

Evaluation in vivo de l'efficacité thérapeutique de l'association sulfadoxine-pyriméthamine au cours du paludisme non compliqué chez les enfants de Yopougon (Abidjan, Côte d'Ivoire).

J. A. Djaman (1)*, P. C. Kauffy (2), W. Yavo (2), L. K. Basco (3) & M. Kone (2)

(1) Laboratoire de microbiologie de l'Institut national de santé publique, BP V47 Abidjan, Côte d'Ivoire.

(2) Laboratoire de parasitologie et de mycologie, UFR sciences pharmaceutiques & biologiques, université de Cocody, 01 B.P.V 34 Abidjan, Côte d'Ivoire.

(3) Laboratoire de parasitologie, IRD (ex Orstom), OCEAC, B.P. 288, Yaoundé, Cameroun.

* Correspondance : 22 BP 426 Abidjan 22. Tél. : (225) 20 21 99 18. Fax : (225) 20 21 79 44. E-mail : djamanj@yahoo.fr

Manuscrit n° 2531. "Thérapeutique". Reçu le 19 février 2003. Accepté le 12 novembre 2003

Summary: In vivo evaluation of sulfadoxine-pyrimethamine efficacy during uncomplicated falciparum malaria in children of Yopougon (Abidjan, Côte d'Ivoire).

The malaria, deadly parasite infection in its severe form, is widely spread in tropical zone where it rages in an endemic way. The emergence and the extension of Plasmodium resistance contributed to increase the morbidity and the mortality of this pathology in children under 5 years old. Facing the extend of this phenomenon, a monitoring of the expansion of the chemosensitivity proves to be necessary. The goal of the present study was to assess the sulfadoxine-pyrimethamine (S-P) efficacy according to the in vivo test WHO protocol of 14 days-follow-up. Children are treated to the S-P at the rate of 1/2 tablet per 10 kg of body weight in unique dose, then controls are done days 3, 7 and 14.

At the end of this work, 179 on 475 subjects were effectively carriers of asexual parasites. So, the general plasmodic index and Plasmodium falciparum rate infection were respectively 37.7% and 100%. Among the 89 children followed until J14, those aged of 13 to 24 months represented 38% of the population of children suffering from Plasmodium malaria, against 7% of those aged between 49 and 59 months. In terms of therapeutic efficacy, 76.4% of adequate clinical and parasitological response (ACR) have been reached against 23.6% of therapeutic failure (TF).

Résumé :

L'apparition et l'extension de la résistance plasmodiale ont contribué à augmenter la morbidité et la mortalité du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans. Face à l'ampleur de ce phénomène, une surveillance de l'expansion de la chimiosensibilité s'avère nécessaire. Le but de la présente étude était d'évaluer l'efficacité thérapeutique de la sulfadoxine-pyriméthamine selon le protocole de l'OMS de 14 jours de suivi, avec des contrôles de la température et de la parasitémie les jours 3, 7 et 14.

Au terme de ce travail, 179 sur 475 enfants reçus étaient porteurs de parasites asexués de Plasmodium falciparum (GE positive), soit un indice plasmodique de 37,7 %. En termes d'efficacité thérapeutique, 76,4 % de réponses cliniques et parasitologiques adéquates (RCPA) ont été obtenus contre 23,6 % d'échecs thérapeutiques (ET).

Plasmodium falciparum
malaria
sulfadoxine-pyrimethamine
therapeutic efficacy
child
Toit Rouge
Yopougon
Abidjan
Ivory Coast (Côte d'Ivoire)
Sub-Saharan Africa

Plasmodium falciparum
paludisme
sulfadoxine-pyriméthamine,
efficacité thérapeutique
enfant
Toit Rouge
Yopougon
Abidjan
Côte d'Ivoire
Afrique intertropicale

Introduction

La sélection et l'émergence de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux amino-4-quinoléines ont contribué à augmenter la morbidité et la mortalité liées au paludisme chez les enfants de moins de 5 ans. De ce fait, une surveillance de l'efficacité des antipaludiques usuels dans les pays à chloroquinorésistance stable s'avère nécessaire. En Côte d'Ivoire, nombreux sont les malades qui se tournent vers d'autres alternatives thérapeutiques dans la thérapie du paludisme du fait de la résistance à la chloroquine. Cette résistance est de 24 %

(protocole OMS, 1996) dans la zone de Bouaké (centre de la Côte d'Ivoire) (1) et varie entre 31 et 44 % dans la région d'Abidjan (2) (protocole OMS, 2001). A cet effet, l'utilisation de l'association sulfadoxine-pyriméthamine par automédication est de plus en plus courante, car accessible aux familles à revenu modeste. Toutefois, un traitement mal adapté et une dose insuffisante de médicament peuvent conduire à des faux échecs thérapeutiques et sont des facteurs d'émergence de souches résistantes de *Plasmodium falciparum*. Le but de ce travail est d'évaluer la chimiosensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à la sulfadoxine-pyriméthamine chez les enfants de Yopougon atteints de paludisme non compliqué.

