

Les médicaments de la CPS sous la loupe



Francesco Grandesso¹, Pascal Ouedraogo¹, Mahamat Saleh Issakha Diar², Jessica Sayyad Hilario¹, Felix Kouassi³, Saschveen Singh³, Souleymane Dama⁴

¹ Epicentre (Paris) ² Programme National de Lutte contre le Paludisme (N'Djamena) ³ Médecins Sans Frontières (Paris) ⁴ Malaria Research and Training Center (Bamako)

La Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier ou CPS

Depuis plus de 10 ans Médecins Sans Frontières, en accord avec le Programme de National de Lutte contre le Paludisme du Tchad, distribue deux médicaments antipaludéens une fois par mois pendant la saison de pluie (entre juillet et novembre) à tous les enfants de moins de 5 ans résidants dans le district sanitaire de Moïssala. C'est ce qu'on appelle la Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier ou CPS.

Une fois par mois entre juillet et novembre les enfants devraient ainsi prendre:



1er jour
Un comprimé de sulfadoxine-pyriméthamine et un comprimé d'amodiaquine



2e jour
Un comprimé d'amodiaquine



3e jour
Un autre comprimé d'amodiaquine

Les médicaments utilisés pour la CPS sont distribués dans un blister:

- 1 comprimé de sulfadoxine-pyriméthamine (connu aussi par le nom Fansidar) de couleur blanc
- 3 comprimés d'amodiaquine de couleur jaune



La résistance aux médicaments de la CPS

- Depuis la première distribution, Médecins Sans Frontières surveille si les médicaments sont efficaces. Ainsi pendant la première distribution de CPS en 2014 les enfants ont fait moins d'épisodes de paludisme (87% moins d'épisodes).
- Les enfants peuvent faire encore des épisodes de paludisme, mais moins qu'avant la CPS.

- Un autre moyen de surveiller si les médicaments sont efficaces est de vérifier régulièrement si les parasites qui causent le paludisme se sont modifiés pour résister aux médicaments.
- Pour vérifier cela, Médecins Sans Frontières a fait une série d'études en 2014, 2021 et 2023. La méthode de ces études est décrite ci-dessous.

L'étude des marqueurs de résistance aux médicaments de la CPS

- Les études des marqueurs de résistance ont consisté à :
 - Prendre un échantillon de parasites du paludisme qui infectent les enfants dans le district sanitaire de Moïssala
 - Analyser avec des examens de laboratoire sophistiqués si les parasites ont des mutations (les marqueurs) qui les rendent résistant aux médicaments de la CPS.
 - L'étude a été approuvée par le ministère de la Santé Publique du Tchad et le Comité de Bioéthique.

- Les examens de laboratoire ont été réalisés par le laboratoire du Malaria Research and Training Center de l'Université de Bamako au Mali.
- Les marqueurs de résistance analysés sont: *dhfr51*, *dhfr59*, *dhfr108*, *dhps437*, *dhps540*, *pfcr76* et *pfmdr1*.
- Plus le nombre de mutations est élevé, plus forte est la possibilité que les parasites soient résistants.
- Les enfants qui ont participé à ces études sont des enfants qui se sont présentés aux centres de santé de Bekourou, Bekamba, Boukinaoua, Dembo, Gabian, Gon, Gonthongon ou Koldaga et pour lequel un diagnostic de paludisme a été confirmé.

Les Résultats de l'étude des marqueurs de résistance

- Au total, 132 enfants ont participé en 2014, 256 en 2021 et 219 en 2023 (Tableau 1).
- Les parasites porteurs des marqueurs de résistance à la pyriméthamine étaient fréquents en 2014 et 2021 et restent fréquents (le *dhfr51* à 97,2%, le *dhfr59* à 97,7% et le *dhfr108* à 87,4%) en 2023 (Tableau 2).
- Les parasites porteurs d'un des marqueurs de résistance à la sulfadoxine (le *dhps437*) sont assez fréquents (59,3%) en 2023.

- L'autre marqueur de résistance à la sulfadoxine (le *dhps540*) est toutefois peu fréquent (8,3%).
- Les marqueurs de résistance à l'amodiaquine (le *pfcr76* et le *pfmdr1*) sont peu fréquents (11,4% et 5,6% respectivement).

- En 2023, la combinaison des trois marqueurs de résistance à la pyriméthamine (*dhfr51*, *dhfr59* et *dhfr108*) est très élevée (83,9%), toutefois moins fréquente que en 2014 (100%) et en 2021 (96,9%) (Graphique 1).

