



Protocole MalaRia : étude multicentrique comparant l'atovaquone-proguanil (AP) et l'artemether- lumefantrine (AL) dans le paludisme d'importation

S. Houzé, Olivier Bouchaud, C. Estellat, M. Esposito-Farese,
I. Protocole malaria



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Nom/Prénom

Titre : Intitulé de l'intervention

 L'orateur ne souhaite pas répondre

 **Consultant ou membre d'un conseil scientifique**

Alfa Sigma, Biomérieux

OUI NON

 **Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents**

OUI NON

 **Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations**

GSK

OUI NON

 **Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique**

OUI NON

introduction

- **ACT : référence du TT anti-paludique depuis 15 ans**
 - 2 ACT en Europe/France
 - artémether-luméfantrine (Riamet/Coartem)
 - arténimol-pipéraquine (Eurartesim)
 - point faible théorique : allongement QTc (molécule associée)
- **4500 cas/an de paludisme d'importation en France**
 - mal connu → retards diagnostiques
- **paludisme d'importation**
 - très peu d'études comparatives
 - pas de comparaison atovaquone-proguanil (AP) et 1^{er} ACT disponible en France artémether-luméfantrine (AL)

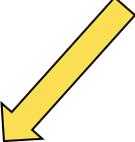
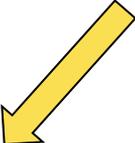
méthodes

- **essai contrôlé randomisé ouvert comparatif (PHRC)**
- **adultes avec accès palustre simple sans contre-indication à la voie orale / pas de grossesse**
- **critère principal : recours à une 2^{ème} ligne de traitement pour intolérance ou suspicion d'inefficacité ou aggravation clinique**
- **critères secondaires : clairance fièvre / parasitémie, succès thérapeutique, évaluation subjective d'efficacité par les patients et les investigateurs ; tolérance (digestive, cardiaque ++)**
- **données de suivi à J0, J3, J7, J28.**

résultats / profil inclus

- **24 centres**
- **486 patients éligibles → 317 randomisés**
→ **301 analysables (151 bras AP et 150 bras AL)**
- **profil J0 comparable dans les 2 bras**
 - âge médian : 41 ans [32 - 49], H/F = 2/1
 - 90% migrants africains
 - 92% infectés en Afrique sub-Saharienne
 - durées médianes de séjour : 4 [3-8] sem
 - délai retour/diagnostic : 8 [4,5-13] jours
 - parasitémie médiane : 18000/ μ L [4500 : 45000]
 - 57% traités en ambulatoire
 - observance

résultats / efficacité

- **critère principal : recours à 2^{ème} ligne → n = 12 (5%)**
 - 7 AP et 5 AL (p=0.56)
 - motifs
 - vomissements : 6 vs 1
 - aggravation : 2 vs 0
 - pas d'amélioration : 1 vs 2
- **clairance parasitaire plus lente pour AP vs AL** 
 - F et/ou GE + à J3 : 39 vs 11 % p < 0,0001
(OR = 5.20 ; IC 95% [2.64 : 10.21])
- **probabilité de parasitémie positive et fièvre à J3 plus élevée si AP** 
 - (OR = 7.01 ; IC 95% [0.87 : 320.5])
- **probabilité de parasitémie positive à J7 ou J28 plus élevée si AP** 
 - J7 : n = 8 vs 0 p = 0.0069 (OR = 17.6 ; IC 95% [1.00: 309.4])
 - J28 : n = 2 vs 0 (OR = 3.15 ; IC à 95% [0.13: 78.4])

résultats / efficacité

- **succès thérapeutique ITT:**
 - AP = 97 % (2 rechutes)
 - AL : 100%

- **évaluation subjective d'efficacité**
 - patients : pas de différence (J3, 7, 28)
 - médecins : en faveur d'AL à J3
(OR = 5.49 ; IC à 95% [1.49 : 30.38])

résultats / tolérance

- **troubles digestifs à J3 : 20% (AP) vs 5% (AL) ; p = 0, 0003**
(OR 4.95 ; IC95% : [1.96 : 12.45])
- **El graves**
 - 2 AP (**hépatite** à H24 / IDM à J24)
 - 1 AL (neutropénie)
- **pas de différence du QTc à J3 entre les 2 bras (médián)**
 - QTc médián (msec) [IQR]:
 - 395 [374 : 411.5] AP vs 400 [382.0 : 413.2] AL

conclusion

- **moins bonne efficacité clinique et parasitologique d'AP comparé à AL**
 - taux de clairance fièvre et parasitaire plus faible à J3 et J7
 - 2 rechutes parasitologiques avec AP
- **moins bonne tolérance d'AP comparé à AL**
 - plus de troubles digestifs
 - 1 EI grave potentiellement imputable (hépatite cytolytique)
- **pas de différence de tolérance ECG / cardiaque**

conclusion

- ACT artemether-lumefantrine (AL) meilleure option que atovaquone-proguanil (AP)
- recommandations 2017 SPILF :
 - 2 ACT en 1^{ère} ligne
 - AP rétrogradé en 2^{ème} ligne (si CI aux ACT)

Merci à tous les contributeurs

