

UNITED STATE OF AMERICA. — Two case histories are reported to stress some important points related to the use of sulfadoxine-pyrimethamine for malaria drug prophylaxis.

Patient 1. Back to Canada after a long travel through rural areas of Peru, Bolivia and Brazil, a geologist developed recurrent fever and chills. Blood examination showed *P. vivax* parasites. The patient was given a therapeutic course of chloroquine and primaquine, and rapidly became asymptomatic. Blood examination two months after the therapy was negative.

The patient had begun taking sulfadoxine-pyrimethamine two weeks before his trip to South America, and had continued to take one tablet per week until six weeks after he returned from Brazil. He denied having missed any dose.

Patient 2. Another geologist stayed for two months in southwestern Brazil. He had begun taking sulfadoxine-pyrimethamine (one tablet per week) and chloroquine (500 mg/week) one week before he left for Brazil. He continued to take both drugs once a week without interruption. One week before returning to Canada, he began having episodes of fever and sweating. Blood specimens contained *P. falciparum* ring forms, with 1% of red cells infected. The patient was treated with quinine sulfate and tetracycline. His parasitemia and fever resolved within 48 hours after this therapy began.

EDITORIAL NOTE: The sole indication for the use of sulfadoxine-pyrimethamine is the prophylaxis or treatment of chloroquine-resistant *P. falciparum* malaria. Although patient 1 took sulfadoxine-pyrimethamine for malaria prophylaxis he still developed *P. vivax* infection. In fact, while sulfadoxine-pyrimethamine has been efficacious in the treatment or prophylaxis of chloroquine-resistant *P. falciparum* it cannot be recommended as the sole prophylactic drug for the other three species of human malaria. There is evidence that sulfadoxine-pyrimethamine is not the most effective drug for the treatment or prophylaxis of *P. vivax* infections. This inefficacy of sulfadoxine-pyrimethamine is related to the widespread resistance of *P. vivax* to pyrimethamine. The effectiveness of sulfadoxine-pyrimethamine against *P. ovale* and *P. malariae* has not been adequately evaluated. Chloroquine remains the drug of choice for the prophylaxis of malaria in areas with transmission of any malaria species other than *P. falciparum* resistant to chloroquine. Travelers who will be exposed both to chloroquine-resistant *P. falciparum* and other species of malaria should take sulfadoxine-pyrimethamine plus chloroquine as prophylaxis.

The infection acquired by the second patient raises the question of resistance to sulfadoxine-pyrimethamine. Drug resistance of the parasite is generally implied when malaria parasitemia develops in a patient taking prophylaxis or when parasitemia fails to be eliminated following drug therapy. However, it has been demonstrated that drug combinations such as sulfadoxine-pyrimethamine may fail to suppress or cure even some infections with sensitive parasite strains due to individual host-related drug interaction. The exact mechanism of "host-failure" with this kind of drug combinations is not yet known, but is not correlated with the serum levels of the original drugs. The ineffectiveness of sulfadoxine-pyrimethamine in treating malaria has

ETATS-UNIS D'AMERIQUE. — Deux cas sont rapportés afin de mettre en lumière certains points importants en rapport avec l'utilisation de l'association sulfadoxine-pyriméthamine en chimioprophylaxie du paludisme.

Malade N° 1 De retour au Canada après un long voyage dans des régions rurales du Pérou, de Bolivie et du Brésil, un géologue est pris de fièvre et de frissons récidivants. Un examen hématologique révèle une parasitémie à *P. vivax*. Un traitement médicamenteux à base de chloroquine et de primaquine fait rapidement disparaître les symptômes. Un examen hématologique pratiqué deux mois après le traitement donne un résultat négatif.

Le malade avait commencé à prendre l'association sulfadoxine-pyriméthamine deux semaines avant de partir pour l'Amérique du Sud et avait continué à prendre un comprimé par semaine pendant les six semaines suivant son retour au Brésil. Il a affirmé ne pas avoir sauté une seule prise.

Malade N° 2. Un autre géologue doit faire un séjour de deux mois dans le sud-ouest du Brésil. Une semaine avant de partir, il commence à prendre de la sulfadoxine-pyriméthamine (à raison d'un comprimé par semaine) et de la chloroquine à la dose de 500 mg par semaine. Il continue ensuite à prendre les deux médicaments une fois par semaine sans interruption. Une semaine avant son retour au Canada, il se met à avoir des accès de fièvre et de transpiration. L'examen d'échantillons de sang prélevés sur le malade révèle la présence de formes annulaires de *P. falciparum*, 1% des hématites étant infectées. L'administration de sulfate de quinine et de tétracycline fait disparaître la parasitémie et la fièvre en 48 heures.

