

51350

WHO/ARI/92.23 ✓
WHO/MAL/92.1065 x
DISTR. GENERALE
ORIGINAL: ANGLAIS

**Recoupement des tableaux
cliniques et du traitement
du paludisme et de la
pneumonie chez l'enfant:
rapport d'une réunion
(Genève, 8 avril 1991)**

**Programme de lutte contre
les infections respiratoires aiguës,
Division de la Lutte contre
les Maladies diarrhéiques
et les Infections respiratoires aiguës**

**Service du Paludisme,
Division de la Lutte contre
les Maladies tropicales
et Programme spécial de recherche
et de formation concernant
les maladies tropicales**

**Organisation mondiale de la Santé
Genève**



© World Health Organization 1994

This document is not a formal publication of the World Health Organization. The document may, however, be freely reviewed, abstracted, reproduced and translated, in part or in whole, but not for sale nor for use in conjunction with commercial purposes.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, il ne saurait cependant l'être pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

LISTE DES PARTICIPANTS

Membres:

Dr P. Byass, Department of Public Health Medicine and Epidemiology,
University of Nottingham Medical School, Nottingham, Royaume-Uni

Dr C. Campbell, Malaria Branch, Centers for Disease Control, Atlanta,
Etats-Unis d'Amérique

Dr B. Greenwood, Medical Research Council, Banjul, Gambie

Dr A. Lamont, Leicester Royal Infirmary, Leicester, Royaume-Uni

Dr T. O'Dempsey, Medical Research Council, Banjul, Gambie

Dr S. Redd, International Health Program Office, Centers for Disease
Control, Atlanta, Etats-Unis d'Amérique

Secrétariat:

Dr H. Campbell, médecin, Programme de lutte contre les infections
respiratoires aiguës, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

Dr A. Cattaneo, médecin, Programme de lutte contre les infections
respiratoires aiguës, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

Dr J. Cattani, secrétaire du comité d'orientation du groupe de travail
scientifique de la recherche de terrain appliquée sur le paludisme,
Programme spécial Banque mondiale/PNUD/OMS de recherche et de
formation concernant les maladies tropicales, Organisation mondiale de la
Santé, Genève, Suisse

Dr S. Gove, coordonnateur de la recherche, Programme de lutte contre les
infections respiratoires aiguës, Organisation mondiale de la santé, Genève,
Suisse

Dr L. Pang, spécialiste scientifique, Programme spécial Banque
mondiale/PNUD/OMS de recherche et de formation concernant les
maladies tropicales, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

Dr A. Pio, administrateur de programme, Programme de lutte contre les
infections respiratoires aiguës, Organisation mondiale de la Santé, Genève,
Suisse

Dr A. Schapira, médecin, service du Paludisme, Organisation mondiale de
la Santé, Genève, Suisse

Dr P. I. Trigg, chef par intérim, service du Paludisme, Organisation
mondiale de la Santé, Genève, Suisse

<u>Table des matières</u>	<u>Pages</u>
1. Introduction	1
2. Objectifs de la réunion	1
3. Données techniques de base	3
3.1 Résumé des directives cliniques actuelles du Programme de lutte contre les infections respiratoires aiguës (IRA)	3
3.2 Résumé des directives cliniques actuelles du Programme d'action antipaludique	4
3.3 Etat actuel de la résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine/pyriméthamine dans le monde	5
3.4 Etat des connaissances concernant le cotrimoxazole en tant qu'antipaludéen	6
4. Recoupement entre les tableaux cliniques du paludisme et de la pneumonie	7
4.1 Résultats obtenus au Malawi	7
4.2 Résultats obtenus en Gambie	7
4.3 Résultats obtenus au Mozambique	9
4.4 Raisons du recoupement des tableaux cliniques du paludisme et de la pneumonie	10
4.4.1 Recoupement des tableaux cliniques en raison de symptômes communs	10
4.4.2 Y a-t-il interaction entre le paludisme et la pneumonie?	11
5. Le cotrimoxazole comme antipaludéen chez les enfants de moins de 5 ans présentant des signes évocateurs de pneumonie	12
5.1 Résultats obtenus au Malawi	12
5.2 Résultats obtenus en Gambie	12
5.3 Conclusions concernant l'emploi du cotrimoxazole comme antipaludéen chez les enfants de moins de 5 ans présentant des signes évocateurs de pneumonie	13
6. Interactions entre le cotrimoxazole et la sulfadoxine/pyriméthamine	13
6.1 Possibilité d'une résistance croisée entre antipaludéens et antibactériens	13
6.2 Toxicité potentielle due à l'administration conjointe des deux médicaments	15
6.2.1 Toxicité potentielle due à l'administration conjointe de deux sulfamides	16
6.2.2 Toxicité potentielle due à l'administration conjointe de deux antifolates	16
7. Recommandations adressées aux programmes de lutte contre le paludisme et les IRA	17
8. Recommandations concernant la recherche	19
Tableaux	21
Références bibliographiques	27

1. INTRODUCTION

La pneumonie et le paludisme sont des affections courantes chez le jeune enfant, pour qui la pneumonie est la première ou deuxième cause de mortalité dans la plupart des pays en développement. Dans les pays à forte transmission de paludisme à *falciparum*, le paludisme est également l'une des principales causes de mortalité. Il est donc important de bien comprendre en quoi le tableau clinique et le traitement de ces deux maladies se recoupent. Il est en effet essentiel de connaître l'interaction des deux maladies afin d'élaborer des principes directeurs concernant la prise en charge des cas pour former des agents de santé, communiquer avec les personnes qui s'occupent d'enfants, et élaborer des questionnaires d'enquêtes sur les ménages (autopsie verbale) et en interpréter les résultats.

Les études épidémiologiques effectuées dans différents milieux en Afrique montrent que pratiquement tous les enfants qui répondent à la définition du cas de pneumonie (toux et respiration rapide ou tirage) ont de la fièvre ou des antécédents de fièvre et qu'une proportion importante d'enfants fébriles répondent à la définition du cas de pneumonie. Par conséquent, il est souvent nécessaire d'administrer un traitement antipaludéen efficace aux enfants fébriles chez qui on soupçonne une pneumonie.

2. OBJECTIFS DE LA REUNION

- 2.1 Passer en revue les données scientifiques relatives aux questions clés ci-après concernant le recoupement des tableaux cliniques et du traitement du paludisme et de la pneumonie :
- Dans quelle mesure les tableaux cliniques de la pneumonie et du paludisme se recoupent-ils chez le jeune enfant? Les agents de santé sont-ils capables de distinguer les deux maladies au moyen de critères cliniques en l'absence de laboratoires ou de services de radiologie?
 - Faut-il, dans les zones où le paludisme à *P. falciparum* est endémique administrer un traitement antipaludéen supplémentaire aux enfants qui prennent déjà du cotrimoxazole* pour le traitement de la pneumonie, s'ils répondent également à la définition du cas clinique de paludisme (fièvre ou antécédents de fièvre)?
 - L'adoption du cotrimoxazole comme médicament de première intention contre la pneumonie risque-t-elle de favoriser la sélection de souches de *P. falciparum* résistantes à la sulfadoxine/pyriméthamine?
- 2.2 Déterminer si les éléments scientifiques dont on dispose sont suffisants pour que l'on envisage d'apporter des changements aux directives cliniques et aux recommandations actuelles de l'OMS.

* Le cotrimoxazole est le nom international de l'association sulfaméthoxazole/triméthoprime.

- 2.3 Suggérer des priorités de recherche pour l'avenir, si les éléments scientifiques dont on dispose actuellement ne sont pas suffisants pour orienter la politique à suivre.

3. DONNEES TECHNIQUES DE BASE

3.1 Résumé des directives cliniques actuelles du programme IRA

La pneumonie et le paludisme sont deux des causes les plus fréquentes de mortalité infantile dans de nombreux pays en développement. Cependant, lorsque le programme IRA a réexaminé ses directives techniques en 1988, on connaissait encore mal les interactions possibles entre les deux maladies. C'est à ce moment-là que le programme a commencé à s'intéresser au recoupement qu'il pouvait y avoir dans les tableaux cliniques et le traitement des deux maladies (1,2).

Le programme propose quatre possibilités de traitement antibiotique pour la prise en charge ambulatoire de la pneumonie : le cotrimoxazole, l'amoxicilline, l'ampicilline et la pénicilline procaine. La durée du traitement recommandée est dans tous les cas de cinq jours. Cependant, la plupart des programmes nationaux choisissent le cotrimoxazole parce qu'il est meilleur marché - en moyenne, US \$0,16 pour un traitement de cinq jours, contre US \$0,47 pour l'amoxicilline. La principale question qui se pose est donc la suivante: faut-il recommander d'administrer à la fois le cotrimoxazole et un antipaludéen (généralement la chloroquine) chez un enfant présentant des signes évocateurs de pneumonie et qui a de la fièvre (ou des antécédents de fièvre)? Le fait d'avoir à donner deux comprimés semblables (trois si l'on donne également du paracétamol sous cette forme) selon des posologies différentes risque d'être source de confusion pour les mères, ce qui risque de se répercuter sur l'observance du traitement. D'autre part, le prix de revient est également plus élevé.

La presque totalité des décès par IRA de jeunes enfants sont dus à des infections aiguës des voies respiratoires inférieures, pour la plupart des pneumonies. Le programme a donc mis au point un protocole simple destiné à déceler les cas de pneumonie, consistant à observer si les enfants qui toussent ou qui ont des difficultés respiratoires présentent une respiration rapide et un tirage sous-costal (3,4,5,6). La respiration rapide seule, sans épisode aigu de toux ou de difficultés respiratoires, ne sera pas classée comme pneumonie possible.

