kaboré B, et al. Spatio-temporal trends of artemisinin-based combination therapy efficacy from 2010 to 2024 in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 25 nov 2025; 25:1684. doi:10.1186/s12879-025-12130-8 PubMed PMID: 41291512; PubMed Central PMCID: PMC12670823.
31. Coulibaly B, Pritsch M, Bountogo M, Meissner PE, Nebié E, Klose C, et al. Efficacy and safety of triple combination therapy with artesunate-amodiaquine-methylene blue for *falciparum* malaria in children: a randomized controlled trial in Burkina Faso. *J Infect Dis.* 1 mars 2015;211(5):689-97. doi:10.1093/infdis/jiu540 PubMed PMID: 25267980.

32. Lingani M, Bonkian LN, Yerbanga I, Kazienga A, Valéa I, Sorgho H, et al. In vivo/ex vivo efficacy of artemether–lumefantrine and artesunate–amodiaquine as first-line treatment for uncomplicated falciparum malaria in children: an open label randomized controlled trial in Burkina Faso. *Malar J.* 6 janv 2020; 19:8. doi:10.1186/s12936-019-3089-z PubMed PMID: 31906948; PubMed Central PMCID: PMC6945612.
33. Sagara I, Beavogui AH, Zongo I, Soulama I, Borghini-Fuhrer I, Fofana B, et al. Safety and efficacy of re-treatments with pyronaridine-artesunate in African patients with malaria: a substudy of the WANECAM randomised trial. *Lancet Infect Dis.* févr 2016;16(2):189-98. doi:10.1016/S1473-3099(15)00318-7 PubMed PMID: 26601738; PubMed Central PMCID: PMC4726763.
34. da Silva C, Matias D, Dias B, Cancio B, Silva M, Viegas R, et al. Anti-malarial resistance in Mozambique: Absence of *Plasmodium falciparum* Kelch 13 (K13) propeller domain polymorphisms associated with resistance to artemisinins. *Malar J.* 19 mai 2023; 22:160. doi:10.1186/s12936-023-04589-0 PubMed PMID: 37208708; PubMed Central PMCID: PMC10199631.
35. Chidimatembe A, Svigel SS, Mayor A, Aïde P, Nhama A, Nhamussua L, et al. Molecular surveillance for polymorphisms associated with artemisinin-based combination therapy resistance in *Plasmodium falciparum* isolates collected in Mozambique, 2018. *Malar J.* 12 oct 2021; 20:398. doi:10.1186/s12936-021-03930-9 PubMed PMID: 34641867; PubMed Central PMCID: PMC8507114.
36. Raman J, Mabona M, Nyawo Q, Mangena B, Kok G, Mathaba L, et al. Very low prevalence of validated kelch13 mutations and absence of hrp2/3 double gene deletions in South African malaria-eliminating districts (2022–2024). *medRxiv.* 1 avr 2025;2025.03.31.25324948. doi:10.1101/2025.03.31.25324948 PubMed PMID: 40236387; PubMed Central PMCID: PMC11998825.
37. Uwimana A, Legrand E, Stokes BH, Ndikumana JLM, Warsame M, Umulisa N, et al. Emergence and clonal expansion of in vitro artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* kelch13 R561H mutant parasites in Rwanda. *Nat Med.* 2020;26(10):1602-8.

doi:10.1038/s41591-020-1005-2 PubMed PMID: 32747827;
PubMed Central PMCID: PMC7541349.

38. Conrad MD, Asua V, Garg S, Giesbrecht D, Niaré K, Smith S, et al. Evolution of Partial Resistance to Artemisinins in Malaria Parasites in Uganda. *N Engl J Med*. 24 août 2023;389(8):722-32. doi:10.1056/NEJMoa2211803 PubMed PMID: 37611122; PubMed Central PMCID: PMC10513755.
39. Juliano JJ, Giesbrecht DJ, Simkin A, Fola AA, Lyimo BM, Pereus D, et al. Prevalence of mutations associated with artemisinin partial resistance and sulfadoxine–pyrimethamine resistance in 13 regions in Tanzania in 2021: a cross-sectional survey. *Lancet Microbe*. oct 2024;5(10): None. doi:10.1016/S2666-5247(24)00160-5 PubMed PMID: 39159629; PubMed Central PMCID: PMC11464622.
40. Alemayehu AA, Castañeda Mogollón D, Belay SG, Tesfa H, Mohon AN, Balasingam N, et al. Expansion of the *Plasmodium falciparum* Kelch13 R622I Mutation in Northwest Ethiopia. *Open Forum Infect Dis*. 9 mai 2025;12(6): ofaf279. doi:10.1093/ofid/ofaf279 PubMed PMID: 40463829; PubMed Central PMCID: PMC12130971.
41. Martin AC, Sadler JM, Simkin A, Musonda M, Katowa B, Matoba J, et al. Emergence and Rising Prevalence of Artemisinin Partial Resistance Marker Kelch13 P441L in a Low Malaria Transmission Setting in Southern Zambia. *medRxiv*. 2 janv 2025;2025.01.02.24319706. doi:10.1101/2025.01.02.24319706 PubMed PMID: 39802768; PubMed Central PMCID: PMC11722444.
42. Agaba BB, Travis J, Smith D, Rugera SP, Zalwango MG, Opigo J, et al. Emerging threat of artemisinin partial resistance markers (pfk13 mutations) in *Plasmodium falciparum* parasite populations in multiple geographical locations in high transmission regions of Uganda. *Malar J*. 5 nov 2024; 23:330. doi:10.1186/s12936-024-05158-9 PubMed PMID: 39501325; PubMed Central PMCID: PMC11539793.
43. Kegya AD, Oppong E, Darko E, Boateng KA, Phillips RO, Heinemann M, et al. Molecular Markers of Antimalarial Drug Resistance in *Plasmodium falciparum* From Kumasi, Ghana, 2023. *Trop Med Int Health TM IH*. janv 2026;31(1):43-8.

doi:10.1111/tmi.70048 PubMed PMID: 41094545; PubMed Central PMCID: PMC12775893.

44. Wakoli DM, Ondigo BN, Ochora DO, Amwoma JG, Okore W, Mwakio EW, et al. Impact of parasite genomic dynamics on the sensitivity of *Plasmodium falciparum* isolates to piperaquine and other antimalarial drugs. *BMC Med.* 18 nov 2022; 20:448. doi:10.1186/s12916-022-02652-2 PubMed PMID: 36397090; PubMed Central PMCID: PMC9673313.
45. Rosado J, Fola AA, Cojean S, Sarrasin V, Coppée R, Bailly J, et al. Assessment of *ex vivo* antimalarial drug efficacy in African *Plasmodium falciparum* parasite isolates, 2016–2023: a genotype–phenotype association study. *eBioMedicine.* 1 août 2025 ;118 :105835. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.105835
46. Pascual A, Madamet M, Bertaux L, Amalvict R, Benoit N, Travers D, et al. In vitro piperaquine susceptibility is not associated with the *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter gene. *Malar J.* 25 nov 2013; 12:431. doi:10.1186/1475-2875-12-431 PubMed PMID: 24274185; PubMed Central PMCID: PMC4225597.
47. Chaorattanakawee S, Lon C, Jongsakul K, Gawee J, Sok S, Sundrakes S, et al. Ex vivo piperaquine resistance developed rapidly in *Plasmodium falciparum* isolates in northern Cambodia compared to Thailand. *Malar J.* 21 oct 2016; 15:519. doi:10.1186/s12936-016-1569-y PubMed PMID: 27769299; PubMed Central PMCID: PMC5075182.