NOTE DE LA REDACTION. La seule indication de l'association sulfadoxine-pyriméthamine est la prophylaxie ou le traitement du paludisme à *P. falciparum* chloroquino-résistant. D'ailleurs, le malade N° 1 a fait une infection à *P. vivax* malgré une chimioprophylaxie à la sulfadoxine-pyriméthamine. De fait, cette association médicamenteuse, bien qu'efficace dans le traitement ou la prophylaxie du paludisme à *falciparum* chloroquino-résistant, ne saurait constituer la seule solution pour la prophylaxie du paludisme, dû aux trois autres espèces de plasmodies humaines. Il y a lieu de penser que cette association ne constitue d'ailleurs pas le moyen le plus efficace pour le traitement ou la chimioprophylaxie des infections à *P. vivax*. Cela tient au fait que la résistance de *P. vivax* à la pyriméthamine est très répandue. D'un autre côté, l'efficacité de cette association vis-à-vis de *P. ovale* et de *P. malariae* n'a pas été suffisamment évaluée. La chloroquine reste le médicament de choix pour la prophylaxie du paludisme dans les régions où il y a transmission d'autres espèces que *P. falciparum* chloroquino-résistant. Dans ces conditions, il conviendrait que les voyageurs susceptibles d'être exposés à la fois à *P. falciparum* chloroquino-résistant et à d'autres espèces de plasmodies prennent de la sulfadoxine-pyriméthamine plus de la chloroquine à titre prophylactique.

L'infection contractée par le deuxième malade soulève le problème de la résistance vis-à-vis de la sulfadoxine-pyriméthamine. On peut en général soupçonner une pharmacorésistance du parasite lorsque la parasitémie se développe chez un malade soumis à une prophylaxie médicamenteuse ou qu'elle est rebelle au traitement médicamenteux. Cependant, il a été montré que les associations telles que la sulfadoxine-pyriméthamine ne permettaient pas, même dans le cas de certaines souches parasitaires sensibles, d'assurer le traitement suppressif ou curatif de l'infection en raison d'une interaction idiosyncrasique entre le médicament et l'organisme de l'hôte. Le mécanisme exact de cet «échec» dû à l'hôte n'est pas encore élucidé mais il est sans rapport

been reported to be highly prevalent along the Thai-Kampuchean border and treatment failure of this drug combination in Brazil is increasingly reported. Whether patient 2 was infected with a truly resistant strain of parasite or whether host failure occurred cannot be determined. This case history does, however, illustrate the fact that *P. falciparum* from widely dispersed geographic areas can be resistant to multiple drugs including sulfadoxine-pyrimethamine, and that a febrile illness experienced by a traveller may well be malaria, despite a history of appropriate prophylaxis.

The two cases discussed above were effectively treated following the failure of their prophylaxis regimens. The first patient was appropriately treated with primaquine in order to prevent a relapse of the *P. vivax* infection. Indeed, patients with documented *P. vivax* or *P. ovale* infection are candidates for primaquine therapy. However, it is not correct that prophylaxis with sulfadoxine-pyrimethamine is to be followed by a "regimen of primaquine", since the only demonstrated indication for using sulfadoxine-pyrimethamine prophylaxis is for elimination of infections with *P. falciparum*, a non-relapsing species of malaria. When primaquine is considered for terminal prophylaxis, an assessment of the intensity and duration of exposure to relapsing malaria should be made, as well as the potential risk of primaquine toxicity, especially when treating persons who may be deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD).

avec la concentration sérique des produits originaux. Il semble que l'inefficacité de l'association sulfadoxine-pyriméthamine dans le traitement du paludisme soit très répandue le long de la frontière thaï-lando-cambodgienne; par ailleurs, on signale de plus en plus de cas de paludisme rebelles à cette association médicamenteuse au Brésil. Il n'est pas possible de déterminer si le malade N° 2 avait été infecté par une souche de plasmodie effectivement résistante ou s'il s'agit d'un échec dû à l'hôte. Ce cas montre cependant que des souches de *P. falciparum* provenant de régions géographiques très disséminées peuvent résister à diverses associations médicamenteuses et notamment à la sulfadoxine-pyriméthamine et qu'un voyageur qui présente un état fébrile peut très bien être atteint de paludisme, même après une chimioprophylaxie correcte.

Les deux malades dont le cas vient d'être évoqué ont pu être efficacement traités à la suite de l'échec de la chimioprophylaxie. Le premier d'entre eux a été judicieusement traité par la primaquine afin d'éviter une rechute de l'infection à *P. vivax*. D'ailleurs, les malades porteurs d'une infection à *P. vivax* ou à *P. ovale* attestée sont justiciables d'un traitement à la primaquine. Toutefois, on aurait tort d'administrer systématiquement de la primaquine après une chimioprophylaxie à la sulfadoxine-pyriméthamine, puisque la seule indication avérée de la chimioprophylaxie à la sulfadoxine-pyriméthamine est l'élimination des infections à *P. falciparum*, lesquelles ne sont pas récidivantes. Si l'on envisage la primaquine pour une prophylaxie terminale, il conviendra d'évaluer l'intensité et la durée de l'exposition au paludisme à rechutes et de tenir compte de la toxicité potentielle de cette substance en particulier pour les sujets porteurs d'une carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD).