

## Surveillance de l'efficacité de sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar<sup>®</sup>, Paludar<sup>®</sup>) pour le traitement de l'accès palustre à Madagascar : proposition d'un protocole simplifié

Randrianasolo L<sup>1</sup>, Randriamanantena A<sup>1</sup>, Ratsimbaoa A<sup>1</sup>, Rakotoson JD<sup>2</sup>, Randriambeloso J<sup>2</sup>, Raveloson A<sup>2,3</sup>, Rakotondrajaona N<sup>4</sup>, Tuseo L<sup>2</sup>, Randrianarivehojosa M<sup>1</sup>

**RESUME** En vue d'une éventuelle décentralisation progressive de la surveillance de l'efficacité des antipaludiques à Madagascar, il s'avère nécessaire d'établir et de suivre un protocole simplifié et "adapté aux contraintes de terrain". Nous avons conduit une étude préliminaire et évalué l'efficacité de sulfadoxine-pyriméthamine (SP) dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum*, avec un protocole simplifié dans deux villages en zone rurale. Après le diagnostic du paludisme par examen microscopique d'étalement sanguin, la dose de SP a été administrée à J0 en prise unique, avec du paracétamol. Les personnes traitées ont accepté la ré-intervention de membres de l'équipe médicale à J14 et à J28 post traitement. Dix neuf malades, âgés de 3 à 63 ans, ont été inclus dans le cadre de cette étude préliminaire. L'efficacité clinique et parasitologique de la combinaison paracétamol/SP a été notée chez les 19 patients. Ces résultats indiquent que *P. falciparum* est sensible au SP à Madagascar. Puisque SP sera utilisée en traitement préventif intermittent chez les femmes enceintes, il faut (a) limiter son utilisation dans la population générale pour éviter la sélection de parasites résistants, et (b) continuer à surveiller son efficacité par des études pilotes selon le protocole préconisé par l'OMS (lourd pour les structures de santé périphériques - avec des examens cliniques et/ou parasitologiques aux jours J0, J1, J2, J3, J7, J14, J21 et J28), et aussi selon le protocole simplifié, tel qu'on l'a testé, pour une observation dans plusieurs districts de santé. Les limites et l'intérêt de l'étude du protocole simplifié sont discutés.

**Mots-clés** : Antipaludique - Sulfadoxine-pyriméthamine - Madagascar.

**ABSTRACT** : "Assessment of sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar<sup>®</sup>, Paludar<sup>®</sup>) efficacy in patients with uncomplicated malaria in Madagascar : preliminary study to propose a simplified study protocol" : To alleviate the insufficient number of experienced medical teams invited to and accepting to monitor the effectiveness of drugs prescribed to patients with a diagnosis of uncomplicated malaria and to insure the surveillance of the susceptibility of *P. falciparum* to current antimalarials used in Madagascar, there is a need to draw a feasible study protocol carefully discussed with them. We carried out a preliminary study in two rural areas and assessed the efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine (SP) for curing uncomplicated *P. falciparum* malaria, with a simplified protocol based on the principle of observational study. A single dose of SP was given on day 0 with paracetamol. The persons to whom the drugs were administered accepted two other interventions of one member of the medical teams on day 14 and day 28. Nineteen patients, 3-63 years old, fulfilled the follow-up. The efficacy of this combination was noted for the 19 persons. Our results show that *P. falciparum* strains are susceptible to SP. Since SP will be used in intermittent preventive treatment in pregnant women in Madagascar, one way to delay the occurrence of SP resistant parasites will be (a) to avoid massive use of SP for the non pregnant persons and (b) to monitor susceptibility of *P. falciparum* to SP as part of pilot studies using standard WHO protocol (which is not really easy for most of the peripheral health facilities – with the follow-up procedures with clinical examination and parasitological control at Days 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21 and 28), and routinely with simplified protocol such as the analytical observational study illustrated in this present study. Limit and advantage of observational study are discussed.

**Key-words** : Antimalarial - Sulfadoxine-pyrimethamine - Madagascar.

<sup>1</sup> Groupe de Recherche sur le Paludisme, Institut Pasteur de Madagascar, BP 1274 - 101 Antananarivo - Madagascar.

<sup>2</sup> Service de Lutte contre le Paludisme et la Peste (SLPP), Ministère de la Santé, Institut d'Hygiène Sociale, BP 460 - 101 Antananarivo - Madagascar.

<sup>3</sup> Service de la Coordination du Mouvement Roll Back Malaria, Ministère de la Santé, BP 88 - 101 Antananarivo - Madagascar.

<sup>4</sup> Health Population Nutrition Office, USAID Madagascar, Immeuble Vonisoa III, Anosy - 101 Antananarivo - Madagascar.

## INTRODUCTION

L'utilisation rationnelle des antipaludiques efficaces à des fins curatives et/ou préventives est une des interventions qui pourra contribuer à faire reculer le paludisme. A Madagascar, la chloroquine demeure le traitement de première ligne, et l'association sulfadoxine-pyriméthamine (SP) - connue sous le nom commercial de Fansidar® ou Paludar® - est préconisée en seconde ligne pour relayer la chloroquine en cas d'échec thérapeutique. Cette résolution a été recommandée par les responsables de la politique nationale de lutte contre le paludisme [1]. L'émergence de souches *Plasmodium falciparum* résistantes aux médicaments risque de déstabiliser la politique de chimioprévention et de chimiothérapie. Ce qui impose une surveillance de la chimiosensibilité des plasmodies. L'étude de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques est la référence.

Madagascar a 587 000 km<sup>2</sup> de superficie, abritant environ 16 millions d'habitants répartis dans 111 districts de santé.

Actuellement, les équipes médicales, au nombre limité, chargées d'assurer la surveillance de chimiosensibilité de *Plasmodium* spp sont groupées dans la capitale. Souvent, les structures de santé provinciales et/ou périphériques sont confrontées au problème logistique et/ou au manque de personnel, et donc ont des difficultés à réaliser des études suivant le protocole de l'OMS [2]. Brièvement, dans le cadre du protocole OMS - des examens cliniques et/ou parasitologiques sont préconisés aux jours J0, J1, J2, J3, J7, J14, J21 et J28 ; ce rythme et ces examens sont "très lourds" pour les structures de santé périphérique. Les suivis répétés sur plusieurs jours deviennent difficiles à gérer. Pour une future mise en place d'un système élargi de surveillance qui s'inscrit dans un cadre d'une observation de l'efficacité d'un schéma thérapeutique, l'établissement d'un protocole simplifié est utile. Les résultats de ces observations analytiques peuvent rendre compte de l'efficacité ou de l'absence de plus en plus fréquente de l'efficacité des médicaments utilisés.

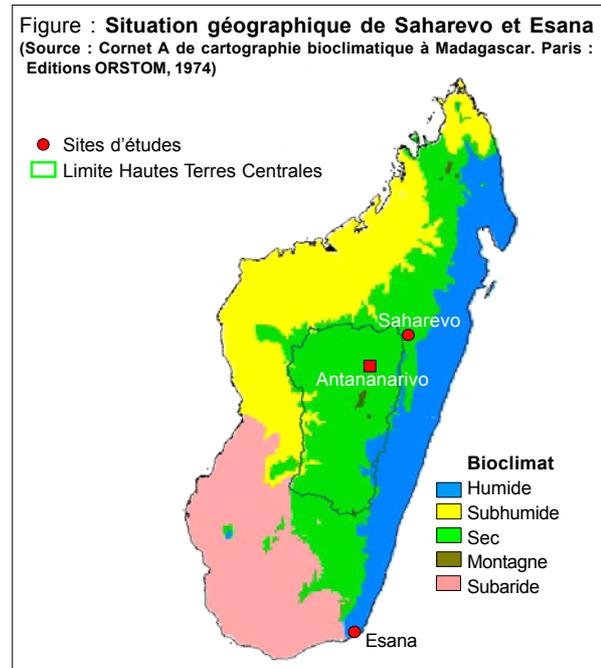
Des études anciennes [3,4] et récentes [5,6] ont permis d'établir l'efficacité thérapeutique de SP à Madagascar. Aucune mutation DHFR 108-asparagine n'a été détectée lors d'une étude qui visait à estimer la prévalence de parasites résistants *in vitro* à la pyriméthamine. Cette étude reposait sur l'examen de deux cents *P. falciparum* [7,8]. Ainsi, dans le cadre de l'activité du Réseau d'Etude de la Résistance (RER) nous avons réalisé dans deux zo-

nes rurales une étude préliminaire de l'efficacité de SP, ce pour valider ou non un protocole simplifié par rapport à celui que recommande l'OMS.

## SUJETS ET METHODES

### Test d'efficacité thérapeutique

L'étude a été menée lors des missions ponctuelles dans deux villages de moins de 250 habitants : Esana et Saharevo (figure). Les patients présentant les critères suivants ont été inclus : présence d'une goutte épaisse positive avec une parasitémie à *P. falciparum* > 1500 trophozoïtes par 8 000 leucocytes, âge > 2 ans, température axillaire > 37,5 °C ou notion de fièvre dans les 48 heures précédant la consultation, sans signe de gravité du paludisme, consentement du patient ou du tuteur pour les enfants. Les malades présentant des eczémas ou des éruptions cutanées ont été exclus et traités par chloroquine.



