

Réponse du paludisme à falciparum à différents traitements antipaludéens au Myanmar

M. N. Ejov,¹ T. Tun,² S. Aung³ et K. Sein⁴

L'étude présentée avait pour objectif de vérifier l'efficacité thérapeutique des différents traitements du paludisme à falciparum non compliqué dans les hôpitaux du Sagaing, du Shan septentrional et du Shan oriental, afin de permettre l'actualisation de la politique pharmaceutique nationale en matière d'antipaludiques. L'essai de deux semaines proposé pour contrôler l'efficacité des traitements contre le paludisme à falciparum non compliqué représente une méthode efficace pour identifier les échecs thérapeutiques au niveau intermédiaire (hôpital de municipalité) au Myanmar. Il suffisait de très peu de données cliniques et parasitologiques, recueillies du jour 0 au jour 14, pour classer les traitements dans la catégorie « échec » ou « succès ». Les réponses cliniques et parasitologiques obtenues au jour 3 et du jour 0 au jour 14 ont été utilisées pour définir sans ambiguïté un échec thérapeutique précoce ou tardif. La méfloquine a cinq fois plus de chances d'être efficace contre un paludisme non compliqué que la chloroquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine (S-P), tandis que la chloroquine et la S-P sont à peu près aussi inefficaces l'une que l'autre. La fréquence des échecs cliniques et parasitologiques à la suite d'un traitement par la chloroquine ou la S-P au Sagaing et par la S-P dans le Shan oriental a atteint un niveau alarmant (taux d'échec > 50%).

Article publié en anglais dans *Bulletin of the World Health Organization*, 1999, **77** (3) : 244-249.

Introduction

Le paludisme représente toujours un problème majeur de santé publique au Myanmar. La résistance de *Plasmodium falciparum* aux médicaments antipaludiques est un facteur très important contribuant à la dégradation de la situation. Les résistances à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine (S-P) sont désormais courantes à des degrés divers dans tout le pays (1, 2). La résistance à la méfloquine reste limitée aux zones frontalières avec la Thaïlande, mais la possibilité que ce problème prenne de l'ampleur dans un proche avenir suscite des inquiétudes (3).

Face à la résistance croissante de *P. falciparum* à la plupart des médicaments antipaludiques, le contrôle de l'efficacité thérapeutique pourrait faciliter la prise des décisions sur l'utilisation de ces principes actifs dans le traitement du paludisme à falciparum non compliqué (4).

L'étude présentée avait pour objectif de vérifier l'efficacité thérapeutique des différents traitements du paludisme à falciparum non compliqué dans les hôpitaux de la Division du Sagaing et de l'Etat du Shan, afin de permettre l'actualisation de la politique pharmaceutique nationale en matière d'antipaludiques.

Matériel et méthodes

Région étudiée

L'essai a été réalisé dans les hôpitaux municipaux de Katha (Division du Sagaing), Hsipaw (partie septentrionale de l'Etat du Shan) et Tachileik (partie orientale de l'Etat du Shan). Cette région se caractérise par un paludisme à la fois endémique et saisonnier en relation avec la forêt; les vecteurs principaux sont *Anopheles minimus* et *A. dirus*. L'espèce parasitaire connaissant la plus forte prévalence est *P. falciparum*. La résistance à la chloroquine et à la S-P est courante dans ces régions à des degrés divers. On signale la résistance à la méfloquine dans la municipalité de Tachileik, située à la frontière du Myanmar avec la Thaïlande. Dans ces municipalités en 1994, la mortalité se situait entre 21,9 et 65,8 pour 100 000 habitants et la morbidité entre 17,0 et 85,3 pour 1 000 habitants.

Méthodologie

Au total, 118 patients atteints de paludisme à falciparum aigu sans complication ont été recrutés. On leur a ensuite attribué au hasard les traitements par voie orale décrits ci-dessous.

L'utilisation antérieure d'un antipaludique n'a pas été retenue comme critère d'exclusion. En revanche, les patients montrant des symptômes cliniques correspondant à un paludisme grave ou à des complications, ou manifestant des signes étiologiques différents du paludisme ont été exclus et orientés vers les services de santé appropriés. Nous avons également exclu les patients développant un paludisme grave ou des complications au cours de l'essai.

¹ Expert technique en chef, Projet PNUD/OMS de lutte contre le paludisme, Bureau du représentant de l'OMS dans le pays, 39, Shwe Taung Gyar Road, P.O. Box 14, Yangon (Myanmar).

² Directeur adjoint assistant, VBDC, Department of Health, Yangon (Myanmar).

³ Directeur, Disease Control, Department of Health, Yangon (Myanmar).

⁴ Coordonnateur national, Projet PNUD/OMS de lutte contre le paludisme, Bureau de l'OMS, Yangon (Myanmar).

Des échantillons de sang ont été prélevés pour déceler les parasites et mesurer l'hémoglobininémie. La coloration de Giemsa a été appliquée aux gouttes épaisses. On compte le nombre de parasites pour 200 leucocytes, puis on le multiplie par 40 pour obtenir une numération par μl .

Les essais standardisés ont eu une durée de 14 jours après le début du traitement sous surveillance. Les schémas thérapeutiques étaient prescrits en fonction du poids; il y en avait trois différents et trois groupes de patients :

- Groupe 1 : chloroquine 10 mg/kg aux jours 0 et 1, 5 mg/kg au jour 2;
- Groupe 2 : dose unique de S-P, 25 mg/kg de sulfadoxine et 1,25 mg/kg de pyriméthamine (Fansidar);
- Groupe 3 : dose unique de méfloquine, 15 mg/kg (Lariam, Hoffmann-La Roche, Bâle (Suisse)).

Les patients chez qui l'administration de chloroquine ou de S-P a abouti à un échec thérapeutique ont reçu respectivement une dose unique de S-P ou une dose unique de méfloquine. Ceux pour qui la méfloquine a échoué ont reçu 2 mg/kg d'artésunate (Usine de Guilin, Guangxi (Chine)) pendant 5 jours.

Au moment du recrutement (jour 0), on a enregistré pour chaque patient la densité parasitaire, la température et l'hémoglobininémie, de même que les signes et symptômes. Les examens de suivi étaient prévus aux jours 3, 7 et 14 après le début du traitement. On a mesuré la température et établi la densité parasitaire à chacun de ces examens et calculé le rapport entre la densité parasitaire du jour 3 et celle du jour 0. L'hémoglobininémie n'a été contrôlée de

nouveau que le jour 14. De plus, les sujets pouvaient revenir à n'importe quel moment si leur état empirait, la température et la densité parasitaire étant mesurée de nouveau à chaque visite non prévue. Si, lors d'une visite de suivi les patients étaient fiévreux (température $>37,5$ °C) et parasitémiques, si aucune autre cause expliquant la fièvre ne pouvait être décelée, un autre traitement du paludisme a été administré et le cas classé dans les échecs thérapeutiques. La classification des cas est décrite ci-dessous.

Réponse clinique et parasitologique

Echec thérapeutique précoce. Sujets se présentant au jour 3 avec une fièvre persistante et une parasitémie (densité parasitaire $> 25\%$ de celle du jour 0), ainsi que ceux dont l'état a empiré avant le jour 3.

Echec thérapeutique tardif. Sujets dont la fièvre a disparu initialement (température $< 37,5$ °C), avec ou sans parasitémie au jour 3 (densité parasitaire $\leq 25\%$ de celle du jour 0), mais ayant présenté une fièvre ou une parasitémie à un moment quelconque du jour 4 au jour 14.

Succès thérapeutique. Sujets sans fièvre et sans parasitémie à partir du jour 3 (guérison précoce), ou sujets avec ou sans fièvre et parasitémiques le jour 3 (densité parasitaire $\leq 25\%$ de celle du jour 0), mais dont la parasitémie a disparu ensuite (guérison tardive).

Les effets hématologiques des différents traitements ont été évalués et comparés.

Analyse statistique

Les données ont été analysées à l'aide du programme statistique Epi Info 6. Les proportions ont été comparées à l'aide du χ^2 ou du test exact de Fisher. On a également calculé l'intervalle de confiance (IC) à 95% des rapports des taux et des séries de Taylor (5).