Tableau 2. Marqueurs de résistance à la pyriméthamine (étude 2023)

	<i>dhfr51</i>		<i>dhfr59</i>		<i>dhfr108</i>	
	n	% IC 95%	n	% IC 95%	n	% IC 95%
Sauvage	6	2,8 [1,0 – 6,0]	5	2,4 [0,8 – 5,5]	26	12,6 [8,4 – 17,9]
Muté	208	97,2 [94,0 – 99,0]	204	97,6 [94,5 – 99,2]	180	87,4 [82,1 – 91,6]

Tableau 3. Marqueurs de résistance à la sulfadoxine (étude 2023)

	<i>dhps437</i>		<i>dhps540</i>	
	n	% IC 95%	n	% IC 95%
Sauvage	88	40,7 [34,1 – 47,6]	199	91,7 [87,2 – 95,0]
Muté	128	59,3 [52,4 – 65,9]	18	8,3 [5,0 – 12,8]

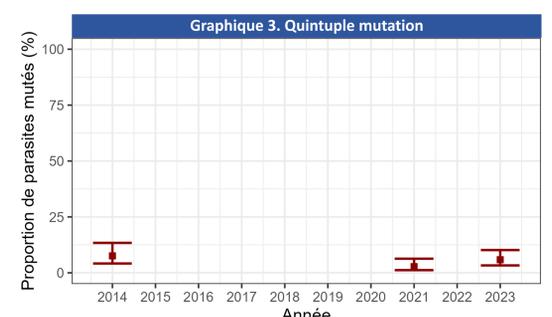
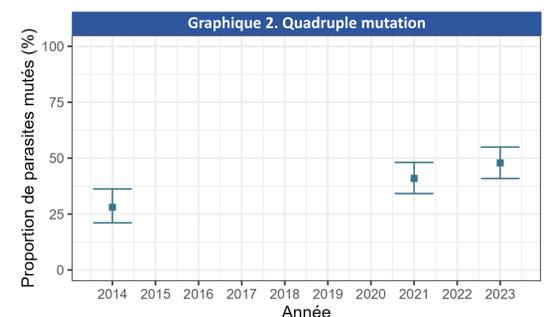
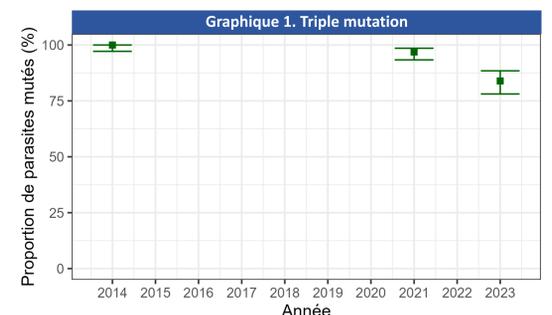
Tableau 4. Marqueurs de résistance à l'amodiaquine (étude 2023)

	<i>pfcr76</i>		<i>pfmdr1</i>	
	n	% IC 95%	n	% IC 95%
Sauvage	187	88,6 [83,5 – 92,6]	199	91,7 [87,2 – 95,0]
Muté	24	11,4 [7,4 – 16,5]	11	5,6 [2,8 – 9,8]

Tableau 1. Nombre d'enfants par centre de santé ayant participé aux trois études

Centre de santé	2014	2021	2023
Bekamba	19	28	37
Bekourou	17	32	24
Boukinaoua	25	35	35
Dembo	35	53	30
Gabian	0	39	22
Gon	16	20	30
Gonthongon	9	35	17
Koldaga	11	14	24
Total	132	256	219

- La combinaison des trois marqueurs de résistance à la pyriméthamine plus les *dhps437* (soit la quadruple mutation) est en constante augmentation, de 28,0% en 2014, à 41,0% en 2021 et 47,9% en 2023 (Graphique 2).
- La quintuple mutation (quadruple + *dhps540*), reste basse avec le temps entre 6 et 7% (Graphique 3).



Conclusions

- La série des trois études sur les marqueurs de résistance faite à Moïssala a permis de mettre en évidence que la résistance aux médicaments de la CPS est en train d'augmenter, comme montre la nette augmentation de la quadruple mutation.
- Toutefois le fait que la quintuple mutation, qui représente le plus fort signal de la résistance, soit resté constamment bas depuis que la CPS est déployée dans le district de Moïssala est un élément rassurant.

- A ce stade, les médicaments actuels de la CPS peuvent être encore utilisés.
- Compte-tenu de la situation actuelle des marqueurs de résistance, Médecins Sans Frontières a proposé de réaliser une étude d'efficacité thérapeutique chez les enfants avec une infection paludique asymptomatique. Cette étude sera réalisée à la fin de la saison de pluie de cette année.