Pour le protocole simplifié adopté pour cette étude, la dose de SP a été administrée à J0 à la dose unique de 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine/20 kg, sans dépasser 1500 mg de pyriméthamine (trois comprimés), avec du paracétamol à 20 mg/kg. Les doses de paracétamol suffisantes pour 40 mg/kg/jour en deux prises pour J1 et J2, et pour compléter la dose de J0 ont été données au patient pour un traitement ambulatoire. En acceptant de participer à ce protocole, les patients savaient, qu'interviendraient deux autres examens cliniques avec contrôle de la goutte épaisse et prise de température axillaire à J14 et à J28. Les consultations pour les autres jours ont été facultatives,

mais les patients ont été prévenus que s'ils ne se sentaient pas bien, ils pouvaient revenir pour une consultation. A la fin du suivi, la réponse clinique et parasitologique a été évaluée. Il a été prévu de traiter par quinine 25 mg/kg base/jour pendant 7 jours les malades dont le statut clinique et parasitologique signalait une moindre voire absence d'efficacité.

## RESULTATS

Initialement, au jour J0, 23 malades ont accepté de participer à l'étude. Au cours du suivi, 2 malades ont été perdus de vue à J14, un autre à J28 (sa goutte épaisse était négative à J14); et un a refusé le contrôle à J14.

Les renseignements cliniques et les résultats des suivis sont résumés dans le tableau pour les 19 malades qui ont été suivis à J14 et J28. L'efficacité thérapeutique de SP est de 100%. Chez 10 et 15 malades qui étaient revenus en contrôle (facultatif) respectivement à J3 et à J7, parasitémie et fièvre n'ont pas été observées. Un seul cas de goutte épaisse positive a été enregistré à J14 (376 trophozoïtes/8 000 leucocytes), mais le contrôle à J28 a été négatif. Un seul malade présentait à J14 une gamétocytémie de 8 pour 8 000 leucocytes. Un enfant de 4 ans a été hyperthermique à J28 mais avec une goutte épaisse négative.

Tableau : Résultats des suivis cliniques et parasitologiques chez 19 patients traités par SP, combiné au paracétamol

Site d'étude	Renseignements			Température axillaire (°C)			Evolution de la parasitémie		
	Age (an)	Sexe	Date de consultation	J0*	J14	J28	J0**	J14	J28
Saharevo	3	M	20/09/02	38,7	36,4	36,8	21500	0	0
Saharevo	4	M	17/09/02	37,9	36,2	36,6	2500	0	0
Saharevo	4	F	07/05/03	37,3	36,1	37,9	18653	376	0
Saharevo	4	F	06/02/03	38,5	36,3	36,2	10000	0	0
Saharevo	4	F	07/02/03	38,3	37,0	37,3	2000	0	0
Saharevo	5	M	23/01/03	37,9	36,7	37,0	17500	0	0
Saharevo	5	M	06/02/03	37,6	36,9	36,4	75000	0	0
Saharevo	6	F	19/11/02	36,9	37,3	36,5	6750	0	0
Saharevo	10	M	23/01/03	39,2	37,5	36,9	2500	0	0
Saharevo	13	M	08/10/02	38,3	36,4	36,5	2500	0	0
Esana	17	F	17/01/02	37,6	36,5	36,2	2000	0	0
Esana	18	F	07/09/01	37,7	36,5	37,0	12500	0	0
Saharevo	20	M	11/12/01	37,6	36,2	36,8	5250	0	0
Esana	22	F	14/01/02	37,6	37,0	36,7	1750	0	0
Esana	37	M	16/01/02	37,6	36,0	36,2	2750	0	0
Esana	46	F	26/07/01	37,9	36,6	36,6	2000	0	0
Saharevo	56	M	27/11/01	37,6	36,2	36,0	1500	0	0
Saharevo	60	M	19/09/02	38,0	36,4	36,5	2000	0	0
Saharevo	63	M	09/08/01	38,4	36,3	36,1	2000	0	0

\*: température avant le traitement à J0

\*\* : trophozoïtes/8000 leucocytes

## DISCUSSION

Compte tenu des résultats à J14 et à J28, chez des patients de deux villages relativement isolés et qui n'ont pas facilement accès à d'autres structures de santé, notre étude a permis de vérifier, sur un échantillon de faible effectif, l'efficacité de SP.

SP est un des médicaments communément utilisés pour le traitement de l'accès palustre non compliqué à Madagascar. Si la politique nationale de lutte préconise SP en seconde intention [1], ce médicament est prescrit dans certaines structures de santé publique ou privé en première intention pour des cas de paludisme présomptif et des (rares) cas de paludisme confirmé. L'utilisation de SP en automédication en cas de "fièvre" par la population n'est pas un fait nouveau, surtout en milieu urbain (Rafidimanantsoa, *communication personnelle*).

Lors d'une étude antérieure réalisée sur la côte Est de Madagascar [5], nous avons noté que, le lendemain ou le surlendemain du début du traitement au SP, des malades sont allés en consultation dans des cabinets médicaux privés pour une crise de fièvre. Ils ont reçu un traitement par quinine. Ringwald *et al.* [9] ont également observé, au Cameroun, que lors d'un traitement par SP, la fièvre reste souvent élevée pendant plus de 48 heures, ce qui incite parfois les parents ou le prescripteur à changer de médication. Associer le paracétamol au traitement au SP paraît pragmatique et conseillé pour le bien-être des malades à qui est prescrit la combinaison SP.

A Madagascar, la chloroquine en prise hebdomadaire est utilisée en chimioprophylaxie chez les femmes enceintes. Mais la mauvaise observance est fréquente, donc limite la protection. Par conséquent, il est prévu de proposer le traitement intermittent préventif reposant sur la combinaison SP (l'abréviation de l'expression anglaise IPT pour "Intermittent Preventive Treatment" réfère à cette intervention). Nos résultats aussi bien que ceux d'autres études établissant que les parasites *P. falciparum* à Madagascar sont sensibles à SP, justifient ce choix [3-8,10]. L'utilisation de SP en traitement préventif chez les femmes enceintes implique une large distribution et une mise à disposition de ce médicament jusqu'aux centres de santé de base. Des mesures d'accompagnement robustes sont à mettre en place pour que SP soit principalement prescrit pour le traitement intermittent chez les femmes enceintes en consultation prénatale.

Les expériences des responsables d'autres structures nationales régionales de contrôle du paludisme en Afrique ou Asie ont attiré l'attention sur le fait que l'augmentation de la consommation de SP se traduit par une augmentation rapide de la prévalence des parasites résistants à cette combinaison d'antifolates [11,12]. Prévenir et/ou réduire l'utilisation anarchique de médicaments antipaludiques témoigne de la qualité des dialogues que nous saurons établir et renouveler avec toutes celles et ceux qui ont pour objectifs de faire reculer le paludisme.

Aujourd'hui, SP est efficace à Madagascar, et les souches de *P. falciparum* potentiellement résistants au SP sont quasi-inexistantes. Dans l'Union des Comores voisine, par contre, suite à l'augmentation de consommation de SP, la prévalence des souches mutées DHFR 108-asparagine résistant à la pyriméthamine (un des principes actifs de SP) dépasse les 55% (Raherinjafy, *communication personnelle*). Ainsi, à Madagascar, il faut surveiller l'efficacité de SP en réalisant **(i)** des études d'efficacité thérapeutique suivant le protocole OMS qui fait appel à des équipes expérimentées [2], **(ii)** des tests *in vitro* qui nécessitent des infrastructures adéquates [8-10], et **(iii)** des études d'observation chez les malades dans des structures de santé équipées pour établir le diagnostic biologique du paludisme.

L'observation analytique avec un suivi hebdomadaire ou bimensuel pourrait trouver sa limite dans la non détection d'échecs thérapeutiques précoces, mais elle renseigne sur l'efficacité du traitement et sur des échecs thérapeutiques tardifs. Lancer la décentralisation de la surveillance de l'efficacité des antipaludiques à Madagascar est un objectif qui repose sur plusieurs actions/opérations dont : **(a)** formation de tous les membres des équipes santé pour que soient maîtrisées et pratiquées les méthodes de diagnostic et la prise en charge du paludisme, **(b)** mise en place d'études pilotes consensuelles pour valider ou pas un protocole simplifié de suivi des interventions i.e. à J7, J14 et J28 pour les médicaments à demi vie courte c'est-à-dire de moins d'une semaine dont la chloroquine, et avec deux points à J14 et à J28 pour les antipaludiques contenant des principes actifs à demi vie plus longue dont SP. En outre, la qualité des dialogues établis avec des malades - qui deviendront attentifs à ne pas négliger tout symptôme dans l'intervalle J0-J14 et qui donc consulteront (suivi passif) - confère à ce protocole simplifié une autre dimension que chaque personne concernée contribuera à rendre perceptible au niveau de sa communauté.

