

ESSAIS CLINIQUE

ETUDE COMPARATIVE DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DU SULFALÈNE/PYRIMETHAMINE VERSUS SULFADOXINE/PYRIMETHAMINE DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME SIMPLE EN ZONE D'ENDEMIÉ.

CPENALI LK¹, FAYE O³, NDIAYE JL³, OFFIANAN AT¹, FAYE B³, KUETÉ Th²,
BEUGRE GE¹, BARRO Kiki P⁴, GAYE O³, KONÉ M⁴ & SAMÉ-EKOBO²

RESUME

Le paludisme, en dépit des efforts déployés à travers plusieurs initiatives internationales, constitue toujours un véritable problème de santé publique. La prise en charge des cas de la maladie s'est compliquée avec l'émergence et l'extension des résistances de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques usuels. Parmi les stratégies de lutte, outre la prise en charge des cas, la prévention reste l'élément majeur. La moustiquaire imprégnée d'insecticide est une composante de la stratégie de lutte antivectorielle. La chloroquine, utilisée il y a quelques années dans la chimioprophylaxie chez la femme enceinte a été abandonnée, du fait de niveaux de résistances devenues trop élevés. Elle est désormais remplacée par la sulfadoxine/pyriméthamine en traitement préventif intermittent (TPI). Cependant, il est urgent aujourd'hui de trouver une alternative à cette molécule, en raison de taux de résistances en augmentation de *Plasmodium falciparum* à cette molécule.

Aussi, avons-nous jugé opportun de mettre en œuvre une étude comparée de l'efficacité et de la tolérance du sulfalène/pyriméthamine ou Metakelfin™

(MK) et de la sulfadoxine/pyriméthamine Fansidar™, molécule de référence dans le TPI de la femme enceinte. L'étude, multicentrique, randomisée, comparative, s'est déroulée simultanément au Cameroun, en Côte d'Ivoire et au Sénégal durant le second semestre de l'année 2005. La méthodologie OMS d'étude de l'efficacité des antipaludiques a été utilisée. Au total 444 patients ont été inclus dans cette étude. L'efficacité des deux médicaments était comparable, avec des taux de réponses clinique et parasitologique adéquates respectifs de 92% pour le sulfalène/pyriméthamine et 92,1% pour la sulfadoxine-pyriméthamine après correction PCR. La tolérance dans les deux groupes de traitement était également comparable.

Le sulfalène-pyriméthamine pourrait être utilisé dans le TPI chez la femme enceinte, ceci pourrait diminuer la pression exercée sur la sulfadoxine-pyriméthamine.

MOTS-CLÉS : PALUDISME, TRAITEMENT PRÉVENTIF INTERMITTENT, SULFALÈNE/PYRIMÉTHAMINE, SULFADOXINE/PYRIMÉTHAMINE, EFFICACITÉ, TOLÉRANCE.

ABSTRACT

Despite all the effort expended in the context of diverse international programmes, malaria still represents a massive public health problem. The treatment of patients has been complicated by the emergence and spread of Plasmodium falciparum resistant to the regular antimalarial drugs. In control strategies, preventing the disease remains the priority (although treating patients is also important). The distribution of insecticide-treated mosquito nets is one component of the vector-control strategy. Chloroquine, which until recently was used to prevent the disease during pregnancy, has been

abandoned because of excessive levels of resistance. In intermittent preventive treatment (IPT), chloroquine has been replaced by sulfadoxine/pyrimethamine but it is becoming urgent to find an alternative because Plasmodium falciparum is now developing resistance to this compound too.

We set up a study to compare the efficacy and safety of sulfalene/pyrimethamine or Metakelfin (MK) and sulfadoxine/pyrimethamine (SP), the product recommended for IPT in pregnant women. This randomised, multicentre, comparative study

1- Unité de Paludologie, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, Abidjan

2- Laboratoire de Parasitologie, CHU et FMSB, Yaoundé - Cameroun

3- Laboratoire de Parasitologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar- Sénégal

4- Laboratoire de Parasitologie, Faculté de Pharmacie, Abidjan. Côte d'Ivoire

Correspondant : Louis PENALI, 01 BP 490 Abidjan 01 (Côte d'Ivoire)

Tél. (225) 07 34 07 076 ; fax : (225) 22 48 66 63 ; E-mail : lou.penali@gmail.com

was conducted at the same time in Cameroon, Ivory Coast and Senegal in the second half of 2005. WHO methods for the evaluation of the efficacy of antimalarial drugs was used and a total of 444 patients were included. The two products were found to be equally effective with satisfactory clinical and parasitologic responses: 92% for sulfalene/pyrimethamine and 92.1% for sulfadoxine/pyrimethamine after PCR correction.

Moreover, tolerance was comparable between the two groups.

Sulfalene-pyrimethamine could be used in IPT for pregnant women and this could cut down the selection pressure on sulfadoxine-pyrimethamine.

KEYS WORDS: MALARIA, INTERMITTENT PREVENTIVE TREATMENT, SULFALENE/PYRIMETHAMINE, SULFADOXINE/PYRIMETHAMINE, EFFICACY, SAFETY.

INTRODUCTION

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde. Sa répartition géographique est largement dépendante de l'environnement¹. Environ 500 millions de personnes sont infestées chaque année, avec 100 millions parmi ceux-ci qui font un paludisme clinique. Chaque année au moins 23 millions de grossesses sont menacées par le paludisme et plus de 200 000 nouveaux-nés souffrent des conséquences de cette maladie^{2,3}. Le coût lié à cette affection rien que pour la région africaine s'élève à 12 milliards de dollars par an^{4,5,6,7} et des stratégies ont été mises en place pour la lutte contre le paludisme dans les populations les plus à risque^{8,9,10}. Parmi ces stratégies l'OMS préconise, outre l'utilisation des matériaux imprégnés d'insecticides^{11,12}, la chimioprévention du paludisme chez les femmes enceintes qui constituent, avec les enfants de moins de 5 ans, les populations les plus vulnérables.

Pendant plusieurs décennies, la chloroquine a été utilisée comme molécule de première intention, de même que pour la chimioprophylaxie de la maladie. Cependant, l'extension de la chloroquinorésistance, qui a atteint des niveaux incompatibles avec son utilisation a amené les décideurs à se tourner vers d'autres thérapeutiques. Parmi celles-ci, l'utilisation en première intention de la sulfadoxine/pyriméthamine a été

recommandée. La pression médicamenteuse qui s'en est suivie a entraîné l'émergence de la résistance de *Plasmodium falciparum* à cette molécule dans de nombreux pays d'endémie palustre^{13,14,15,16,17,18,19}. Ceci a conduit les responsables de la santé à ne recommander cette molécule que dans le traitement préventif intermittent (TPI) du paludisme. Aujourd'hui, cette stratégie est utilisée dans la quasi-totalité des pays où le paludisme est endémique. Compte tenu des résistances de *Plasmodium falciparum* à la sulfadoxine/pyriméthamine, il convient de trouver des alternatives aussi bien tolérées que financièrement accessibles pour le TPI du paludisme chez la femme enceinte.

Le sulfalène/pyriméthamine est sorti de l'arsenal thérapeutique depuis trois décennies au moins, par conséquent, on peut penser que les souches plasmodiales circulantes ne sont pas soumises à la pression de cette association médicamenteuse. De structure chimique proche de la sulfadoxine, l'association du sulfalène avec la pyriméthamine pourrait constituer une alternative intéressante dans le TPI du paludisme. Il nous a paru donc licite d'organiser une étude comparative entre l'association sulfalène/pyriméthamine (METAKELFINTM, Laboratoires Pfizer) et la sulfadoxine/pyriméthamine (FANSIDARTM, Laboratoires Roche) chez des patients souffrant de paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

1- PATIENTS ET MÉTHODES

1-1 : DESIGN DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, comparative et randomisée menée sur deux groupes parallèles sans insu sur les traitements. Elle était conçue pour tester l'hypothèse de non infériorité entre deux combinaisons thérapeutiques, le sulfalène/pyriméthamine (MK) et la sulfadoxine/pyriméthamine (SP) chez l'enfant et l'adulte en zone d'endémie palustre.

1 – 2 SITES D'ÉTUDE

L'étude a été menée dans trois pays: Côte d'Ivoire, Sénégal et Cameroun. Elle s'est déroulée au niveau de structures sanitaires de ces pays. Les protocoles d'étude ont été approuvés par les comités d'éthique des trois pays participants.

1 – 3 PATIENTS

Les études ont porté sur les patients venus en consultation au niveau des structures sanitaires et présentant des signes cliniques évocateurs de paludisme simple. Après la réalisation d'une goutte épaisse de dépistage, ont été inclus les patients de tout âge présentant une goutte épaisse (GE) positive et répondant aux critères d'inclusion (protocole WHO/2002).

– Critères d'inclusion :

- . Patients âgés d'au moins 2 ans, de sexe masculin ou féminin
- . Patients ayant donné leur consentement éclairé, ou celui du parent, après avoir été informés par les investigateurs ;
- . Patients ambulatoires (non hospitalisés);
- . Patients atteints d'accès palustre simple (sans intolérance digestive, ni signes de gravité) et dont le diagnostic pourrait être établi à partir des signes cliniques: fièvre \geq

37°5 C (avec ou sans frissons, courbatures, algies diffuses, céphalées) et isolement de *P. falciparum* dans le sang.

. Patients capables de prendre les médicaments *par voie orale*.

. Absence de malnutrition grave (définie comme suit : enfant dont le rapport poids/ taille est inférieur à 3 écart-types ou inférieur à 70% de la médiane des valeurs de référence normalisées NCHS/OMS, ou encore qui présentent un œdème symétrique touchant les deux pieds

. Absence de signes généraux de danger chez les enfants de moins de 5 ans ou d'autres signes de paludisme grave à *Plasmodium falciparum* et compliqué tels qu'ils figurent dans les définitions actuelles de l'OMS.

. Densité parasitaire initiale entre 1000 et 100000 formes asexuées/ μ l dans les zones à transmission faible (Sénégal) et entre 2000 et 200000/ μ l dans les pays à transmission élevée (Côte d'Ivoire et Cameroun).

. Pour les femmes en âge de procréer (à partir de 12 ans) le test de grossesse doit être fait et négatif.

. Pas d'antécédents de réaction d'hyper-sensibilité à l'un des médicaments évalués

1-4. RANDOMISATION ET TRAITEMENTS DE RÉFÉRENCE

Après leur inclusion, les patients étaient pesés et randomisés pour recevoir la molécule de l'étude. Le médicament a été administré en dose unique au niveau de la structure de santé sous la supervision de l'investigateur ou de l'un des co-investigateurs.

1-5. TRAITEMENTS

Les traitements ont été administrés en dose unique selon le schéma ci-après :

	Sulfadoxine/pyriméthamine	Sulfalène/pyriméthamine
< 12Kg	½ cp	½ cp
12 Kg - 20 Kg	1cp	1cp
21 Kg - 30 Kg	1cp+½ cp	1cp+½ cp
31 Kg -50 Kg	2 cp	2 cp
> 50 Kg	3 cp	3 cp

1-6. EVALUATION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Un examen physique complet et une recherche parasitologique du *Plasmodium* dans le sang ont été faits à l'inclusion puis à J1, J2, J3, J4, J7, 14, 21 et 28. La PCR était faite avant le début de l'étude et pour tout patient présentant une parasitémie entre J7 et J28, afin de différencier une recrudescence d'une réinfection.

Un bilan hématologique (hémogramme) et biochimique (transaminases, ASAT/ALAT, Bilirubine, créatininémie) étaient effectués à J0 et J7.

1-7. LES CRITÈRES DE JUGEMENT

- Les critères principaux d'efficacité étaient ceux recommandés par l'OMS: classification de la *réponse thérapeutique* OMS 2002 ; test *in vivo* de 28 jours qui sera utilisée (WHO/CDS/CSR/EPH/2002.17 WHO/CDS/RBM/2002.39).

- Les critères secondaires d'efficacité étaient le temps de clearance de la parasitémie, le temps de clearance thermique et l'évolution de la gamétoctémie :

- La sécurité était évaluée par la survenue éventuelle d'événements indésirables ou d'évènement indésirables graves.

1-8. ANALYSE STATISTIQUE

- Les données recueillies ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Epi-Info. Toutes les analyses ont été faites en intention de traiter .et en *per* protocole.

