

## Limites et faiblesses du traitement intermittent dans la prévention du paludisme.

J.-P. Chippaux (1), J.-Y. Le Hesran (2), M. Cot (2) & A. Massougbedji (3)

(1) US 009, Institut de recherche pour le développement, B. P. 1386, Dakar, Sénégal (e-mail:chippaux@ird.sn).

(2) UR 010, IRD, B. P. 1386, Dakar, Sénégal.

(3) Faculté des sciences de la santé, 01 B. P. 188, Cotonou, Bénin.

Éditorial n°2473. Reçu le 27 septembre 2002. Accepté le 26 mars 2003.

paludisme, chloroquine, sulfadoxine, pyriméthamine, résistance, stratégie de contrôle, prophylaxie

L'OMS a récemment publié un appel à manifestation d'intérêt pour des recherches sur le traitement intermittent du paludisme (4). Cette nouvelle stratégie a pour objectif de réduire la prévalence du paludisme, donc la mortalité qu'il induit, en luttant contre l'anémie grave observée chez les enfants en zone d'endémie palustre. Le traitement intermittent consiste à administrer un traitement antipaludique à dose unique, 3 ou 4 fois par an, lors des séances de vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTC) et contre la rougeole, dans le cadre du programme élargi de vaccination (PEV). Cette stratégie viendrait s'ajouter aux trois autres interventions actuellement en vigueur : le traitement présomptif des accès de paludisme, la chimioprophylaxie chez les femmes enceintes et la diffusion de moustiquaires imprégnées.

Une étude a été récemment réalisée en Tanzanie dans le but de tester l'efficacité d'une telle stratégie (6). Elle proposait une distribution de sulfadoxine-pyriméthamine (S-P) au cours du PEV, c'est-à-dire chez les nourrissons de 2, 3 et 9 mois, contre placebo. Les résultats montrent une baisse de la morbidité due au paludisme, de l'incidence des anémies et des hospitalisations dans le groupe des enfants traités. Toutefois, elle ne permet pas de répondre à toutes les questions que l'on peut se poser sur l'utilisation d'une telle stratégie :

- le nombre de décès observés est identique dans les deux groupes, ce qui ne

plaide pas en faveur du traitement intermittent ;

- l'essai est focalisé sur les nourrissons qui ne sont, ni les seuls, ni les plus exposés au risque de paludisme grave, et laisse de côté les enfants de 1 à 5 ans, de loin les plus exposés ;

- il est limité dans sa durée à 12 mois ;

- il est évalué à travers les consultations hospitalières qui ne concernent qu'une faible proportion des accès de paludisme en zone rurale.

De plus, une telle stratégie, au-delà de ses limites, met en exergue certains problèmes de fond que nous voulons souligner. Le traitement intermittent s'apparente, en effet, à une chimioprophylaxie plus ou moins régulière qui comporte trois caractéristiques :

- elle s'adresse à un public non malade, mais qui reçoit à répétition des doses thérapeutiques élevées. La chimioprophylaxie du paludisme par S-P n'est d'ailleurs plus recommandée depuis la dernière conférence de consensus sur la prise en charge du paludisme d'importation dû à *Plasmodium falciparum* en France (1). Les risques d'effets indésirables sévères, bien que relativement rares, justifient pleinement cette précaution (3, 5) ;

- la confusion toujours possible entre chimioprophylaxie et traitement risque de conduire à une automédication incontrôlée de ce médicament ;

- l'association S-P a une demi-vie d'une dizaine de jours, ce qui porte la protection à une période n'excédant pas un mois. La prise intermittente d'un traitement avec des phases de non-protection, notam-

ment entre 3 et 9 mois, risque d'avoir pour effet pervers le retard dans la mise en route d'un traitement curatif en cas d'accès palustre avec le risque d'évolution vers un accès grave.

Comme pour toute prophylaxie, le risque d'entraîner un retard dans la dynamique d'acquisition de l'immunité (2) n'est pas négligeable et devrait être évalué.

On connaît la rapidité d'apparition des résistances de *Plasmodium falciparum* à l'association S-P, qui était une raison supplémentaire d'abandonner ces molécules pour la chimioprophylaxie antipaludique (7). Cette méthode présente donc le risque d'une diffusion rapide de la chimiorésistance à la S-P, ne serait-ce qu'à cause de son utilisation non contrôlée chez les enfants qui ne sont plus concernés par le PEV. Nous obtiendrions un effet contraire aux objectifs de la bithérapie qui cherche à ralentir la diffusion de la chimiorésistance, afin de protéger les molécules encore efficaces.

Le choix du PEV pour la distribution de ce traitement intermittent pose deux problèmes.

D'une part, la cible qu'il faudrait privilégier sera toujours décalée par rapport aux méthodes de distribution et à la notion d'intermittence. Les effets graves du paludisme ne concernent pas uniquement les enfants entre 2 et 9 mois. Les plus forts taux de mortalité due aux formes graves du paludisme, anémie sévère ou neuropaludisme, atteignent plus souvent des enfants entre 1 et 5 ans, voire plus âgés

dans les zones de transmission palustre saisonnière ou instable. Comment expliquer aux parents que l'on ne prend pas en compte les enfants les plus menacés ?