La classification repose sur l'examen de tous les enfants qui répondent aux critères d'entrée (toux ou difficultés respiratoires), la maladie étant ensuite classée en fonction de la présence ou de l'absence de:

- signes d'alarme (l'enfant est incapable de boire, il est anormalement somnolent ou difficile à réveiller, a des convulsions, souffre de malnutrition grave ou de stridor au repos);
- tirage sous-costal (dépression respiratoire des parties molles du thorax);
- respiration rapide.

Le seuil du rythme respiratoire indiquant une respiration rapide que l'on apprend aux agents de santé travaillant dans des centres de santé varie selon l'âge: 60 chez les nourrissons de moins de 2 mois, 50 chez les enfants de 2 à 11 mois, 40 chez les enfants de 1 à 4 ans.

L'objectif premier est d'identifier et de traiter les cas de pneumonie chez les nombreux enfants qui toussent ou qui sont enrhumés vus en consultation. L'expérience clinique et les études d'intervention menées dans les pays en développement ont montré qu'un traitement précoce aux antibiotiques pouvait réduire la mortalité par pneumonie; c'est pourquoi le programme recommande d'administrer des antibiotiques à tous les enfants présentant des signes cliniques indicateurs de pneumonie. Le programme reconnaît que beaucoup de ces enfants ne souffrent pas en réalité de pneumonie bactérienne, mais accepte qu'il y ait un surtraitement important afin de ne pas risquer de ne pas traiter rapidement une infection bactérienne.

Le protocole de traitement parle simplement de pneumonie, alors que certains enfants classés comme souffrant de pneumonie peuvent en fait souffrir de bronchiolite ou, dans des zones impaludées, d'une infection paludéenne.

Des instructions pour "TRAITER LA FIEVRE" sont données dans les tableaux de prise en charge des cas (5) pour l'enfant souffrant de pneumonie, de pneumonie grave (enfant à hospitaliser d'urgence) ou d'un simple rhume ou de toux. La case "fièvre", au bas du tableau, indique qu'un antipaludéen doit être administré en cas de fièvre ou d'antécédents de fièvre (ou indique à l'agent de santé de suivre les recommandations du programme national de lutte contre le paludisme).

Le traitement antipaludéen et le transfert du malade sont recommandés pour les enfants présentant des signes d'alarme lorsque l'on soupçonne un neuropaludisme; cela vaut pour les enfants qui sont incapables de boire, qui sont anormalement somnolents ou difficiles à éveiller ou qui ont des convulsions.

Ainsi, sous sa forme actuelle, le protocole de traitement est sans danger. Même si certains enfants souffrant de paludisme sont classés à tort comme ayant une pneumonie, ils recevront à la fois un antibiotique et un antipaludéen. Etant donné que les signes d'alarme évocateurs d'une maladie très grave comprennent les signes évocateurs du paludisme grave ou du neuropaludisme, les directives IRA préconisent d'ajouter un antipaludéen spécifique, conformément aux recommandations du programme national de lutte antipaludique.

En 1989, le seuil de la fréquence respiratoire déterminant la respiration rapide a été abaissé (de 50 à 40) pour les enfants de 1 à 4 ans afin d'améliorer la sensibilité du protocole pour le dépistage de la pneumonie dans ce groupe d'âge. Cette décision a été prise compte tenu des nouveaux éléments scientifiques dont on disposait et pour répondre aux critiques adressées aux directives par des spécialistes de pays développés et de pays en développement, selon lesquels la responsabilité principale du programme était de veiller à ce que les directives permettent d'identifier le plus grand nombre de cas de pneumonie. Cela a cependant eu pour conséquence de rendre les directives moins spécifiques, ce qui fait que des

maladies comme le paludisme (qui peut également être associé à une élévation de la fréquence respiratoire) sont peut-être plus souvent classées comme des cas de pneumonie.

3.2 **Résumé des directives cliniques actuelles du programme d'action antipaludique**

Dans les zones d'endémie, la plupart des cas de paludisme sont diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques, sans que la parasitémie soit confirmée en laboratoire. Le diagnostic se fonde sur la présence de fièvre ou d'antécédents de fièvre. Dans ces régions, il n'est généralement pas possible chez l'enfant d'affiner les critères de diagnostic du paludisme par l'anamnèse ou l'examen clinique. Des antécédents de convulsions ou la présence d'anémie ou de splénomégalie renforcent la présomption du paludisme, mais ces signes ne sont présents que chez une minorité d'enfants souffrant de paludisme.

La présence de formes asexuées de *P. falciparum* dans le sang peut aider à confirmer le diagnostic clinique. Toutefois, dans des cas relativement peu nombreux, un enfant souffrant de paludisme pourra présenter un frottis (ou goutte épaisse) négatif, cela est plus fréquent après le début du traitement. Il est plus courant de voir un frottis (ou goutte épaisse) positif chez un enfant qui ne souffre pas de paludisme. L'enfant est infecté mais ne présente pas de symptômes cliniques de paludisme. Dans les zones d'endémie, jusqu'à 90% des enfants de moins de cinq ans peuvent présenter un frottis (ou goutte épaisse) positif à un moment ou à un autre et, d'une manière générale, cela est également vrai pour les patients souffrant de maladies autres que le paludisme. Une forte densité parasitaire accroît la probabilité de paludisme clinique, mais la relation entre la densité parasitaire et la maladie clinique varie en fonction de l'intensité de la transmission et du groupe d'âge et il n'est jamais possible de définir un seuil précis. Les enfants fébriles chez qui la microscopie a révélé une parasitémie devraient recevoir un traitement antipaludéen. Cependant, beaucoup d'enfants chez qui une infection paludéenne est ainsi décelée ne souffrent pas en réalité de la maladie.

La fièvre étant un symptôme de nombreuses maladies aiguës de l'enfance, beaucoup d'enfants sont traités pour paludisme alors qu'ils ne l'ont pas. Les directives actuelles insistent sur le fait qu'il convient de traiter tous les enfants chez qui le paludisme est présumé, étant donné que les observations cliniques ne sont pas suffisamment précises pour que l'on puisse déterminer quels sont les enfants ayant de la fièvre ou des antécédents de fièvre qui n'ont pas le paludisme. En l'absence d'examen microscopique, on présume que des enfants vivant dans des zones impaludées qui ont de la fièvre ont le paludisme, à moins qu'ils n'aient des symptômes d'une autre maladie pouvant donner de la fièvre. Dans les zones à forte endémicité, les enfants fébriles doivent être traités pour le paludisme, même si l'on observe des signes d'une autre maladie pouvant donner de la fièvre. Si cette politique était appliquée à la lettre, tous les enfants vivant dans une zone d'endémie palustre recevraient jusqu'à six traitements antipaludéens chaque année.

En cas de paludisme à *falciparum* sans complications, le traitement de choix est la chloroquine. Dans les zones où l'on observe une résistance à la chloroquine, la réponse clinique à la chloroquine peut encore être suffisante au niveau de la

population pour justifier la poursuite de son utilisation. Ce n'est que lorsqu'une proportion importante d'épisodes cliniques dans une tranche d'âge donnée ne répond pas de façon satisfaisante à la chloroquine qu'il est recommandé de la remplacer par un autre traitement de première intention, généralement la sulfadoxine/pyriméthamine. Les échecs du traitement par la chloroquine doivent être confirmés par microscopie, si possible, et traités par la sulfadoxine/pyriméthamine. Les cas qui ne répondent pas au traitement par la sulfadoxine/pyriméthamine sont généralement traités par voie orale à la quinine. Dans les zones où la résistance à la sulfadoxine/pyriméthamine est très répandue, par exemple en Asie du Sud-Est, cette association est généralement remplacée par la méfloquine.

En cas de paludisme grave à *falciparum*, on administre généralement de la quinine par voie parentérale, sauf dans les rares régions du monde où les parasites sont encore sensibles à la chloroquine, ce qui en fait le médicament de choix. Une résistance à la quinine apparaît dans certaines régions d'Asie du Sud-Est et il est probable que les dérivés de l'artémisinine y deviendront le traitement de choix.

Pour le paludisme dû à *P. vivax*, *ovale* et *malariae*, le traitement de choix est toujours la chloroquine à la posologie de 25 mg/kg pendant 3 jours.

3.3 **Etat actuel de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine et à la sulfadoxine/pyriméthamine dans le monde**

La résistance à la chloroquine s'étend à toute l'Afrique au sud du Sahara. La fréquence des échecs cliniques de la chloroquinothérapie a récemment été évaluée dans des études effectuées dans l'ouest du Kenya et dans des zones urbaines et rurales du Malawi sur les enfants de moins de 5 ans, le groupe d'âge le plus exposé à une infection grave à *P. falciparum*. Le traitement a échoué cliniquement, chez près de la moitié de ces enfants, en moyenne au bout de 9 jours de traitement par la chloroquine et n'a entraîné au mieux qu'une diminution minimale de la densité parasitaire, avec persistance des symptômes 48 à 72 heures après le début du traitement, dans environ 9% des cas. Des résultats comme ceux-ci laissent supposer que, dans certaines régions d'Afrique, la chloroquine ne constitue pas un traitement acceptable du paludisme à *P. falciparum* chez le jeune enfant.