- La comparabilité des deux groupes de traitement était effectuée sur l'ensemble des patients inclus, par le test de Student pour les variables continues et par le test du Chi² pour les variables discrètes.

- La comparaison des critères secondaires de jugement (tolérance, observance) a été faite avec le test du Chi² et par le test exact de Fisher.

2- RÉSULTATS

Données de base :

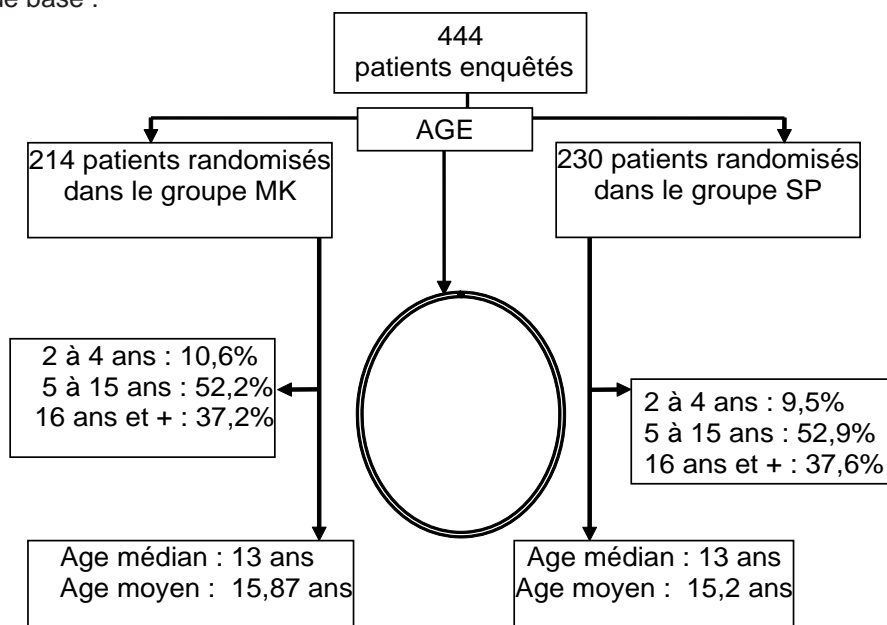


Figure 1 : Distribution de l'âge en fonction du groupe de traitement

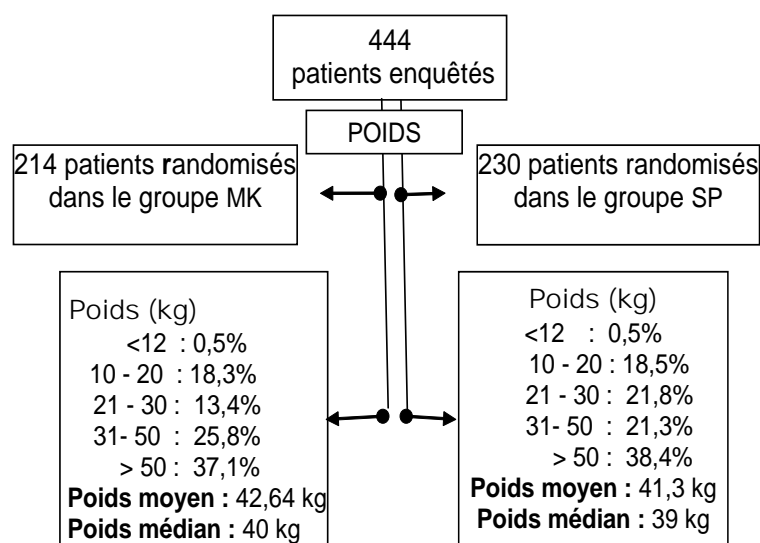


Figure 2 : Distribution du poids en fonction du groupe de traitement

Au total, 444 patients ont été enrôlés du 15 juin au 18 décembre 2005. La randomisation a permis d'inclure 230 dans le bras sulfadoxine/pyriméthamine et 214 dans le bras sulfalène/pyriméthamine. L'âge médian était de 13 ans pour les 2 groupes de

traitement. Le poids médian était de 39kgs pour le bras sulfadoxine/pyriméthamine et de 40kgs pour le bras sulfalène/pyriméthamine, 6 perdus de vue ainsi que 19 violations du protocole ont été enregistrés.