## REMERCIEMENTS

Nous exprimons toute notre reconnaissance aux malades puis aux personnes guéries : leur participation à cette étude en fait des partenaires qui contribuent à témoigner de l'efficacité des interventions dont ils sont co-responsables. Nous remercions toute l'équipe médicale du Groupe de Recherche sur le Paludisme de l'Institut Pasteur de Madagascar. La carte a été établie par le Dr Rindra Vatosoa Randremanana. Notre choix de citer sulfadoxine-pyriméthamine (SP) par des noms commerciaux cités permet aux praticiens d'identifier la combinaison objet de l'étude : il ne s'inscrit pas dans une perspective publicitaire. Cette étude a bénéficié d'un financement de la Banque Mondiale. Les points de vue exprimés dans cette note sont ceux des auteurs et pas nécessairement ceux des institutions dont ils sont membres. Nous remercions aussi les relecteurs anonymes qui ont émis des remarques pertinentes permettant d'améliorer le manuscrit.

## REFERENCES

- 1- **Ministère de la Santé.** Déclaration de politique nationale de lutte contre le paludisme. Antananarivo : MINSAN 1998 : 8p.
- 2- **WHO.** Monitoring Antimalarial Drug Resistance, Report of a WHO consultation. Geneva : WHO, 2001; 31p (WHO/CDS/CSR/EPH/2002.17).
- 3- **Goasguen J, Gentelet B, Moreau JP, Fourquet R, Coulanges P.** Chloroquino-résistant ? A propos des deux premiers cas malgaches. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1975; **44** : 143-145.
- 4- **Aronsson B, Bengtsson E, Bjorkman A, Pehrson PO, Rombo L, Wahlgren M.** Chloroquine-resistant falciparum malaria in Madagascar and Kenya. *Ann Trop Med Parasitol* 1981; **75** : 367-373.
- 5- **Randrianariveლოსia M, Raharimalala L, Randriamanantena A, Jambou R.** Chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* sur les régions côtières malgaches. *Med Trop* 2000; **60** : 243-249.
- 6- **Raharimalala LA, Rabarijaona LP, Léon T, Razanavololo F, Randrianariveლოსia M, Rason MA, Andrianantenaina HB, Andrianaivolambo L, Rakotoniaina JC, Leong Pock Tsy JM, Rajaonariveლოს E, Duchemin JB, Arie F.** Etude du paludisme en zone de risque cyclonique : approche entomologique, diagnostique et thérapeutique dans la région sud-est de Madagascar. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 2002; **68** : 79-85.
- 7- **Randrianariveლოსia M, Arie F, Raharimalala LA, Parzy D, Rogier C, Jambou R.** Current absence of pyrimethamine-resistance of *Plasmodium falciparum* in Madagascar. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; **96** : 557-559.
- 8- **Rason MA, Arie F, Rafidimanantsoa L, Andrianantenaina BH, Sahondra Harisoa JL, Randrianariveლოსia M.** Monitoring the drug-sensitivity of *Plasmodium falciparum* in coastal towns in Madagascar by use of *in vitro* chemosensitivity and mutation detection tests. *Parasite* 2002; **9** : 247-253.
- 9- **Ringwald P, Keundjian A, Same Ekobo A, Basco LK.** Chimiorésistance de *P. falciparum* en milieu urbain à Yaoundé, Cameroun. Part 2: Evaluation de l'efficacité de l'amodiaquine et de l'association sulfadoxine-pyriméthamine pour le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* à Yaoundé, Cameroun. *Trop Med Int Health* 2000; **5** : 620-627.

- 10- **Randrianariveლოსია M, Sahondra-Harisoa JL, Rabarijaona LP, Raharimalala LA, Ranaivo L, Pietra V, Duchemin JB, Rakotomanana F, Robert V, Maucière P, Ariey F.** *In vitro* sensitivity of *Plasmodium falciparum* to amodiaquine compared with other major antimalarials in Madagascar. *Parassitologia* 2002; **44** : 141-147.
- 11- **Nwanyanwu OC, Ziba C, Kazembe P, Chitsulo L, Wirima JJ, Kumwenda N, Redd SC.** Efficacy of sulphadoxine/pyrimethamine for *Plasmodium falciparum* malaria in Malawian children under five years of age. *Trop Med Int Health* 1996; **1** : 231-235.
- 12- **Warsame M, Kilimali AEB, Wernsdorfer WM, Lebbad M, Rutta AS, Ericsson Ö.** Resistance to chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine in Muheza district, Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; **93** : 312-313.
-