Résultats

En tout, 127 enfants et adultes de 1 à 58 ans présentant un paludisme aigu à *falciparum* non compliqué ont été sélectionnés pour l'étude. Cette pathologie se définissait par une parasitémie à formes asexuées située entre 250 parasites/ μl et 10 400 parasites/ μl , ainsi que de la fièvre (température $>37,5$ °C) ou des antécédents de fièvre au cours des 48 heures précédentes. Le suivi complet n'a pas pu être assuré pour 9 patients (7%). Les données cliniques et les examens biologiques de référence à l'admission (Tableau 1) ont été comparés pour les groupes de la chloroquine, de la S-P et de la méfloquine. Il n'y avait pas de différence significative entre ces trois groupes, sauf pour la moyenne géométrique de la parasitémie, chez les enfants comme chez les adultes : $p < 0,001$.

Réponse clinique et parasitologique

Groupe 1 (chloroquine). Sur les 41 patients, 2 (5%) n'ont pas été au bout du suivi et ils ont été perdus de

Tableau 1. Données de référence au moment du recrutement des patients dans l'étude

	Chloroquine (Groupe 1)	S-P (Groupe 2)	Méfloquine (Groupe 3)
Enfants (moins de 15 ans)			
Nombre de patients	16	15	21
Age moyen (en années)	8 (3-14) ^a	7 (1-14)	9 (3-14)
Poids moyen (kg)	26 (11-41)	29 (9-54)	25 (12-48)
Température moyenne (°C)	38,3(37,5-38,9)	38,5(37,5-39,1)	38,5(37,5-39,4)
Hémoglobininémie moyenne ± écart type (g/dl)	8,8 ± 2,0	9,4 ± 1,3	9,8 ± 1,3
Parasitémie (moyenne géométrique, par μl)	2 855	5 256	5 639
Adultes (plus de 15 ans)			
Nombre de patients	23	19	24
Age moyen (en années)	27(15-48)	28(15-58)	25(15-42)
Poids moyen (kg)	52,5(33,5-70)	58(44,5-68)	54,5(33-76)
Température moyenne (°C)	38,6(37,5-39,5)	38,6(37,5-39,9)	38,9(37,5-41,1)
Hémoglobininémie moyenne ± écart type (g/dl)	10,5 ± 1,9	9,8 ± 1,9	9,8 ± 1,9
Parasitémie (moyenne géométrique, par μl)	5 876	4 793	6 955

^a Les chiffres entre parenthèses représentent les valeurs limites.

vue dès le jour 3. Sur les 39 autres, 26 (66,6%) ont bien réagi au traitement et ont été classés dans les succès thérapeutiques. Les échecs thérapeutiques ont concerné un total de 13 patients (33%): 6 tardifs et 7 précoces (Tableau 2).

Pour les patients classés dans les échecs tardifs, 2 ont eu un test positif au jour 3 (densité < 10% de la densité du jour 0) et au jour 7 (densité parasitaire plus importante que celle enregistrée au jour 0). Les 4 autres ont présenté à nouveau de la fièvre et une parasitémie au jour 14 après une rémission clinique et parasitologique des jours 3 à 14.

Parmi les patients classés dans les échecs précoces, 3 ont eu des tests positifs les jours 2 et 3, avec une densité parasitaire supérieure à celle du jour 0, de même que les 4 autres, avec une densité parasitaire supérieure à plus de 50% de celle du jour 0.

Groupe 2 (S-P). Sur 37 patients, 3 (8%) n'ont pas été au bout du suivi: 1 a été perdu de vue au jour 7 et les 2 autres au jour 14. Sur les 34 autres, 22 (64,7%) ont bien réagi au traitement, avec une guérison clinique et parasitologique intervenue au jour 3 ou avant. Les échecs thérapeutiques ont concerné un total de 12 patients (35,3%): 5 tardifs et 7 précoces (Tableau 2).

Les 3 cas de traitement réussi (guérison tardive) avaient au jour 3 une densité parasitaire inférieure à 10% de celle observée au jour 0; elle est ensuite devenue négative.

Les cas d'échec thérapeutique tardif suivant une rémission clinique et parasitologique au jour 3 sont redevenus positifs au jour 7 ou 14, sauf pour un cas dont la densité parasitaire au jour 3 était inférieure à 10% de celle du jour 0. Les 4 patients qui ont présenté de la fièvre et une parasitémie au jour 7 avaient une densité parasitaire \leq 50% de celle consignée au jour 0, tandis que le patient sans fièvre ni parasitémie au jour 7 est redevenu positif au jour 14, avec une densité supérieure à celle notée au jour 0.