Des études parallèles de la sulfadoxine/pyriméthamine pour le traitement des infections à *P. falciparum* dans les groupes définis ci-dessus ont révélé que cette association était plus efficace que la chloroquine. Malgré des comptes rendus isolés de résistance à la sulfadoxine/pyriméthamine en Afrique, ce médicament demeure généralement très efficace et sera de plus en plus préféré comme traitement de première intention du paludisme chez le très jeune enfant. La résistance de *P. falciparum* à la sulfadoxine/pyriméthamine limite par contre l'utilité opérationnelle de ce médicament en Thaïlande, au Cambodge, au Myanmar, dans certaines régions d'Amérique du Sud (le bassin de l'Amazone) et en Papouasie-Nouvelle-Guinée.

L'épidémiologie de la pharmacorésistance de *P. falciparum* se caractérise par son extension géographique et l'intensification du degré de résistance parasitologique

et clinique dans le temps. Cela est dû à la pression médicamenteuse et peut-être aussi à l'utilisation de doses inférieures aux doses curatives. En limitant l'utilisation intempestive des médicaments, par le traitement des infections à plasmodium confirmées par microscopie, par opposition au traitement présomptif de la fièvre ou des affections d'allure palustre, et par le respect de l'intégralité du traitement, on pourra peut-être retarder l'apparition ou l'intensification de la pharmacorésistance. Dans certaines régions, toutefois, des obstacles majeurs s'opposent à la mise en oeuvre de ces mesures.

3.4 Etat des connaissances concernant le cotrimoxazole en tant qu'antipaludéen

Le cotrimoxazole est connu comme un antipaludéen efficace chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 5 ans. Des études effectuées dans les années 70 ont montré que le traitement des infections à *P. falciparum* et à *P. vivax* par l'administration de cotrimoxazole pendant 2 à 7 jours était aussi efficace que le traitement par la chloroquine ou la sulfadoxine/pyriméthamine, avec des taux de guérison supérieurs à 98 % (7, 8, 9, 10, 11, 12), bien que certaines études aient fait état de recrudescences de *P. falciparum*. On trouvera aux Tableaux 1 et 2 la récapitulation de ces résultats. Ces études ont été effectuées dans des zones d'endémie palustre et limitées à des enfants d'âge scolaire et à des adultes vraisemblablement partiellement immuns. L'efficacité du cotrimoxazole pour le traitement du paludisme à *falciparum* chez les enfants de moins de 5 ans étant peut-être moindre en raison d'une immunité plus faible, les études portant sur ce groupe d'âge ont été encouragées (1). Les résultats de ces études sont présentés au chapitre 5.

Bien que le cotrimoxazole soit connu depuis longtemps comme un antipaludéen efficace, il n'a pas été utilisé en tant que tel pour plusieurs raisons: il est plus coûteux que la chloroquine et doit être administré plus fréquemment et pendant plus longtemps: deux fois par jour pendant 5 jours pour le cotrimoxazole, alors que la chloroquine est administrée une fois par jour pendant 3 jours (ou une première fois puis 6, 24 et 48 heures après). L'incidence des effets secondaires rares mais graves est plus élevée pour le cotrimoxazole que pour la chloroquine; l'incidence des effets secondaires bénins, tels que le prurit ou l'intolérance gastrique, est plus élevée avec la chloroquine. En outre, certains spécialistes ont suggéré que la chloroquine devait être préférée aux associations antifolates-sulfamides car elle a une action plus rapide et que, dans les régions où l'on observe une résistance à la chloroquine importante, l'utilisation de la sulfadoxine/pyriméthamine devrait être associée à la quinine (13). D'autres spécialistes font observer que les associations antifolates-sulfamides agissent rapidement *in vivo*; les temps d'élimination du parasite sont comparables à ceux que l'on obtient avec les amino-4-quinoléines et la quinine (14). Toutefois, les associations antifolates-sulfamides ont une action très spécifique selon le stade (qui se borne à la synthèse de l'acide désoxyribonucléique chez le trophozoïte tardif). Cela risque de limiter leur efficacité dans le traitement du paludisme grave (15).

4. RECOUPEMENT ENTRE LES TABLEAUX CLINIQUES DU PALUDISME ET DE LA PNEUMONIE

L'examen des manifestations cliniques et de laboratoire du paludisme et des infections respiratoires aiguës permet d'étudier l'interaction de ce que l'on considère généralement comme deux pathologies distinctes.

4.1 Résultats obtenus au Malawi

L'étude a porté sur des enfants de moins de 5 ans qui toussaient ou avaient de la fièvre amenés en consultation dans un hôpital africain en milieu urbain et visait à déterminer la fréquence à laquelle des enfants répondant à la définition du cas de paludisme répondaient également à la définition du cas de pneumonie, et la fréquence à laquelle les enfants présentaient à la fois une parasitémie et une pneumonie visible à la radiographie.

L'étude a été effectuée à la consultation de pédiatrie de l'Hôpital central de Kamuzu à Lilongwe (Malawi) pendant la saison des pluies, au cours de laquelle on enregistre le plus grand nombre d'hospitalisations pour pneumonie et paludisme.

Répondait à la définition du cas clinique de paludisme tout enfant qui avait de la fièvre ou dont la mère indiquait qu'il avait eu de la fièvre au cours des dernières 48 heures. Répondait à la définition du cas clinique de pneumonie l'enfant dont la mère indiquait qu'il toussait ou qu'il avait des difficultés respiratoires ou qui avait une fréquence respiratoire rapide ou encore un tirage.

Sur 1599 enfants enquêtés, 557 (35%) présentaient une parasitémie, 116 (7%) des signes radiographiques de pneumonie, et 43 (3%) les deux à la fois. Parmi les enfants répondant à la définition du cas clinique de pneumonie, 96% répondaient également à la définition du cas clinique de paludisme. Les enfants répondant à la définition OMS du cas clinique de pneumonie avaient beaucoup plus souvent également une parasitémie, une pneumonie visible à la radiographie, ou les deux à la fois, que les enfants qui n'y répondaient pas.

La probabilité pour les enfants présenter une parasitémie à *P. falciparum* était la même qu'ils aient ou non une pneumonie visible à la radiographie.

Les résultats sont récapitulés au Tableau 4.

4.2 Résultats obtenus en Gambie

L'étude s'inscrivait dans le cadre d'un système de surveillance pour le dépistage des pneumocoques dans la moitié sud de la division du cours supérieur de la Gambie.

Les enfants amenés en consultation aux centres de santé ou dans des dispensaires mobiles étaient adressés par un assistant de terrain qualifié du MRC au centre du MRC à Basse si leur fréquence respiratoire était élevée (supérieure ou égale à 50 inspirations par minute pour les enfants de moins de 12 mois et supérieure ou égale à 40 inspirations par minute pour les enfants de 12 à 60 mois), et si la mère

pensait que son enfant était malade. Les enfants qui toussaient ou qui avaient de la fièvre, mais qui n'avaient pas la respiration rapide et les enfants présentant un tirage, mais qui n'avaient pas la respiration rapide n'ont pas été pris en considération pour l'étude (contrairement à ce qui a été fait au Malawi).

Aux fins de la présente analyse, les définitions de cas cliniques ci-après ont été utilisées: pneumonie = toux ou difficultés respiratoires et fréquence respiratoire élevée (≥ 60 par minute pour les enfants de moins de 2 mois, ≥ 50 par minute pour les enfants de 2 à 11 mois, ≥ 40 par minute pour les enfants de 1 à 4 ans); paludisme = fièvre ou antécédents de fièvre.

Les examens pratiqués sur les enfants transférés ont été les suivants: goutte épaisse, hémocrite et radiographie pulmonaire. Les frottis (ou gouttes épaisses) ont été classés positifs ou négatifs après examen de 100 champs à fort grossissement. Les radiographies pulmonaires ont été examinées par un radiologue pédiatrique (le Dr A. Lamont) et classées comme normales ou anormales. Les radiographies pulmonaires anormales ont ensuite été classées selon qu'elles présentaient des signes révélateurs de pneumonie, d'autres types d'infections des voies respiratoires inférieures ou de cardiopathie.

Au cours de la saison où la transmission du paludisme était la plus forte (août-novembre 1990), 894 enfants de moins de 5 ans ont été adressés au centre du MRC à Basse parce qu'ils présentaient une fréquence respiratoire supérieure ou égale aux chiffres recommandés par l'OMS pour le diagnostic de la pneumonie. Des gouttes épaisses et des radiographies pulmonaires satisfaisantes ont été obtenues pour 783 enfants (87,6%), dont les caractéristiques sont décrites ci-après.

Un total de 775 enfants (99,0%) répondaient à la définition du cas clinique de paludisme, et 665 (84,9%) à la définition du cas clinique de pneumonie, dont 659 (99,0%) répondaient également à la définition du cas clinique de paludisme. Un total de 129 enfants sur 134 (97,0%) présentant des signes radiologiques correspondant à la pneumonie mais un frottis (ou goutte épaisse) négatif et 91 des 107 enfants (85,0%) présentant des signes radiologiques correspondant à la pneumonie et un frottis (ou goutte épaisse) positif répondaient à la définition du cas clinique de pneumonie. En revanche, 326 (79,5%) des 410 enfants répondant à la définition du cas clinique de paludisme, dont le frottis (goutte épaisse) sanguin était positif mais qui ne présentaient pas de signes radiologiques de pneumonie, répondaient également à la définition du cas clinique de pneumonie.

Appliquée à la cohorte d'enfants présentant une fréquence respiratoire élevée, la définition du cas clinique de pneumonie a permis de déceler avec une sensibilité de 91,7% et une spécificité de 18,1% les patients atteints de pneumonie visible à la radiographie, soit une valeur prédictive positive de 33,2 % et une valeur prédictive négative de 16,9 %. La spécificité et la valeur prédictive du protocole étaient plus élevées pendant la saison sèche.

Par ailleurs, 520 des 783 enfants (66,4%) dont la fréquence respiratoire était élevée présentaient une parasitémie, ainsi que 418 des 665 enfants (62,9 %) répondant à la définition du cas clinique de pneumonie. Sur la base d'études précédentes

effectuées en Gambie, on pouvait s'attendre, au cours de la saison où la transmission du paludisme est la plus forte, à trouver une parasitémie chez environ 40% des enfants âgés de 1 à 4 ans dans l'ensemble de la population. Comme prévu, les enfants présentant une parasitémie étaient nettement plus anémiés que ceux dont le frottis (ou goutte épaisse) s'était révélé négatif. L'hématocrite moyen pour les enfants présentant des signes radiologiques de pneumonie mais aucune parasitémie était de 29,8%, celui des enfants présentant des signes radiologiques de pneumonie et une parasitémie de 25,3% et celui des enfants présentant une parasitémie mais aucun signe radiologique de pneumonie de 24,2%.

Seulement 107 enfants sur 241 (44,4%) présentant une pneumonie visible à la radiographie présentaient aussi une parasitémie (O.R. = 0,25, $\chi^2 = 74,2$, $p < 0,001$), alors que 413 enfants sur 542 (76,2%) qui ne présentaient pas de signes radiologiques de pneumonie avaient une parasitémie. La présence d'altérations interstitielles ou périhilaires chez des enfants présentant une pneumonie visible à la radiographie était nettement associée à une parasitémie (O.R. = 3,38, $\chi^2 = 16,9$, $p < 0,001$). La présence d'altérations alvéolaires ou à la fois alvéolaires, interstitielles et périhilaires chez des enfants présentant une pneumonie visible à la radiographie n'était pas associée à une parasitémie (O.R. = 0,30, $\chi^2 = 16,9$, $p < 0,001$).

Il est important de noter que les critères d'entrée pour cette étude diffèrent de ceux qui ont été utilisés au Malawi; seuls les enfants présentant une respiration rapide ont été inclus dans l'étude gambienne. Il en résulte que la plupart des enfants étudiés en Gambie répondent aux définitions cliniques à la fois du paludisme et de la pneumonie alors qu'au Malawi la plupart des enfants vus au dispensaire répondaient uniquement à la définition clinique du paludisme.

Les résultats sont récapitulés au Tableau 5. Au Tableau 6, les 116 enfants souffrant de paludisme ont été répartis selon qu'ils présentaient ou non d'autres causes apparentes de fièvre; la densité parasitaire y figure également. Le Tableau 7 présente le diagnostic final du pédiatre pour 894 enfants étudiés parce qu'ils présentaient une respiration rapide.

4.3 Résultats obtenus au Mozambique

D'avril à octobre 1990, 200 enfants de 2 mois à 4 ans ont été admis au département de pédiatrie de l'Hôpital central de Maputo (Mozambique) pour pneumonie. Ils ont été classés comme suit:

- (1) 120 cas de pneumonie grave accompagnée de toux, de fièvre et d'une fréquence respiratoire de 50/minute ou plus, et tirage ou battement des ailes du nez.
- (2) 100 cas de pneumonie très grave, c'est-à-dire présentant les symptômes ci-dessus et un ou plusieurs des symptômes suivants: cyanose, incapacité de s'alimenter, malnutrition, hépatomégalie, pouls de 160/minute ou plus.

Pour tous les enfants, on a pratiqué une radiographie pulmonaire et un frottis (ou goutte épaisse) pour rechercher la présence de paludisme, ainsi que d'autres épreuves de laboratoire.

Sur les 220 enfants atteints de pneumonie, 19 (8,6%) présentaient également une parasitémie à *P. falciparum*; 12 (63%) de ceux qui présentaient une parasitémie ont été classés comme souffrant de pneumonie très grave. Chez ces 19 enfants, la durée des symptômes (toux et fièvre) avant l'hospitalisation était plus longue (5,5 jours) que dans les autres cas (2 jours). Chez 11 d'entre eux (58%), les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à 7 grammes/100 ml. Sur 19, 15 (79%) présentaient une pneumonie segmentaire à la radiographie, alors que les 4 autres n'avaient que des infiltrats périhilaires. Les 19 cas de pneumonie/paludisme ont été traités aux antibiotiques et à la sulfadoxine/pyriméthamine; trois enfants ont également reçu de la quinine par voie intraveineuse. Tous ont guéri, mais la durée moyenne de défervescence a été de 2,3 jours contre 2 jours chez les 201 autres enfants (16).

4.4 Raisons du recouplement des tableaux cliniques du paludisme et de la pneumonie

4.4.1 Recouplement des tableaux cliniques en raison de symptômes communs

Les données montrent que les tableaux cliniques du paludisme et de la pneumonie se recourent en grande partie. D'après les principes directeurs actuellement appliqués pour le traitement du paludisme, certains enfants qui toussent, ont une respiration rapide et sont atteints de pneumonie seraient classés comme souffrant de paludisme et il ne leur serait administré qu'un antipaludéen. Un enfant souffrant de paludisme classé comme un cas de pneumonie parce que sa respiration est rapide et/ou qu'il souffre de tirage sous-costal peut être atteint de paludisme sévère, maladie qui entraîne une mortalité élevée si elle n'est pas traitée rapidement et efficacement. D'après les principes directeurs actuels pour la prise en charge des cas d'IRA, certains enfants souffrant de paludisme seraient classés comme souffrant de pneumonie et traités en conséquence, mais il leur serait également administré un antipaludéen (voir section 3.1).

Les définitions du cas clinique destinées au traitement empirique des cas suspects de pneumonie et de paludisme ont été mises au point pour aider les agents de santé à mieux utiliser les traitements antibactériens et antipaludéens. Elles ont pour but de permettre d'identifier autant de cas de maladies potentiellement mortelles que possible en utilisant des observations cliniques que l'on peut apprendre à reconnaître facilement. Dans le cas de ces deux affections cliniques, on en est arrivé à recommander des protocoles fondés sur un nombre limité de signes, dont le degré de sensibilité est élevé, mais dont le degré de spécificité n'est que modéré. La définition du cas de paludisme - fièvre ou antécédents de fièvre - peut être suffisante pour justifier le traitement empirique au moyen d'un antipaludéen lorsque *P. falciparum* est endémique, mais n'est manifestement pas suffisamment spécifique pour exclure d'autres maladies. Les enfants souffrant d'IRA ont souvent de la fièvre.

On ne s'explique pas encore très bien pourquoi le paludisme entraîne une augmentation de la fréquence respiratoire chez certains enfants. Cela pourrait être

dû uniquement à une température élevée. L'anémie, une forte parasitémie et une pathologie pulmonaire due au paludisme pourraient également y être pour quelque chose. Il est également possible que, dans certains cas, un paludisme et une respiration rapide soient associés à une pneumonie; certains spécialistes pensent que cela pourrait être provoqué par l'immunodépression due au paludisme. L'enregistrement de la fréquence respiratoire est donc un élément important de l'évaluation d'un enfant dont le principal symptôme est la fièvre mais qui tousse également. La respiration rapide chez un enfant souffrant de paludisme est-elle un signe de maladie grave ? La question demande à être approfondie.

4.4.2 Y a-t-il une interaction entre le paludisme et la pneumonie ?

Les deux maladies surviennent-elles de façon concomitante plus souvent que par le simple fait du hasard? Lors d'une étude récente effectuée en Gambie et portant sur environ 500 enfants de moins de cinq ans, chez qui les signes cliniques du paludisme ou de la pneumonie ont été étudiés sur une période de un an, on a rencontré davantage d'enfants ayant à la fois une forte parasitémie et une radiographie pulmonaire anormale que l'on aurait pu s'attendre à en trouver par le simple fait du hasard (17).

Si l'association entre paludisme et pneumonie est plus fréquente que par le simple fait du hasard, il est intéressant de se demander pourquoi. A cela, il y a trois réponses possibles:

(i) Il est possible que la pneumonie active une infection paludéenne latente. Dans les zones d'endémie palustre, une forte proportion d'enfants présentent une légère parasitémie mais sont en bonne santé. On peut imaginer que les facteurs qui sont parvenus à maîtriser l'infection soient déprimés du fait de l'apparition d'une pneumonie. Théoriquement, cela semble peu probable, étant donné qu'en général les parasites du paludisme sont sensibles à l'action des cytokines telles que le TNF et les réactifs de la phase aiguë comme la protéine C réactive, dont la production est susceptible d'être accrue par une infection bactérienne.

(ii) Le paludisme supprime la résistance de l'hôte aux bactéries ou aux virus pathogènes responsables de la pneumonie. Théoriquement, il y a de bonnes raisons de penser que cela puisse se produire. Il a été clairement établi que les infections paludéennes aiguës déprimaient le système immunitaire. Si cette dépression est surtout sensible à l'encontre des antigènes du paludisme, le paludisme aigu entraîne également une immunodépression non spécifique. Ainsi, des enfants souffrant de paludisme aigu répondent mal aux vaccins bactériens et la destruction des lymphocytes B infectés par le virus d'Epstein-Barr par les lymphocytes T est supprimée pendant la phase aiguë de l'infection. Il est probable que le paludisme réduise aussi la capacité de l'hôte à réagir par d'autres moyens aux infections bactériennes. Ainsi, les enfants qui ont eu récemment un accès de paludisme sont plus sensibles aux salmonelloses non typhiques, de même que les patients atteints de drépanocytose ou de bartonellose. Le mécanisme de cette sensibilité accrue n'est pas connu, mais il est vraisemblablement lié d'une certaine façon à l'hémolyse. Il y a donc de bonnes raisons de penser qu'au cours d'un accès aigu de paludisme, la sensibilité aux agents bactériens et viraux de la pneumonie soit accrue.