Site, sujets et méthodes

Site de l'étude et sélection des sujets

L'étude s'est déroulée sur deux ans consécutifs (avril à octobre, 1999 et 2000) à la formation sanitaire de Yopougon (nord d'Abidjan), Toit Rouge. Cette commune compte un Centre hospitalier universitaire (CHU) et plusieurs formations sanitaires urbaines à base communautaire (FSU-COM), dont celle située dans le quartier Toit rouge. Dans cette zone, eu égard au niveau de vie de la population, les antipaludiques les plus couramment utilisés sont la chloroquine, l'amodiaquine et la sulfadoxine-pyriméthamine (forme générique). Le volume des consultations et la période choisie permettaient d'avoir au moins un cas de paludisme sur 10 enfants reçus en consultation pour hyperthermie, confirmé par goutte épaisse. Les enfants inclus dans l'étude avaient un âge compris entre 6 et 59 mois, une infection mono-spécifique par *Plasmodium falciparum* avec une parasitémie 2 000 parasites asexués/ μ l de sang, une température axillaire 37,5 °C, une absence d'antécédent de réaction d'hypersensibilité aux sulfamides. Un consentement oral (à cause des problèmes d'analphabétisme) était demandé au tuteur accompagnant l'enfant. Par ailleurs, pour chaque enfant inclus, les informations concernant le poids, le sexe et le quartier d'habitation ont été enregistrées. Tous les cas de paludisme grave ont été exclus de l'étude.

Méthodes

Le protocole utilisé est celui de l'OMS, avec une surveillance clinique et parasitologique des sujets inclus les jours 0, 3, 7 et 14. Le jour 0 (J0) correspondait au premier jour de traitement et de prise en charge des sujets. L'association sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar[®]) a été utilisée à la dose de 1/2 comprimé pour 10 kg de poids corporel en prise unique. L'efficacité du traitement administrée aux sujets a été appréciée, puis interprétée selon le nouveau protocole de l'OMS, 2001 (4) en :

Echec thérapeutique précoce (ETP). Soit :

- apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave à J1, J2, J3 en présence de parasites asexués;
- présence de parasites à J2 supérieure à celle de J0, quelle que soit la température axillaire;
- température 37,5 °C à J3 avec une présence de parasites d'au moins 25 % de celle de J0.

Echec thérapeutique tardif (ETT). Il correspond à deux situations :

- échec clinique tardif (ECT): apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave en présence d'une parasitémie entre J4 et J14, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce ou une température axillaire 37,5 °C en présence d'une parasitémie, n'importe quel jour entre J4 et J14, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce;
- échec parasitologique tardif (EPT): présence de parasites à J14 avec une température axillaire < 37,5 °C sans que le malade ait auparavant répondu à un ETP ou ECT.

Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) :

- absence de parasitémie à J14 quelle que soit la température axillaire, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce ou d'échec parasitologique tardif.

Tous les échecs thérapeutiques ont été traités par les sels de quinine.

Tableau I.

Résultats globaux de l'efficacité thérapeutique de la sulfadoxine-pyriméthamine.		
Global results of the therapeutic efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine.		
	test de chimiosensibilité in vivo, n = 89	(%)
clairance de la fièvre		
sujets non fébrile à J3	73/93 *	(79)
sujets non fébrile à J7	89/89	(100)
sujets non fébrile à J14	89/89	(100)
clairance de la parasitémie		
sujets porteurs de parasites asexués à J3	29/89	(33)
sujets porteurs de parasites asexués à J7	0/60	(0)
sujets porteurs de parasites asexués à J14	0/60	(0)
sujets porteurs de gamétocytes à J14	15/89	(17)
réponse clinique		
réponse clinique adéquate (RCA)	68/89	(76)
échec thérapeutique précoce (ETP)	21/89	(24)
échec thérapeutique tardif (ETT)	0/78	(0)

* Parmi les 73 sujets non fébriles à J3,5 étaient absents au contrôle de J7 et J14 n = 89. Ces 5 perdus de vue se sont ajoutés aux 3 cas non vus au contrôle de J3.

Résultats

Sur 475 enfants suspectés d'avoir le paludisme qui nous ont été adressés, 179 étaient porteurs de plasmodies (GE positive), soit un indice plasmodique de 37,7 %. Quatre-vingt-dix-huit sujets ont été inclus dans cette étude, mais 8 cas perdus de vue, soit 8 %, et un cas d'exclusion pour malnutrition sévère et prise d'antipaludique entre J1 et J2 ont été enregistrés. En définitive, 89 enfants de moins de 59 mois ont été suivis, l'âge et le poids moyen étaient respectivement de 29 mois 23 jours et de 11,9kg; quant au sex-ratio, il était de 1,7. En termes d'efficacité thérapeutique, 76,4 % de réponses cliniques et parasitologiques adéquates (RCPA) ont été obtenues contre 23,6 % d'échecs thérapeutiques (ET). Tous les ET obtenus étaient des échecs thérapeutiques précoces (ETP). La moyenne géométrique de la densité parasitaire à J0 et aux jours de contrôle (J3, J7 et J14) était respectivement de 27 025, 11 376, 0 et 0. Au plan clinique, la disparition de la fièvre a été progressive. Ainsi, la température moyenne à J0, J3, J7 et J14 a été successivement 39 °C, 38,3 °C, 37,1 °C et 37 °C. Si, cette disparition de la fièvre a été rapide chez les sujets à RCPA, chez les sujets à ET, par contre, la température n'a régressé qu'après l'administration de l'antipaludique de remplacement.

Discussion

Au plan de l'efficacité thérapeutique de la S-P, il est à remarquer que, si chez les sujets à ET la normalisation de la température et la négativité de la goutte épaisse doivent être attribuées à l'utilisation de l'antipaludique de remplacement, chez les sujets à RCPA, par contre, la courbe thermique décroît brutalement et reste normale jusqu'à J14, ce qui traduit une chute importante de la fièvre. Par ailleurs, aucun parasite asexué n'a été observé chez ces sujets à J14. En effet, la persistance des parasites retarde la bonne récupération du statut hématologique normal des enfants (3), ce qui n'a pas été le cas avec l'association S-P. Cependant, le nombre relativement élevé d'échecs thérapeutiques à la S-P mis en évidence dans ce travail n'augure pas de bonnes perspectives d'avenir quant au remplacement de la chloroquine par l'association sulfadoxine-pyriméthamine. Toutefois, il est encore trop tôt pour conclure à une inefficacité de ce médicament car, en dehors de l'utilisation massive de l'un de ses composants (le sulfamide sulfaméthoxazole dans le cotrimoxazole) dans d'autres pathologies et l'administration de l'association S-P à des doses incorrectes par automédication, la présence d'isolats résistants, à la base des échecs thérapeutiques

constatés dans ce travail, pourrait être due à des cas d'importation. En effet, ces isolats peuvent provenir des zones où antifoliques et antifoliniques sont largement utilisés, soit en chimioprophylaxie (Afrique anglophone), soit en traitement curatif de première intention (Afrique de l'Est). Mais, eu égard à la lente activité de la pyriméthamine du fait de sa longue demi-vie (4 à 5 jours), les résistances à cet antipaludique apparaissent rapidement et sont souvent nombreuses.

Conclusion

Bien que la forme générique de la S-P soit utilisée par une grande partie de la population à cause surtout du coût du traitement qui est de 900 F CFA (1,37 euros), très peu d'études ont été jusque-là consacrées à la chimiosensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à ce médicament pourtant bien intégré dans la thérapie du paludisme en Côte d'Ivoire. Par conséquent, la mise en place d'un système de surveillance passive dans les centres de santé communautaires, complétée par des enquêtes actives, s'avère nécessaire pour mieux évaluer la sensibilité de *P. falciparum* à cet antipaludique et rationaliser son utilisation.

Références bibliographiques

1. ADOU-BRYN KD, KRELO K, AKOUSSI CF, BONI NM, YAPO GC *et al.* - Efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement du paludisme simple dû à *P. falciparum* des consultants hospitaliers dans le centre de la Côte d'Ivoire (1997-2000). *Bull Soc Pathol Exot*, 2002, **95**, 262-264.
2. DJAMAN AJ, BASCO L & MAZABRAUD A - Mise en place d'un système de surveillance de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* à Yopougon (Abidjan): Etude *in vivo* de la sensibilité à la chloroquine et évaluation de la résistance à la pyriméthamine après analyse de la mutation ponctuelle du gène de la dihydrofolate réductase (*dhfr*). *Cahiers Santé*, 2002, **12**, 363-367.
3. HENRY MC, NIANGUE J & KONE M - Quel médicament pour traiter le paludisme simple quand la chloroquine devient inefficace dans l'Ouest de la Côte d'Ivoire ? *Méd Trop*, 2002, **62**, 55-57.
4. ORG MOND SANTÉ - *Surveillance de la résistance aux anti-paludiques, rapport d'une consultation de l'OMS, Genève, Suisse, WHO/CDS/CSR/EPH/2002.17*, 2002, 35p.