Les 7 patients classés dans les échecs thérapeutiques précoces ont eu une densité parasitaire au jour 3 supérieure à 30% de celle du jour 0.

Groupe 3 (méfloquine). Sur les 49 patients, 4 (8%) n'ont pas été au bout du suivi: 1 a été perdu de vue au jour 3 et les autres au jour 14. Sur les 45 autres patients, 42 (93,3%) ont bien réagi au traitement et ont été classés dans les succès thérapeutiques. Quatre patients continuaient de présenter une parasitémie au jour 3 avec une densité parasitaire inférieure à 15% de celle du jour 0. Devenus négatifs par la suite, ils ont été classés dans les guérisons tardives. Il y a eu échec thérapeutique pour les trois patients restants: 1 échec tardif et 2 échecs précoces (Tableau 2). Pour les patients rangés dans le groupe échecs précoces, la densité au jour 3 était supérieure à 50% de celle du jour 0, tandis que, pour le patient ayant subi un échec tardif, la fièvre et la parasitémie ne sont réapparues qu'au jour 14.

On a observé la plus forte proportion d'échecs thérapeutiques pour la chloroquine (50,0%) à Katha, pour la S-P (62,5%) et pour la méfloquine (22,2%) à Tachileik (Tableau 2). La méfloquine a respective-

Tableau 2. Réponse clinique et parasitologique du paludisme à falciparum non compliqué aux différents traitements antipaludéens appliqués dans les hôpitaux de la Division du Sagaing et de l'Etat du Shan

	Nombre à Katha, Sagaing	Nombre à Hsipaw, Shan septentrional	Nombre à Tachileik, Shan oriental	Total
Chloroquine				
Echecs thérapeutiques précoces	4 (28,6) ^a	2 (14,3)	2 (16,7)	7 (18)
Echecs thérapeutiques tardifs	3 (21,4)	2 (14,3)	1 (8,3)	6 (15,4)
Succès thérapeutiques	7 (50)	10 (71,4)	9 (75)	26 (66,6)
Total	14 (100)	14 (100)	12 (100)	39 (100)
S-P				
Echecs thérapeutiques précoces	2 (25)	2 (11,1)	3 (37,5)	7 (20,6)
Echecs thérapeutiques tardifs	2 (25)	1 (5,6)	2 (25)	5 (14,7)
Succès thérapeutiques	4 (50)	15 (83,3)	3 (37,5)	22 (64,7)
Total	8 (100)	18 (100)	8 (100)	34 (100)
Méfloquine				
Echecs thérapeutiques précoces	1 (9,1)	0 (0)	1 (11,1)	2 (4,4)
Echecs thérapeutiques tardifs	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	1 (2,2)
Succès thérapeutiques	10 (25)	25 (100)	7 (77,8)	42 (93,4)
Total	11 (25)	25 (100)	9 (100)	45 (100)

^a Les chiffres entre parenthèses indiquent des pourcentages.

ment 5,29 fois et 5,00 fois plus de chances d'être efficace que la S-P et la chloroquine, et les résultats indiquent une différence entre les traitements par la méfloquine et par la S-P (rapport des taux = 5,29; IC 95%: 1,62-17,30; $p < 0,01$) ainsi qu'entre la méfloquine et la chloroquine (rapport des taux = 5,00; IC 95%: 1,54-16,27; $p < 0,01$). En revanche, il n'y a pas de différence entre l'efficacité thérapeutique de la chloroquine et celle de la S-P (rapport des taux = 0,94; IC 95%: 0,50-1,78; $p > 0,1$).