DISCUSSION

Le sulfalène et la sulfadoxine sont des antifoliques qui inhibent une enzyme spécifique de la plasmodie, la dihydroptéroate-synthétase (DHPS). Ces médicaments sont très largement liés aux protéines et possèdent une demi-vie moyenne d'élimination relativement longue, respectivement égale à 65h et 180 h²⁰.

Du fait des résistances de *Plasmodium falciparum* au sulfalène/pyriméthamine apparues à la fin des années 70 en Asie et en Afrique de l'Est^{16,17}, la prescription de cette molécule fut très limitée. La pression médicamenteuse sur le parasite ayant baissé, on peut penser par conséquent que cette molécule peut avoir retrouvé son efficacité.

Des études plus récentes ont effectivement alors montré une bonne efficacité du sulfalène/pyriméthamine¹⁸.

La sulfadoxine/pyriméthamine a été adoptée par les Programmes Nationaux de lutte contre le Paludisme de plusieurs pays comme médicament pour le traitement

préventif intermittent du paludisme de la femme enceinte. Son utilisation conjuguée à celle des matériaux imprégnés d'insecticides permet de limiter les effets néfastes de la maladie sur le couple mère-enfant^{10,11,12,3}. Cependant, le développement des résistances à cette molécule^{13,14}, essentiellement par pression de sélection, peut être préjudiciable à cette stratégie de lutte contre le paludisme chez la femme enceinte. Notre étude montre par ailleurs une efficacité du sulfalène-pyriméthamine comparable à celle de la sulfadoxine-pyriméthamine (Tableau I, Figures 1,2)^{19,21,22,23}

Le sulfalène/pyriméthamine pourrait ainsi être une alternative intéressante; cependant, son efficacité thérapeutique devrait être évaluée dans différents faciès de transmission de la maladie.

Au plan de la tolérance et de la sécurité d'emploi, dans notre étude, les événements indésirables les plus fréquemment rencontrés

étaient le prurit, l'asthénie et les vomissements (Tableau II). Il est à remarquer que dans le groupe traité par Fansidar™, entre J0 et J7, le nombre de patients ayant une anémie a augmenté, contrairement au groupe traité par Métakelfin™, la différence n'était pas statistiquement significative (Tableau III). Ces résultats restent cependant à confirmer

dans une autre étude axée sur les troubles hématologiques de ces deux molécules. Concernant la tolérance hépato-rénale, aucune modification significative n'a été observée après dosages des paramètres biologiques, nos résultats sont comparables à ceux d'autres auteurs^{15,24}

CONCLUSION

Cette étude comparative, multicentrique conduite dans des pays à faciès épidémiologique différents, a montré une efficacité équivalente pour les 2 bras de l'essai. Les taux d'efficacité thérapeutiques de la sulfadoxine/pyriméthamine étaient comparables à ceux du sulfalène/pyriméthamine. La tolérance au niveau général était jugée bonne dans les

deux bras de traitement de l'étude.

Au moment où les résistances *in vivo* de *Plasmodium falciparum* au Fansidar™ suscitent des inquiétudes, le sulfalène/pyriméthamine (Métakelfin™) constitue une alternative intéressante dans le traitement préventif intermittent du paludisme de la femme enceinte.

REFERENCES

- 1 - Snow R, Trape Jand Marsh K. the past, present and future of childhood malaria mortality in Africa. 2001 Trends parasitol. 17: 593-597.
- 2- Steketee RW, Wirima JJ, Campbell C: The burden of malaria in pregnancy in malaria endemic areas. Am J Trop Med Hyg 1996, 64(1-2 Suppl):28-53.
3. Peshu N, Marsh K: Intermittent sulfadoxine-pyrimethamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy: a randomised placebo controlled trial. Lancet 1999, 353:632-636.
4. Goodman C, Coleman P, Mills A: Economic analysis of malaria control in sub-Saharan Africa. In Global Forum for Health Research. WHO, Geneva; 2003
5. Hanson K, Goodman C, Lines J, Meek S, Bradley D, Mills A: The economics of malaria control interventions. In Global Forum for Health Research. World Health Organization, Geneva; 2004.
6. Snow R, Craig M, Deichmann U et al. Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. Bull. WHO. 1999. 77: 624-640
- 7 Breman J, Alilio M and Mills A. Conquering the intolerable burden of malaria : what's needed : a summary. Am J Trop Med Hyg. 2004. 71: (2 Suppl) 1-15.
- 8- Nabbarro D and Tayler E. The "Roll Back Malaria" campaign. Science 1998. 280: 2067-2068. World Health Organization. Roll Back Malaria 2002. White, N. Antimalarial Drug Resistance. J Clin Invest. 2004. 113: 1084-1092.
9. Greenwood B: Malaria-first, roll back expectations. Bull World Health Organ 2000, 78:1453
10. Greenwood B: The use of antimalarial drugs to prevent malaria in the populations of malaria endemic areas. Am J Trop Med Hyg 2004, 70:7-14.
11. Guyatt HL, Noor AM, Ochola SA, Snow RW: Use of presumptive treatment and insecticide-treated bednets by pregnant women in four Kenyan districts. Trop Med Int Health 2004, 9:255-261
12. Verhoeff FH, Brabin BJ, Chimsuku L, Kazembe P, Russell WB, Broadhead RL: An evaluation of the effects of intermittent SP treatment in Pregnancy on parasite clearance and risk of low birth-weight in rural Malawi. Ann Trop Med Parasitol 1998, 92:141-150.
13. Djaman JA, Kauffy PC, Yavo W, Basco LK & Kone M. 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). Bull. Soc. Pathol. Exot., 2004, 97, 3, 180-182

14. Ronn A.M., Msangeni H.A, Mhina J., Werndorfer W. H., Bygbjerg I.C. High level of resistance of Plasmodium falciparum to sulfadoxine pyrimethamine in children in Tanzania. *Trans. Roy. Soc. of Trop. Med. and Hygiene*, 1996, 54: 179-181
15. Talisuma A, Nalunkuma-kazibwe A, Bakyaite N. et al. Efficacy of sulphadoxine-pyrimethamine alone or combined with amodiaquine or chloroquine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children. *Tropical Medicine Int Health*. 2004. 9: 222-229.
16. Chonsuphajsiddhi T, Youngchaiyudha S, Rungpitarangsri V et al. Treatment of falciparum malaria with sulfalene-pyrimethamine versus sulfadoxine-pyrimethamine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*.1980. 11: 527-527.
17. Irare S, Lemnge M and Mhina J. Falciparum malaria fully cleared by amodiaquine, pyrimethamine-sulfadoxine and pyrimethamine-sulfalene in areas of chloroquine resistance in Dodoma, Tanzania. *Trop Geogr Med*. 1991. 43: 352-356.
18. Molta N, Watila I, Oguiche S et al. Efficacies of chloroquine, pyrimethamine/sulfadoxine and pyrimethamine/sulphalene against P. falciparum in northeastern Nigeria. *J Trop Med Hyg*. 1992. 95: 253-259.
19. Frank P. Mockenhaupt, stephan Ehrhardt, Stephen Y. Dzisi, J. teun Bousema, Nass-tasja Wassilew, Jonas Schreiber, Sylvester D. Anemana, Jakob P. Cramer, Rowland N. Otchwemah, Robert W. Sauerwein, Teunis A. Eggelte and Ulrich Bienzle, 2005 A randomized, placebo-controlled, double-blind trial on sulfadoxine-pyrimethamine alone or combined in uncomplicated malaria. *Trop. Med. and Intern. Health*, 10 (6), 512-520
20. White N.J., «Clinical pharmacokinetics of the antimalarial drugs.», *Clin. Pharmacokinet.*, 1985, 10, 187-215.
21. Plowe C.V., Cortese J.F., Djimde A., Nwanyan O.C., Watkins W.M., Winstanley P.A., Estrada-Franco J.G., Mollinedo R.E., Avila J.C., Cespedes J.L., Carter D., Doumbo O.K., 1997, Mutations in Plasmodium falciparum dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthetase and epidemiologic patterns of pyrimethamine-sulfadoxine use and resistance. *J. Infect. Dis.* 176, 1590-1596
22. Leonardo K. Basco, Albert Same-Ekobo, Vincent F. Ngane, Ndounga M., Theresa Metoh, Pascal Ringwald, Georges Soula Therapeutic efficacy of Sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine and Sulfadoxine-pyrimethamine-amodiaquine combination against uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in young children in Cameroon. *Bull WHO*, 2002, 80, 538-545
23. Menard D., Madji N., Manirakiza A., Djalle D., Koula M.R. and Talarmin A. Efficacy of chloroquine, amodiaquine, Sulfadoxine-pyrimethamine combination in Central African children with noncomplicated malaria. *Am J Trop Med Hyg*, 2005, 72 (5), 581-585
- 24- Martin D and Arnold J. Treatment of acute falciparum malaria with sulfalene and trimethoprim. *JAMA*. 1968 203: 476-480.