D'autre part, cette stratégie est inadaptée à l'épidémiologie du paludisme. Elle doit évidemment être adaptée au rythme de transmission du paludisme. Dans le cas d'une transmission saisonnière, le traitement intermittent sera effectué à contretemps pour une majeure partie des nourrissons, c'est-à-dire pendant les 6 à 8 mois de saison sans transmission. Inversement, en situation holoendémique, qui nécessite une protection quasi permanente, le traitement sera interrompu chez chaque nourrisson entre 4 et 9 mois, soit pendant la moitié de l'année.

De plus, il faut se poser la question de la réelle application de cette stratégie quand on sait que, dans la plupart des pays africains, la couverture vaccinale par le PEV est généralement inférieure à 50 %, voire 25%, en zone rurale où le paludisme est le plus fortement prévalent.

Au niveau logistique, cette stratégie consistera le plus souvent en une stratégie verticale, organisée par une équipe spécialisée sans participation communautaire. Cette approche tend à être abandonnée parce qu'elle ralentit l'intégration des stratégies de lutte et leur mise en œuvre à l'échelle communautaire. Outre le problème conceptuel, les aspects logistiques, opérationnels et surtout économiques ne semblent pas pris en compte. Si le prix des médicaments (sur la base de génériques distribués par un même fournisseur) n'entraîne pas de différence significative du coût unitaire du traitement, le

nombre d'administrations sera, par définition, beaucoup plus élevé dans le cadre d'une stratégie de traitement intermittent qui concerne l'ensemble des enfants éligibles pendant toute la durée de transmission du paludisme.

Il est vraisemblable que la distribution de traitements anti-palustres, même donnés de façon intermittente, va permettre dans les premières phases d'étude d'aboutir à la constatation d'une baisse de la morbidité et de la mortalité. Il est toutefois nécessaire pour adopter définitivement une stratégie de vérifier son applicabilité, de s'assurer de sa pérennisation, d'étudier l'impact qu'elle pourrait avoir au niveau des populations et de s'intéresser à ses conséquences en terme de santé publique. À ce titre, il est essentiel d'évaluer les causes d'échecs des stratégies qui ont cours et pour lesquelles le facteur humain a souvent été oublié. L'exemple de la chloroquine est informatif. Elle demeure un traitement de première ligne dans bien des pays d'Afrique de l'Ouest ; on peut s'interroger sur l'origine des échecs thérapeutiques de plus en plus souvent constatés et qui pourraient être liés à une utilisation inadaptée ou insuffisante autant qu'à la résistance du parasite à la molécule. C'est pourquoi il nous semble nécessaire de privilégier les recherches opérationnelles visant à renforcer les modalités de distribution : informer la population, améliorer la disponibilité et l'accessibilité du médicament, réorganiser les systèmes de soins y compris traditionnels, mieux comprendre les processus de recours thérapeutique avec pour objectifs, d'une part, de renforcer l'efficacité des stratégies

actuelles et, d'autre part, de s'assurer de la bonne intégration et de la réussite des nouvelles stratégies proposées.

## Références bibliographiques

1. AA. – 12<sup>ème</sup> conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. *Méd Mal Inf*, 1999, **S2**, 115s-141s.
2. GREENWOOD BM, DAVID PH, OTOFORBES LN, ALLEN SJ, ALONSO PL *et al.* – Mortality and morbidity from malaria after stopping malaria chemoprophylaxis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1995, **89**, 629-633.
3. MILLER KD, LOBEL HO, SATRIALE RF, KIRUTSKY JN, STERN & CAMPBELL CC – Severe cutaneous reactions among American travellers using pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar®) for malaria prophylaxis. *Am J Trop Med Hyg*, 1986, **35**, 451-458.
4. OMS – Traitement intermittent du paludisme dans le cadre du calendrier du PEV en Afrique. *Rel Epidémiol Hebdo*, 2002, **77**, 82-83.
5. PHILLIPS-HOWARD PA & BJORKMAN AB – Ascertainment of risk of serious adverse reactions associated with chemoprophylactic antimalarial drugs. *Bull OMS*, 1990, **68**, 493-504.
6. SCHELLENBERG D, MENEDEZ C, KAHIGWA E, APONTE J, VIDAL J *et al.* – Intermittent treatment for malaria and anaemia control at time of routine vaccinations in Tanzanian infants: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001, **357**, 1471-1477.
7. WONGSRICHANALAI C, PICKARD AL, WERNSDORFER WH & MESHNICK SR – Epidemiology of drug-resistant malaria. *Lancet Infect Dis*, 2002, **2**, 209-218.

### Editorial (summary): Limits and handicaps of the intermittent malaria treatment

WHO proposal of a new strategy for the control of malaria, intermittent treatment using sulfadoxine-pyrimethamine, encounters various conceptual and logistic problems. First, the treatment is dedicated only to a very small part of the population which is not representative of the population at risk. Secondly, it largely underestimates the risks of this type of drugs. At last, the difficulties of its management should lead to hamper this strategy. It would be preferable to study the real causes of the current strategy failure and to take it into account for a new strategy.

malaria, chloroquine, sulfadoxine, pyrimethamine, resistance, control strategy, prophylaxis