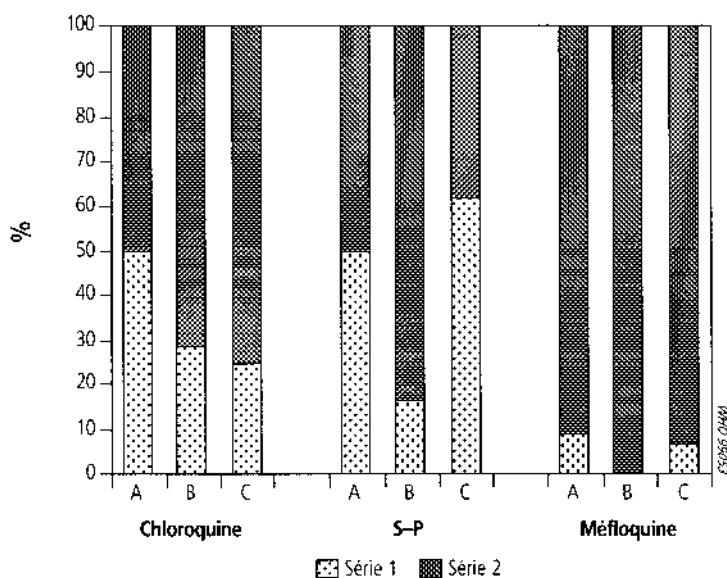
On a comparé certains des succès et des échecs thérapeutiques à la suite des traitements à la chloroquine, à la S-P et à la méfloquine (Tableau 2 et Figure 1). Les résultats n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les schémas thérapeutiques dans chaque région ou entre différentes régions pour le même schéma thérapeutique ($p > 0,05$, test exact de Fisher).

On n'a constaté aucune différence significative des hémoglobinémies moyennes aux jours 0 et 14 chez les enfants et les adultes, quel que soit le traitement antipaludique ($p > 0,1$).

Discussion

L'essai de 14 jours proposé pour contrôler l'efficacité des traitements du paludisme à falciparum non

Fig. 1. Proportion des échecs (série 1) et des succès (série 2) thérapeutiques après différents traitements à Katha (A), Hsipaw (B) et Tachileik (C)



compliqué représente une méthode efficace pour connaître le profil des échecs cliniques et parasitologiques au niveau intermédiaire (hôpital de municipalité) au Myanmar. Il a fallu recueillir un nombre minime de données cliniques et parasitologiques pour classer les cas parmi les succès ou les échecs thérapeutiques, et l'on a utilisé les réactions cliniques et parasitologiques au jour 3 et aux jours 4 à 14 pour définir clairement les échecs précoces et les échecs tardifs.

Ces résultats montrent que la méfloquine a une probabilité 5 fois plus grande d'être efficace contre le paludisme non compliqué que la chloroquine ou la S-P, tandis que ces deux derniers antipaludiques ont pratiquement le même profil d'échec. La présente étude confirme les observations antérieures au Myanmar (3) concernant la supériorité de la méfloquine sur la chloroquine et la S-P dans tout le pays.

Bien que l'on n'ait pas observé de différence statistique significative entre les régions, il pourrait y avoir de bonnes raisons d'estimer que les motifs d'utilisation de tel ou tel médicament varient avec la zone géographique. Malgré la supériorité de la méfloquine dans toutes les régions de l'étude, son efficacité baisse constamment dans le Shan oriental (taux de guérison de 77,8%) et même dans le Sagaing (taux de guérison de 90,9%). Toutefois, la réponse au traitement garde au Myanmar un profil bien plus satisfaisant qu'en Thaïlande (6,7). En ce qui concerne la S-P, on a enregistré la plus forte proportion d'échecs thérapeutiques dans le Shan oriental (62,5%) et la plus faible dans le Shan septentrional (16,7%). En revanche, la plus forte proportion d'échecs après traitement à la chloroquine a été enregistrée dans le Sagaing (50%) et la plus faible (25%) dans le Shan oriental. Ces résultats tranchent avec la situation observée en Thaïlande, où

P. falciparum est fortement résistant à la chloroquine et à la S-P depuis les années 1975-1980.

La fréquence des échecs cliniques et parasitologiques à la suite d'un traitement par la chloroquine ou la S-P au Sagaing et par la S-P dans le Shan oriental a atteint un niveau inacceptable (taux d'échec > 50%), et l'on ne peut plus considérer que ces médicaments sont adaptés au traitement du paludisme à *falciparum* non compliqué (Figure 1). Au vu de ces résultats, il convient peut-être de prendre la décision de changer le traitement de première intention (chloroquine) et peut-être même de deuxième intention (S-P) au profit de la méfloquine, au Sagaing et dans le Shan oriental, au moins pour les patients qui ne sont pas immunisés.