(iii) Le paludisme peut provoquer des pathologies pulmonaires, entraînant ainsi des signes de pneumonie bactérienne ou virale aiguë. Tout porte à croire que chez les adultes non immunisés, le paludisme peut entraîner un syndrome de poumon de choc. Il n'est pas aussi certain que des lésions pulmonaires apparaissent dans des formes moins sévères de paludisme et, en particulier, chez l'enfant partiellement immunisé. La séquestration de parasites à l'intérieur des vaisseaux pulmonaires et les lésions tissulaires qui en résultent sont peut-être l'un des mécanismes qui peuvent entraîner des lésions pulmonaires chez ces enfants.

5. LE COTRIMOXAZOLE COMME ANTIPALUDEEN CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE CINQ ANS PRESENTANT DES SIGNES EVOCATEURS DE PNEUMONIE

Le Tableau 3 récapitule les résultats obtenus au Malawi et en Gambie.

5.1 Résultats obtenus au Malawi

Une récente étude effectuée à Lilongwe, au Malawi (18), a montré que, parmi les enfants malades présentant une parasitémie à *P. falciparum* (dont 37 % toussaient et avaient une respiration rapide), le cotrimoxazole a été très efficace pour faire disparaître rapidement la parasitémie et les symptômes de la maladie. En outre, tous les patients sont restés dans un état clinique satisfaisant pendant les 14 jours suivant le début du traitement. A une exception près, 44 enfants ne présentaient plus de parasitémie le quatorzième jour; cet enfant qui présentait 300 formes asexuées/ μ l le quatorzième jour ne présentait plus aucun parasite les quinzième, seizième, dix-neuvième et vingt et unième jours, sans traitement supplémentaire.

5.2 Résultats obtenus en Gambie

Lors d'une récente étude menée en Gambie (19), on a traité par le cotrimoxazole 65 enfants asymptomatiques (âgés de 7 à 23 mois) chez qui on avait décelé au cours d'une enquête sur le paludisme une parasitémie de 2500/ μ l ou plus; 3,3% des frottis/gouttes épaisses étaient toujours positifs six jours après le début du traitement et 7,7 % étaient encore positifs 21 jours après le début du traitement. Le cotrimoxazole a également été utilisé pour traiter 10 enfants souffrant d'IRA et de paludisme; tous ont répondu cliniquement au traitement, mais 1 sur 10 avait encore un frottis (ou goutte épaisse) positif le quatrième jour, à la suite de quoi il devait devenir négatif.

5.3 Conclusions concernant le cotrimoxazole comme antipaludéen chez les enfants de moins de cinq ans présentant des signes évocateurs de pneumonie

La réunion a conclu que le cotrimoxazole administré pendant cinq jours était un antipaludéen efficace chez le jeune enfant et qu'en l'absence de moyens de laboratoire, on disposait d'éléments suffisants pour préconiser de modifier la recommandation selon laquelle il convient d'administrer à la fois un antibiotique et un antipaludéen chez les enfants qui ont de la fièvre et une respiration rapide en zone impaludée. Le cotrimoxazole peut être recommandé à titre de traitement unique chez ces enfants.

Une politique reposant sur l'utilisation du cotrimoxazole à titre de double traitement du paludisme et de la pneumonie diagnostiqués cliniquement n'est indiquée que dans les régions où :

- le paludisme est modérément à fortement endémique;
- le parasite prédominant est *P. falciparum* (comme c'est le cas en Afrique au sud du Sahara, en Papouasie-Nouvelle-Guinée, en Haïti et dans le bassin de l'Amazonie). *P. vivax* risque d'être résistant aux associations de médicaments comme le cotrimoxazole et la sulfadoxine/pyriméthamine, alors qu'il reste généralement sensible à la chloroquine; et
- *P. falciparum* reste sensible à la sulfadoxine/pyriméthamine.

En raison du risque de mauvaise observance d'un traitement de cinq jours en deux prises journalières, le cotrimoxazole n'est pas l'antipaludien idéal en dehors des cas où le paludisme est associé à une pneumonie. La disponibilité et l'efficacité de la sulfadoxine/pyriméthamine ainsi que l'avantage d'un traitement en une dose unique réduisent encore le rôle que le cotrimoxazole pourrait être appelé à jouer dans le traitement du paludisme sans complications.

6. INTERACTIONS ENTRE LE COTRIMOXAZOLE ET LA SULFADOXINE/PYRIMETHAMINE

6.1 Possibilité d'une résistance croisée entre antipaludéens et antibactériens

L'introduction des programmes IRA dans les pays en développement se répercutera sur l'utilisation des médicaments de diverses façons. L'utilisation des antibiotiques en cas d'IRA risque de diminuer, comme cela a été le cas à Fidji (2), en raison d'une utilisation plus judicieuse. Dans de nombreux pays, toutefois, l'utilisation des antibiotiques augmentera parce qu'ils seront devenus plus accessibles. D'aucuns craignent que l'utilisation accrue du cotrimoxazole rende la sulfadoxine/pyriméthamine inefficace contre *P. falciparum*.

On ne peut pas savoir si l'utilisation du cotrimoxazole dans le cadre des programmes IRA favorisera une résistance à la sulfadoxine/pyriméthamine. On ne dispose encore d'aucune donnée, en effet, qui fasse état de l'apparition d'une résistance croisée. En Thaïlande, l'efficacité de l'association quinine-cotrimoxazole contre *P. falciparum* a diminué parallèlement à celle de l'association quinine-sulfadoxine/pyriméthamine. La sulfadoxine/pyriméthamine avait effectivement été largement distribuée pour le traitement du paludisme à la fois par le programme gouvernemental de lutte antipaludique et par des sources privées (médecins, vendeurs de médicaments, pharmacies, marchés). Il est probable que le cotrimoxazole ait également été utilisé largement pour diverses indications au cours de cette période, puisqu'il était en vente libre dans tout le pays. Il est impossible d'évaluer l'importance relative de l'utilisation des deux médicaments dans l'apparition d'une résistance, même si l'on sait qu'à ce moment-là, 15 à 20 millions de comprimés de sulfadoxine/pyriméthamine étaient importés dans le pays et que le programme de lutte antipaludique n'en utilisait qu'une petite partie.

Certains spécialistes estiment qu'une résistance croisée est inévitable, compte tenu de l'action des médicaments. D'autres pensent que la spécificité de l'altération moléculaire qui entraîne une résistance à la pyriméthamine (20) est un argument contre l'induction d'une résistance. Le triméthoprime est un analogue chimique de la pyriméthamine et du proguanil. Il est censé avoir un mode d'action similaire, c'est-à-dire qu'il inhibe directement la dihydrofolate réductase de la voie de production des folates chez le parasite (et, dans une moindre mesure, chez l'homme). De récents travaux biochimiques ont montré que différentes mutations peuvent entraîner une résistance des parasites au proguanil et à la pyriméthamine (20). L'éventualité d'une mutation distincte dans le cas du triméthoprime n'a pas été étudiée. Certaines mutations entraînent une résistance croisée contrairement à d'autres. Des études *in vitro* laissent supposer qu'il existe, dans une certaine mesure, une résistance croisée entre le proguanil et la pyriméthamine, mais que cette résistance n'est pas absolue.

La prophylaxie par la pyriméthamine peut entraîner rapidement une résistance, encore que cela n'ait pas été observé en Gambie où la pyriméthamine a été administrée à titre prophylactique en association avec la dapsonne.

La réunion a conclu que le risque théorique qu'une utilisation accrue du cotrimoxazole dans le cadre des programmes IRA puisse favoriser l'apparition d'une résistance à la sulfadoxine/pyriméthamine ne constitue pas une menace suffisante pour renoncer au choix du cotrimoxazole dans le cadre de la stratégie IRA. Il faudra cependant veiller, lors de l'élaboration des programmes IRA, à garantir des niveaux d'observance élevés. Si l'on expérimente des schémas de traitement plus courts par le cotrimoxazole pour la pneumonie (par exemple 3 jours), il faudra également étudier leur efficacité contre *P. falciparum*. Les données en provenance d'Asie du Sud-Est donnent à penser qu'un traitement de 3 jours par le cotrimoxazole pourrait ne pas être entièrement suffisant pour guérir les infections à *P. falciparum* et contribuerait, au contraire, à renforcer la pression de sélection chez les souches moins sensibles.

L'utilisation d'autres associations de médicaments ne permet pas d'établir que l'utilisation parallèle du cotrimoxazole et de la chloroquine réduirait la possibilité d'induction d'une résistance à la sulfadoxine/ pyriméthamine par rapport à l'utilisation du cotrimoxazole seul.

Dans l'ensemble, les avantages du cotrimoxazole pour le traitement de la pneumonie dans les régions impaludées sont probablement supérieurs au risque, car cette politique a des chances de sauver un grand nombre de vies d'enfants dont le paludisme se présente sous une forme évocatrice de pneumonie. Toutefois, si l'on décide de généraliser l'emploi du cotrimoxazole, il est important que les effets de cette politique sur l'apparition d'une résistance à ce médicament ou à d'autres puissent être surveillés de très près à la fois chez les bactéries comme pneumococcus et chez les parasites paludéens.

Des essais *in vitro* du cotrimoxazole et de la sulfadoxine/pyriméthamine (21) ainsi que des protocoles d'étude simplifiés de la résistance *in vivo* (22) sont disponibles.