Tableau I : Efficacité thérapeutique SP versus MK après correction PCR
Table I. Therapeutic efficacy: SP versus MK after PCR correction

Paramètres d'efficacité	SP	MK
Echec Thérapeutique Précoce	14	13
Echec Thérapeutique Tardif	0	1
Echec parasitologique Tardif	2	3
Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate après correction PCR à J28	92.1%	92%

Tableau II : Tolérance clinique
Table II. Safety

Effets indésirables	Médicaments	
	SP	MK
Douleurs abdominales	15	13
Prurit	1	3
Vomissements	1	3
Asthénie	17	28

Les troubles les plus fréquemment retrouvés ont été :

Les douleurs abdominales, le prurit, les vomissements et l'asthénie. Aucun signe de gravité n'a été notifié (Tableau II).

Tableau III : Tolérance biologique SP versus MK
Table III. Laboratory test results: SP versus MK

Tolérance biologique	Médicaments			
	SP		MK	
	J0	J7	J0	J7
% Créatininémie > 14 mg/l	1%	2.5%	0.9%	0.9%
% ASAT > 100 ui/ml	3%	0.5%	2.7%	0.5%
% ALAT > 100 ui/ml	0%	0.5%	0.9%	0%
% Patients avec Hb < 11 g/dl	40.9%	48.8%	47.5%	48.9%

Les dosages des paramètres biologiques sensibles (créatininémie, transaminases et taux d'hémoglobine) n'ont pas montré d'anomalies notables dans les 2 groupes (tableau III).

Figure 1 : Efficacité clinique SP versus MK
Figure 1. Clinical efficacy: SP versus MK

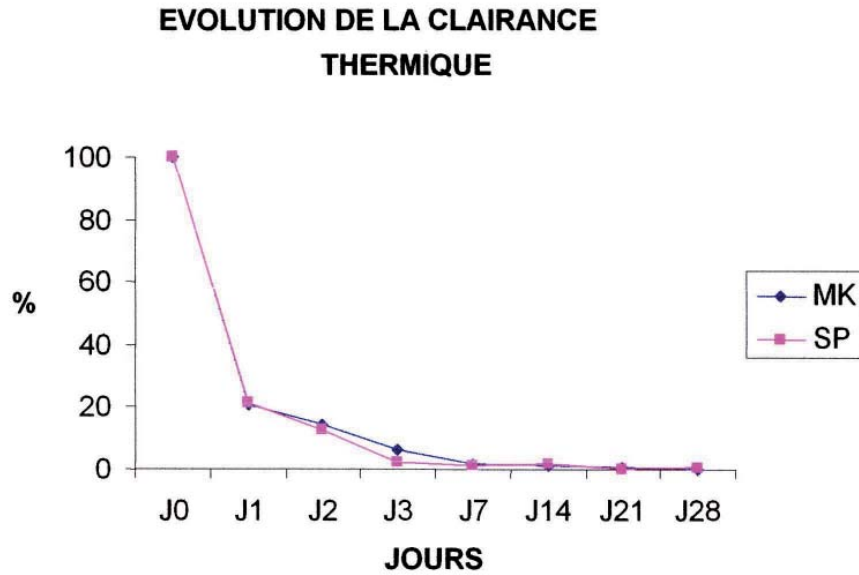


Figure 2 : Evolution de la parasitémie
Figure 2. Blood parasite load