Il est très probable que les tendances pour les échecs thérapeutiques reflètent celles de la mortalité et de la gravité du paludisme observées dans les hôpitaux. Selon les données disponibles, les taux de mortalité ont augmenté dans le Shan oriental et au Sagaing au cours des dernières années. Par contre, ils sont restés stables dans le Shan septentrional. La présence d'une grande variété d'antipaludiques sur le marché local, dont l'artémisinine et ses dérivés, la prescription anarchique de toute une gamme de traitements antipaludiques par les praticiens privés et la pratique courante de l'automédication, contraire bien souvent aux recommandations données par la politique pharmaceutique nationale, rendent la prise en charge de la maladie extrêmement compliquée dans le secteur public. La plupart des patients se présentant avec le paludisme dans les établissements de santé au niveau périphérique ou intermédiaire ont déjà été traités, fréquemment avec des posologies insuffisantes. L'inadaptation des médicaments actuellement disponibles, la non-observance, les retards dans le traitement ont pour conséquence l'inefficacité des traitements antipaludiques et contribuent à l'accroissement de l'incidence des formes graves et des décès.

Malgré la petite taille de l'échantillon, nos résultats peuvent servir d'indicateur important pour la variabilité de la réponse du paludisme à *falciparum* non compliqué au traitement par divers antipaludiques au Myanmar. De nouvelles évaluations de l'efficacité des médicaments sont nécessaires dans tout le pays pour étayer la politique pharmaceutique nationale en matière d'antipaludéens. ■

Remerciements

Cette étude fait partie d'un projet de lutte antipaludique financé par le PNUD et exécuté par l'OMS au Myanmar. Nous voudrions remercier le PNUD pour le financement qui a rendu possible notre travail et exprimer notre reconnaissance pour l'aide fournie par le personnel de santé publique et de lutte contre les maladies à transmission vectorielle qui a participé à cette étude. Nous désirons adresser nos remerciements tout spécialement au D^r L. Molineaux et au D^r V. S. Orlov, qui ont consacré leur temps et leurs compétences à ce travail.

Bibliographie

1. Country Report on Malaria Control Programme in Myanmar. Document présenté à : *Inter-country Consultative Meeting of National Malaria Control Programme Managers, 1995*. Bureau régional OMS de l'Asie du Sud-Est, Organisation mondiale de la Santé, New Delhi (Inde).
2. **Franco Tin et al.** Forest-related malaria in Myanmar. In: Sharma VP et al., eds. *Forest malaria in Southern Asia : proceedings of an informal consultative meeting, 18-22 February 1991, New Delhi*. New Delhi, Bureau régional OMS de l'Asie du Sud-Est, Organisation mondiale de la Santé, 1991 : 133-141.
3. **Soe Aung et al.** Updated situation of drug-resistant *Plasmodium falciparum* in border areas of Myanmar. In: *Abstracts of the Myanmar Health Research Congress, December 1994*. Yangon, 1994 : 17.
4. **Organisation mondiale de la Santé.** *Stratégies d'utilisation des antipaludiques : besoins de données, traitement du paludisme non compliqué et prise en charge du paludisme pendant la grossesse. Rapport d'une consultation informelle, 14-18 mars 1994*. Genève, (document non publié WHO/MAL/94.1070).
5. **Kahn HA et al.** *Statistical methods in epidemiology*. Oxford, Oxford University Press, 1989.
6. **Wernsdorfer WH et al.** A symposium on containment of mefloquine-resistant falciparum malaria in Southeast Asia with special reference to border malaria. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 1994, **25** : 11-18.
7. **Rooney W et al.** Development of multi-drug resistance in forest-related falciparum malaria. In: Sharma VP et al., eds. *Forest malaria in Southeast Asia : proceedings of an informal consultative meeting, 18-22 février 1991, New Delhi*. New Delhi, Bureau régional OMS de l'Asie du Sud-Est, Organisation mondiale de la Santé, 1991 : 227-234.
8. **Harinasuta T et al.** Chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand. *Lancet*, 1965, **2** : 657-660.
9. **Sucharit P et al.** *In vivo* and *in vitro* studies of chloroquine resistant malaria in Thailand. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 1977, **71** : 401-405.
10. **Hurwitz ES et al.** Resistance of *Plasmodium falciparum* to sulfadoxine-pyrimethamine in a refugee camp in Thailand. *Lancet*, 1981, **1** : 1068-1070.