6.2 Toxicité potentielle due à l'administration conjointe des deux médicaments

Dans les régions où la sulfadoxine/pyriméthamine est devenue le médicament de première intention contre le paludisme (29) et le cotrimoxazole le médicament de première intention pour le traitement ambulatoire de la pneumonie, certains enfants vont se voir administrer les deux médicaments, même si l'on recommande l'administration du cotrimoxazole seul chez les enfants qui toussent et qui ont de la fièvre et une respiration rapide. C'est le cas, par exemple des enfants qui sont d'abord traités par la sulfadoxine/ pyriméthamine pour un paludisme présumé, puis qui reviennent en présentant des symptômes évocateurs de pneumonie (toux et respiration rapide), et à qui l'on administre alors du cotrimoxazole. En cas d'administration conjointe des deux médicaments, il faut faire preuve d'une grande prudence étant donné que l'on ne dispose pas de données cliniques ni de données publiées sur la toxicité éventuelle du cotrimoxazole associé à la sulfadoxine/pyriméthamine. On pourra réduire les cas d'administration conjointe en recommandant l'emploi du cotrimoxazole seul pour les enfants chez qui l'on veut traiter à la fois le paludisme et la pneumonie.

6.2.1 Toxicité potentielle due à l'administration conjointe de deux sulfamides

Il n'a pas été démontré que l'utilisation d'associations de sulfamides augmente le risque de toxicité dû aux sulfamides. Des associations de sulfamides sont commercialisées dans de nombreux pays pour le traitement des infections des voies urinaires chez l'adulte. Les doses totales de sulfamides résultant de l'administration conjointe de sulfadoxine/pyriméthamine et de cotrimoxazole à la posologie recommandée ne seraient pas excessivement élevées. Des dosages plus élevés de sulfamides (et d'antifolates) sont utilisés dans le traitement de la pneumonie à pneumocystis.

Le risque de réactions d'hypersensibilité (réactions cutanéomuqueuses, fièvre et lésions organiques) augmente avec la fréquence et la durée du traitement; le risque de réactions augmente lorsque la sulfadoxine/ pyriméthamine est utilisée comme traitement de première intention du paludisme car de nombreux patients (enfants ou adultes) devront sans doute être traités plusieurs fois par an. Ces réactions semblent être indépendantes de la dose, bien que quelques rapports suggèrent un taux plus élevé de réactions consécutives à une dose accrue de sulfadoxine (23-24). On ne dispose pas de données concernant l'association sulfadoxine/sulfaméthoxazole. Cependant le taux de réactions graves consécutives à l'usage de la sulfadoxine, sulfamide à action prolongée, est beaucoup plus élevé qu'avec le sulfaméthoxazole. Aussi, étant donné l'innocuité relative du sulfaméthoxazole à cet égard, le traitement au cotrimoxazole seul est-il préférable à l'administration conjointe avec la sulfadoxine/pyriméthamine. On ne pense pas qu'il y ait davantage de risques de réactions d'hypersensibilité en cas d'administration conjointe des deux médicaments mais faute d'informations précises, il conviendrait de poursuivre la surveillance des effets indésirables et les recherches sur ce sujet.

6.2.2 Toxicité potentielle due à la coadministration de deux antifolates

La pyriméthamine et le triméthoprime peuvent tous deux provoquer une anémie par carence en folates, une neutropénie et une thrombocytopénie, mais ces problèmes sont rares lorsqu'on respecte la posologie correcte en cas de maladie grave. L'administration conjointe des deux médicaments ne devrait pas se traduire par une dose excessivement élevée d'antifolates. Toutefois, il est possible qu'elle entraîne une incidence plus forte des carences en folates, en particulier chez les enfants souffrant de carences nutritionnelles. La pyriméthamine est un inhibiteur beaucoup plus puissant de la dihydrofolate-réductase des mammifères que le triméthoprime (25). L'association de cotrimoxazole et de méthotrexate, un inhibiteur encore plus puissant, n'a pas entraîné de problèmes de carences en folates.

Plusieurs cas d'anémie mégaloblastique ont été signalés lorsqu'un traitement par le cotrimoxazole a été administré chez des femmes prenant déjà une dose de pyriméthamine supérieure à la dose recommandée pour la prophylaxie du paludisme (chronique) (26, 27).

On en a conclu que les problèmes de toxicité étaient négligeables compte tenu des avantages de la sulfadoxine/pyriméthamine pour le traitement du paludisme sans complications en l'absence de signes évocateurs de pneumonie. Etant donné qu'une administration conjointe n'offrirait probablement aucun avantage thérapeutique mais pourrait en théorie entraîner une toxicité accrue, les agents de santé doivent être mis en garde clairement contre l'administration conjointe de ces deux médicaments. Le cotrimoxazole doit être utilisé seul chez les enfants présentant à la fois des signes de paludisme et de pneumonie.

7. RECOMMANDATIONS ADRESSEES AUX PROGRAMMES DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME ET LES IRA

Il est important de fournir aux agents de santé des principes directeurs qui garantissent le traitement correct à la fois de la pneumonie et du paludisme. Lorsqu'il est impossible de procéder au dépistage microscopique d'une parasitémie, les stratégies suivantes doivent être envisagées.

Dans les zones géographiques ou les situations épidémiologiques où *P. falciparum* est endémique et reste sensible à la sulfadoxine/pyriméthamine (sur la base de l'expérience clinique ou de résultats de laboratoire), le cotrimoxazole administré deux fois par jour pendant cinq jours constitue le traitement de choix pour le paludisme à *P. falciparum* chez les patients traités pour pneumonie. Les administrateurs de programmes IRA doivent donc consulter leurs homologues des programmes locaux de lutte antipaludique et les cliniciens afin de déterminer si le traitement par la sulfadoxine/pyriméthamine est toujours efficace. L'observance d'un traitement de cinq jours est essentielle étant donné que l'efficacité n'a été démontrée que pour un traitement de cette durée.

Dans les zones à transmission de *P. vivax*, seul ou en association avec *P. falciparum*, le cotrimoxazole ne constitue pas un traitement pleinement efficace du paludisme (28).

Le traitement du paludisme chez les patients souffrant de pneumonie est compliqué en Amérique du Sud, en Asie du Sud-Est, en Océanie et dans le sous-continent indien en raison de la présence un peu partout dans ces régions de souches de *P. falciparum* résistantes à la sulfadoxine/pyriméthamine et de la coendémicité de *P. falciparum* et de *P. vivax*. Dans ces régions, là où des parasites restent sensibles à la sulfadoxine/pyriméthamine, le cotrimoxazole associé à la chloroquine est sans doute le traitement qui aurait le spectre d'action le plus large contre la pneumonie et le paludisme. Dans les régions où il existe une résistance à la sulfadoxine/pyriméthamine, on envisagera de coupler le traitement pharmacologique de la pneumonie avec un autre antipaludéen tel que la méfloquine ou la quinine, qui n'ont ni l'une ni l'autre une action antibactérienne.

Le protocole de prise en charge de l'enfant fébrile consiste d'abord à vérifier s'il tousse ou s'il respire difficilement; si c'est le cas, on recherchera la présence d'une

pneumonie (en mesurant la fréquence respiratoire et en recherchant un tirage sous-costal). Dans les zones impaludées, si l'enfant ne tousse pas ou n'a pas de difficultés respiratoires, ou bien s'il tousse ou a des difficultés respiratoires mais n'a pas une respiration rapide, il doit être traité uniquement pour paludisme.

Traitement de l'enfant qui a de la fièvre et présente des signes de pneumonie dans les régions où le paludisme à <i>P. falciparum</i> est endémique				
Fièvre	Toux	Respiration rapide	Signes de danger	Traitement
+	-	-	-	Antipaludéen spécifique seul
+	+	-	-	Cotrimoxazole seul (sans autre antipaludéen)
+	+	+	+	Faire hospitaliser après la première dose de cotrimoxazole; ajouter un antipaludéen spécifique en cas de signes de paludisme grave*

* Généralement quinine par voie parentérale, si disponible.

Cette approche est particulièrement indiquée lorsque les traitements de première intention du paludisme sont la sulfadoxine/pyriméthamine ou la méfloquine (voir section 6.2).

Tout bien considéré, il vaut mieux demander à un agent de santé d'administrer le cotrimoxazole associé à un autre médicament chez un enfant présentant les symptômes cliniques de l'une ou l'autre maladie plutôt que de lui demander de faire la distinction entre les deux maladies. Les erreurs peuvent être fatales, que l'on traite un enfant souffrant de paludisme à *falciparum* uniquement à l'amoxicilline ou que l'on traite un enfant souffrant de pneumonie à pneumocoques uniquement par la chloroquine.

Les recommandations concernant la prise en charge des cas et la formation à celle-ci doivent être conçues de façon à ce que les deux maladies soient traitées correctement de façon empirique lorsque l'enfant tousse, a de la fièvre et une respiration rapide (dans les zones à transmission de paludisme à *falciparum*).

La transmission du paludisme à *P. falciparum* sensible à la sulfadoxine/pyriméthamine est une raison supplémentaire pour les programmes nationaux de lutte contre les IRA de choisir le cotrimoxazole comme médicament de première intention pour le traitement de la pneumonie.

8. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA RECHERCHE

- i. Continuer à étudier le recouplement des tableaux cliniques de la pneumonie et du paludisme. L'épidémiologie du paludisme étant très différente selon les régions, des études doivent être effectuées un peu partout.
- ii. Procéder aux essais de terrain des recommandations cliniques figurant à la section 7.
- iii. Approfondir les recherches concernant les stratégies de prise en charge qui ne considèrent pas les maladies isolément mais considèrent qu'il y a recouplement des tableaux cliniques. Des études de cohorte prospectives de cas de maladies fébriles chez l'enfant pourraient être utiles pour mieux déterminer quel est ce recouplement et pour orienter la prise en charge clinique.
- iv. Déterminer si les signes radiologiques de la radiologie interstitiels peuvent être principalement dus au paludisme à *falciparum* chez un enfant qui n'est pas gravement atteint.
- v. Déterminer si un traitement de trois jours par le cotrimoxazole suffirait pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* et pour le traitement de la pneumonie.
- vi. Effectuer des tests *in vitro* de l'efficacité potentielle de la sulfadoxine/pyriméthamine comme agent antibactérien.
- vii. Poursuivre les essais du cotrimoxazole pour le traitement de différentes souches de *P. falciparum* chez les patients qui ne sont pas immunisés ou qui n'ont qu'une faible immunité, et dans des conditions où il est possible de suivre les patients pendant 28 jours, afin de distinguer réinfection et recrudescence, et d'évaluer le degré de résistance à sulfadoxine/pyriméthamine.
- viii. Etudier les relations entre l'emploi du cotrimoxazole et l'induction d'une résistance à la sulfadoxine/pyriméthamine.
 - a) Tester *in vitro* la sensibilité au cotrimoxazole des souches de *P. falciparum* présentant une résistance connue à la sulfadoxine/pyriméthamine.
 - b) Surveiller la résistance après introduction du cotrimoxazole dans les activités des programmes nationaux de lutte contre les IRA dans les régions où il était peu utilisé et où il n'existait pas de résistance de *P. falciparum* à la sulfadoxine/pyriméthamine.
 - c) Tester les souches de *P. falciparum* à l'origine d'une recrudescence après traitement au cotrimoxazole afin de rechercher la sensibilité *in vitro* au cotrimoxazole et à la sulfadoxine/pyriméthamine et de déterminer l'efficacité clinique et parasitologique de la sulfadoxine/pyriméthamine.
- ix. Etudier l'impact de a) la chimioprophylaxie de masse par la dapsone/pyriméthamine ou la sulfadoxine/pyriméthamine à intervalles réguliers

sur la mortalité par IRA; et b) l'effet de la mise en oeuvre du programme de lutte contre les IRA au moyen du cotrimoxazole sur la morbidité et la mortalité paludéennes.

- x. Etudier l'effet de la fièvre sur la fréquence respiratoire et déterminer si l'effet dépend de la cause de la fièvre.
- xi. Etudier les incidences du recoupement des tableaux cliniques du paludisme et de la pneumonie pour les descriptions verbales des causes de la mort (autopsie verbale) et les enquêtes domiciliaires sur la morbidité.
- xii. Lorsque c'est possible, ajouter la surveillance de la pneumonie aux études communautaires en cours sur le paludisme.
- xiii. Dans une région où l'on introduit à la fois le traitement par la sulfadoxine/pyriméthamine en première intention pour le paludisme à *P. falciparum* et le cotrimoxazole en première intention pour la pneumonie clinique, instituer une surveillance des réactions indésirables à l'administration conjointe (par inadvertance) ou à une administration à intervalles rapprochés (24).

Tableau 1

Traitement du paludisme à *P. falciparum* par le cotrimoxazole chez l'adulte et chez l'enfant d'âge scolaire

Pays	Age (années)	Nombre de comprimés ^a /jour ^b ou mg/kg	Nombre de jours de traitement	Nombre de patients	Nombre de patients présentant une parasitémie le 6 ^e jour (%)		Nombre moyen de jours nécessaires à l'élimination des parasites asexués
Mozambique	2-62	4	3-4	100	100	(100)	2,1
Pakistan	adultes	5	22	22	(100)	2,2	
Nigéria	5-12	0,1/kg 0,5/kg	1 1	42 44	42	(100) (98)	1,3 2,0
République-Unie de Tanzanie	5-60	4	1-7	547	535	(98)	2,5
Thaïlande	12-47	4	2,5-10 5-10	14 10	14 10	100 (100)	4,1 2,7
Brésil	?	4	4	20	?	2-5	

Tableau 2

Recrudescences au cours d'un suivi de 28 jours après traitement des infections à *P. falciparum*

Médicament	Dose journalière ^b	Jours de traitement	Nombre de patients	Nombre de recrudescences	(%)
Mozambique Cotrimoxazole ^a	4	3	34	11	(32)
	4	4	28	3	(11)
Chloroquine, 25 mg/kg Sulfadoxine/ pyriméthamine ^c		3	60	4	(7)
	2-3	1	62	0	
République-Unie de Tanzanie Cotrimoxazole ^a	4	1	135	41	(30)
	4	3	139	25	(18)
	4	5	133	25	(19)
	4	7	139	22	(16)
Chloroquine	600 mg	1	138	22	(16)
	1500 mg	3	135	8	(6)
	2100 mg	5	138	6	(4)

^a Un comprimé contient 80 mg de triméthoprime et 400 mg de sulfaméthoxazole.

^b Posologie pour l'adulte.

^c Un comprimé contient 25 mg de pyriméthamine et 500 mg de sulfadoxine.

Tableau 3
Traitement du paludisme à *P. falciparum* par l'administration de cotrimoxazole
deux fois par jour pendant cinq jours chez les enfants de moins de cinq ans

Pays/ caractéristiques du patient	Nombre de patients	Pourcentage de patients sans parasitémie le 3 ^e jour*	Réponse au 6 ^e jour (Gambie) ou au 7 ^e jour (Malawi)	Suivi : 14 ^e jour	Suivi : 21 ^e jour	Nombre moyen de jours nécessaires à l'élimination des parasites sexués
Malawi	46		100 % sans parasitémie; 100 % de réponses cliniques	98 % sans parasitémie; 100 % de réponses cliniques		2,7 jours
Gambie Enfants asymptomatiques à frotis positif pour <i>P. falciparum</i>	65		96,7 % sans parasitémie (57/59); 100 % d'asymptomatiques		92,7 % sans parasitémie (48/52) 100 % asymptomatiques	
IRA (7 pneumonies 3 otites moyennes)	10	90 %	100 % sans parasitémie; 100 % de réponses cliniques	100 % sans parasitémie; 100 % de réponses cliniques		

Le seul enfant présentant une parasitémie n'en présentait plus les 15^e, 16^e, 19^e, 21^e jours sans traitement supplémentaire.

Tableau 4 Nombre d'enfants de moins de cinq ans qui toussent ou ont de la fièvre répondant aux définitions cliniques et laboratoire du paludisme et de la pneumonie - Malawi

Définition clinique	Nombre	Pourcentage	Définition de laboratoire	Nombre	Pourcentage ^a
Antécédents de fièvre ("paludisme seul")	979	(61)	Parasitémie	300	(31,6)
			Pneumonie visible à la radiographie	14	(1,5)
			Les deux	13	(1,4)
			Ni l'une ni l'autre	620	(65,5)
Toux ou difficultés respiratoires et respiration rapide ou tirage sous-costal ("pneumonie seule")	22	(1)	Parasitémie	2	(11,1)
			Pneumonie visible à la radiographie	2	(11,1)
			Les deux	0	(0)
			Ni l'une ni l'autre	14	(77,8)
Répondant aux deux définitions cliniques	449	(28)	Parasitémie	148	(41,3)
			Pneumonie visible à la radiographie	55	(15,4)
			Les deux	27	(7,5)
			Ni l'une ni l'autre	128	(35,8)
Ne répondant à aucune des définitions cliniques	149	(10)	Parasitémie	15	(10,3)
			Pneumonie visible à la radiographie	2	(1,4)
			Les deux	3	(2,0)
			Ni l'une ni l'autre	126	(86,3)

^a A l'exclusion des patients pour lesquels on ne disposait pas de résultats de laboratoire.

Tableau 5

**Nombre d'enfants de moins de cinq ans présentant une fréquence respiratoire
≥50/minute pour les nourrissons ou ≥40 pour les enfants de un à quatre ans
répondant aux définitions cliniques et de laboratoire du paludisme et
de la pneumonie - Gambie¹**

Définition clinique	Nombre	%	Définition de laboratoire	Nombre	%
Fièvre ou antécédents de fièvre ("paludisme seul")	116	(14,8)	Parasitémie	84	(72,4)
			Pneumonie visible à la radiographie	4	(3,4)
			Les deux	16	(13,8)
			Ni l'une ni l'autre	12	(10,7)
Toux et respiration rapide ou tirage sous costal ("pneumonie seule")	6	(0,8)	Parasitémie	1	(16,7)
			Pneumonie visible à la radiographie	1	(16,7)
			Les deux	0	(0)
			Ni l'une ni l'autre		(66,6)
Répondant aux deux définitions cliniques	659	(84,2)	Parasitémie	326	(49,5)
			Pneumonie visible à la radiographie	129	(19,6)
			Les deux	91	(13,8)
			Ni l'une ni l'autre	113	(17,1)
Ne répondant à aucune des deux définitions cliniques	2	(0,29)	Parasitémie	2	(100)
			Pneumonie visible à la radiographie	0	(0)
			Les deux	0	(0)
			Ni l'une ni l'autre	0	(0)

¹ Résultats concernant 783 patients pour lesquels on disposait de résultats de laboratoire complets.

Tableau 6

Récapitulation des résultats obtenus en Gambie

Paludisme clinique divisé en :

"Paludisme seul" = Fièvre ou antécédents de fièvre sans autre cause manifeste.

"Paludisme plus" = Fièvre ou antécédents de fièvre et autre cause manifeste.

Densité parasitaire incluse.

Définition clinique	Nombre	%	Définition de laboratoire	Nombre	%
"Paludisme seul"	101	(12,9)	Parasitémie <2500/ μ l	5	(4,9)
			Parasitémie \geq 2500/ μ l	70	(69,3)
			Pneumonie visible à la radiographie		
			Pneumonie + parasitémie <2500/ μ l	3	(3,0)
			Pneumonie + parasitémie \geq 2500/ μ l		
			Ni l'une ni l'autre	2	(2,0)
				13	(12,9)
	8	(7,9)			
"Paludisme plus" autres causes de fièvre	15	(1,9)	Parasitémie <2500/ μ l	2	(13,3)
			Parasitémie \geq 2500/ μ l	7	(46,7)
			Pneumonie visible à la radiographie	1	(6,7)
			Pneumonie + parasitémie <2500/ μ l	0	(0)
			Pneumonie + parasitémie \geq 2500/ μ l	1	(6,7)
			Ni l'une ni l'autre	4	(26,7)
"Pneumonie seule"	6	(0,8)	Parasitémie <2500/ μ l	1	(16,7)
			Parasitémie \geq 2500/ μ l	0	(0)
			Pneumonie visible à la radiographie		
			Les deux	1	(16,7)
			Ni l'une ni l'autre	0	(0)
	4	(66,6)			
Répondant aux deux définitions cliniques	659	(84,2)	Parasitémie <2500/ μ l	46	(7,0)
			Parasitémie \geq 2500/ μ l	280	(42,5)
			Pneumonie visible à la radiographie		
			Pneumonie + parasitémie <2500/ μ l	129	(19,6)
			Pneumonie + parasitémie \geq 2500/ μ l		
			Ni l'une ni l'autre	22	(3,3)
				69	(10,5)
	113	(17,1)			
Ne répondant à aucune des deux définitions cliniques	2	(0,2)	Parasitémie <2500/ μ l	1	(50,0)
			Parasitémie \geq 2500/ μ l	1	(50,0)
			Pneumonie visible à la radiographie		
			Les deux	0	(0)
			Ni l'une ni l'autre	0	(0)
	0	(0)			

Tableau 7

Résultats obtenus en Gambie

Principal diagnostic final du pédiatre pour 894 enfants
présentant une fréquence respiratoire accrue

Définition clinique	Nombre	%	Définition de laboratoire	Nombre	%
"Paludisme seul"	129	(14,4)	Paludisme	108	(83,7)
			IAVRS ²	5	(3,9)
			Septicémie	6	(4,7)
			Pneumonie	2	(1,6)
			Autres IAVRI ³	1	(0,8)
			Méningite	1	(0,8)
			Divers ⁴	6	(4,7)
"Pneumonie seule"	7		IAVRS	4	(57,1)
			Autres IAVRI	2	(28,6)
			Paludisme	1	(14,3)
Répondant aux deux définitions cliniques	756	(84,6)	Paludisme	406	(53,7)
			Pneumonie	148	(19,6)
			IAVRS	65	(8,6)
			Autres IAVRI	55	(7,3)
			Septicémie	30	(4,0)
			Méningite	4	(0,5)
			Divers	48	(6,3)
Ne répondant à aucune des deux définitions cliniques	2	(0,2)	Paludisme	2	(100)

² IAVRS (Infections aiguës des voies respiratoires supérieures).

³ Autres IAVRI (Infections aiguës des voies respiratoires inférieures): bronchite, avec respiration sifflante, bronchiolite.

⁴ Y compris dysenterie, gastro-entérite, infection des voies urinaires, infections cutanées et autres troubles mineurs.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OMS. Programme de lutte contre les infections respiratoires aiguës. Rapport intérimaire du programme - 1988. Document non publié WHO/ARI/89.3
2. OMS. Programme de lutte contre les infections respiratoires aiguës. Rapport intérimaire du programme - 1990. Document non publié WHO/ARI/91.19
3. OMS. Programme de lutte contre les infections respiratoires aiguës. Infections respiratoires aiguës chez l'enfant : prise en charge dans les petits hôpitaux des pays en développement. Manuel à l'usage des médecins et autres personnels de santé qualifiés. Document non publié WHO/ARI/90.5
4. OMS. Programme de lutte contre les infections respiratoires aiguës. Techniques de supervision : prise en charge du jeune enfant ayant une infection respiratoire aiguë (module de formation). Révisé en 1991
5. OMS. Programme de lutte contre les infections respiratoires aiguës. Prise en charge d'un enfant avec toux ou difficultés respiratoires - Tableau pour la prise en charge des cas. 1991
6. OMS. Programme de lutte contre les infections respiratoires aiguës. Fondements techniques des recommandations de l'OMS relatives à la prise en charge de la pneumonie infantile dans les centres de santé de premier niveau. Document non publié WHO/ARI/91.20
7. Aung-Thun-Batu, Htun Nyun R., Hlaing N. et al. Chloroquine-resistant malaria in Burma. *J. trop. Med. Hyg.*, **78**: 186-189 (1975)
8. Benjapongs W., Saludi N., Noeypatimanond S. Trimethoprim/sulfamethoxazole combination in the treatment of falciparum malaria. *J. med. Ass. Thailand*, **53**: 849-855 (1970)
9. Fasan P. O. Trimethoprim plus sulfamethoxazole compared with chloroquine in the treatment and suppression of malaria in African school children. *Ann. trop. Med. Parasit.*, **65**: 117-121 (1971)
10. Goosen T. J., Goosen M. A. L. & Salter A. J. A rural study in Tanzania of the chemosuppressant activity of various regimes of co-trimoxazole or chloroquine in subjects with *P. falciparum* parasitaemia. In: Williams J. D. & Geddes A. M., eds. *Chemotherapy (Parasites, Fungi and Viruses)*. New York, Plenum Press, Vol. 6, pp. 69-78 (1976)
11. Lal H. A comparative trial of oral chloroquine and oral co-trimoxazole in vivax malaria in children. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, **31**: 438-440 (1982)
12. Wolfensberger H. R. Clinical trials with Fansidar, Bacrim and chloroquine in 300 cases of acute falciparum malaria. *Far East Med. J.*, **6**: 48-50 (1970)
13. Gozal D. & Hengy C. Treatment of malaria with sulfadoxine/pyrimethamine: note of caution. *Lancet* (letter), **336**: 111-112 (1990)
14. Simao F., Macome A., Pateguana F. et al. Comparison of intramuscular sulfadoxine-pyrimethamine and intramuscular quinine for the treatment of falciparum malaria in children. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, **85**: 341-344 (1991)

15. Warrell D. A., Molyneux M. E. & Beales P. F. Severe and complicated malaria. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 84, Suppl. 2: 33 (1990)
16. Tamburlini G. Personal communication
17. Byass P., Campbell H., O'Dempsey T. J. et al. Coincidence of malaria and abnormal chest X-ray findings in young Gambian children. *J. trop. Med. Hyg.*, 94: 22-23 (1991)
18. Bloland P. B., Redd S. C., Kazembe P. et al. Co-trimoxazole for childhood febrile illness in malaria-endemic regions. *Lancet*, 337: 518-20.19 (1991)
19. Daramola O. O., Alonso P. L., O'Dempsey T. J. D. et al. Sensitivity of *Plasmodium falciparum* in the Gambia to co-trimoxazole. *Roy. Soc. trop. Med. & Hyg.*, 84 (1991)
20. Petersen D. S., Milhous & Wellems T. E. Molecular basis of differential resistance to cycloguanil and pyrimethamine in *Plasmodium falciparum* malaria. *Proc. natl. Acad. Sci., USA*. Vol. 87, pp. 3018-3022, April 1990
21. Petersen E. In vitro susceptibility of *Plasmodium falciparum* malaria to pyrimethamine, sulfadoxine, trimethoprim and sulfamethoxazole, singly and in combination. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 81: 238-241 (1987)
22. Prasad R. N., Prasad H., Virk K. J. et al. Utilisation d'un système de test simplifié *in vivo* de détermination de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine. *Bulletin OMS*, 68(6): 755-758 (en anglais avec résumé en français) (1990)
23. Björkman A. & Phillips-Howard P. A. Réactions indésirables aux sulfamides : conséquences pour la chimiothérapie du paludisme. *Bulletin OMS*, 69(3): 297-304 (en anglais avec résumé en français) (1991)
24. Phillips-Howard P. A. & Björkman A. Chimio prophylaxie du paludisme : évaluation des risques d'effets indésirables graves. *Bulletin OMS*, 68(4): 493-504 (en anglais avec résumé en français) (1990)
25. Burchall J. J. The development of the diaminopyrimidines. *J. Antimicrob. Chemother.*, 5(B): 3-14 (1979)
26. Ansdell V. E., Wright S. G. & Hutchinson D. B. A. Megaloblastic anaemia associated with combined pyrimethamine and co-trimoxazole administration. *Lancet*, 4: 1257 (1976)
27. Fleming A. F., Warrell D. A. & Dickmeiss Hanne. Co-trimoxazole and the blood. *Lancet*, ii: 284-5 (1974)
28. Minhas A. L. & Siddiq K. Y. Trimethoprim-sulfamethoxazole (Septrim) in *P. falciparum* and *P. vivax* malaria. *Medicus*, 42: 310-314 (1971)
29. Bloland P. B., Kazembe P. N., Lackritz E. M., Obonyo C., Steketee R., Campbell C. C. Beyond Chloroquine: Malaria treatment policy in Africa. Submitted for publication