

ANTIPALUDIQUES : **modes d'action, résistances,** **stratégies thérapeutiques**

Martin DANIS

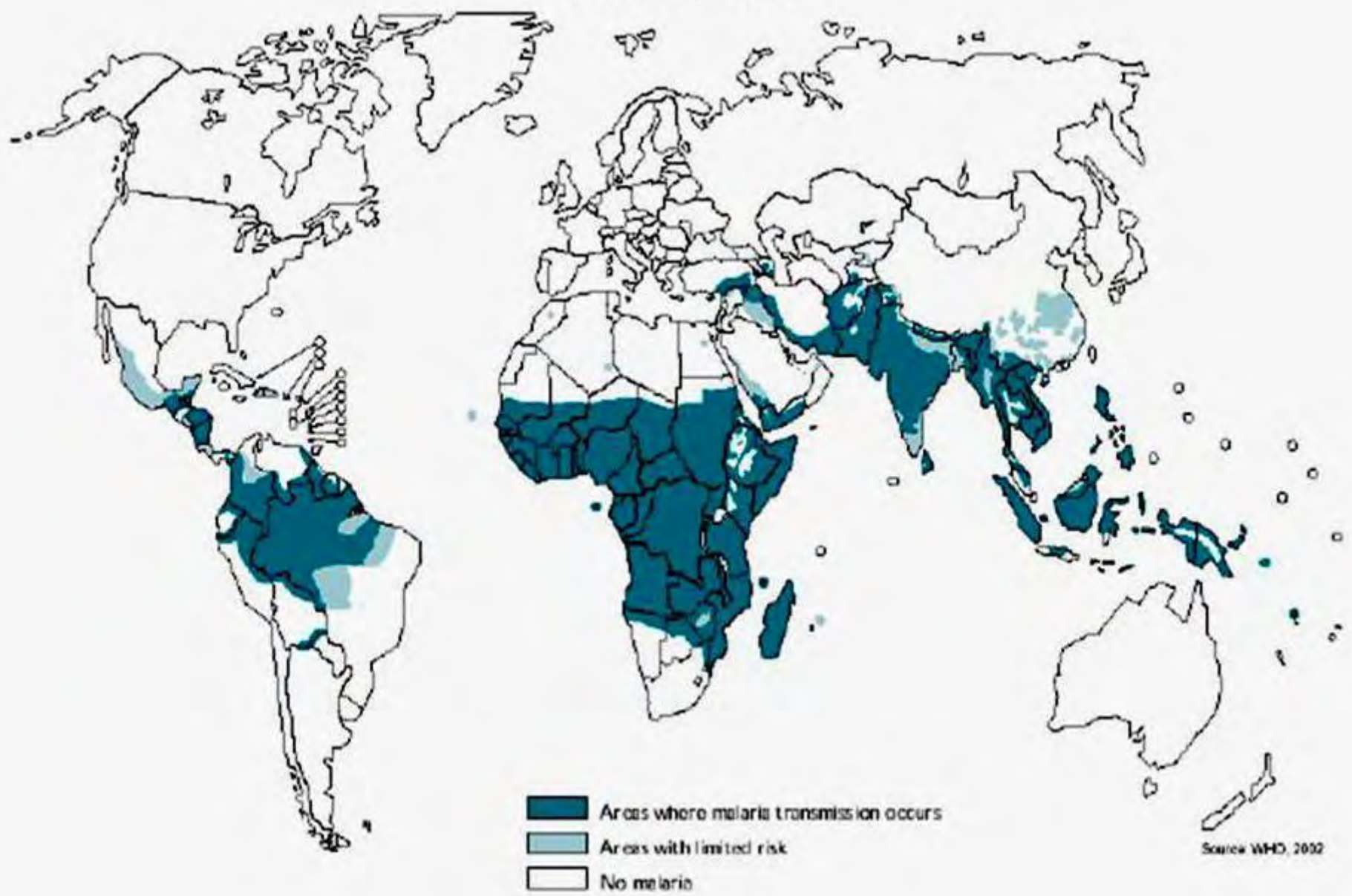
Parasitologie-Mycologie,

Département des Maladies Infectieuses, Parasitaires et Tropicales,
Unité INSERM 511, CHU Pitié-Salpêtrière, CNR du Paludisme
Université P. & M. Curie - Paris 6.

(Avec l'aide de documents du Pr J. Le Bras, Hôp. Bichat)

DESC de Pathologies Infectieuses et Tropicales, clinique et biologique

Malaria, 2002



Source: WHO, 2002

Source: World Health Organization, 2002

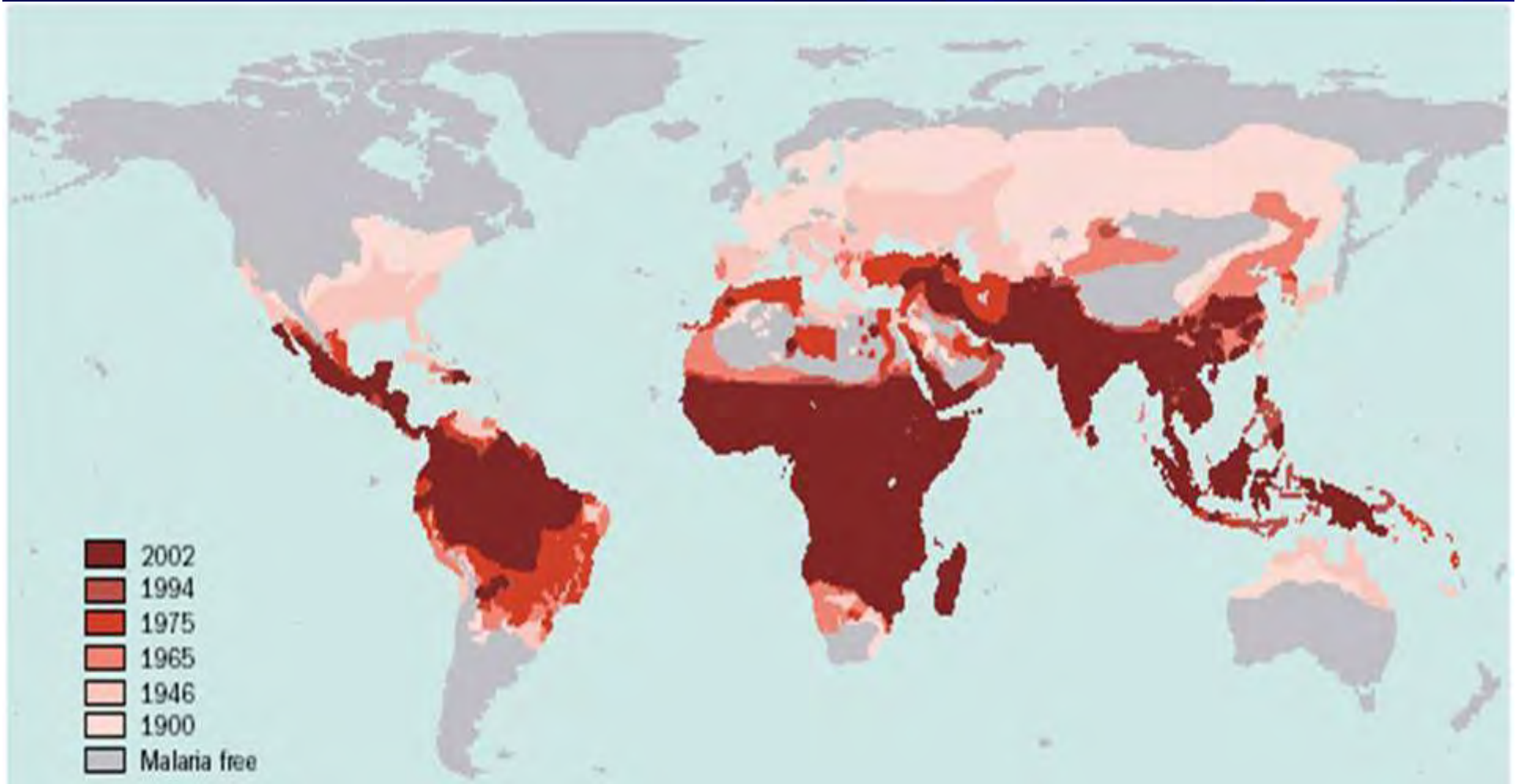
SITUATION DU PALUDISME DANS LE MONDE (OMS 1997-2004)

- **Population vivant en zone d 'endémie:**
2,3 milliards de personnes (41% de la population du monde)
- **Cas de paludisme maladie/an:** 300-500 millions (90% en Afrique tropicale)
- **Nombre de décès/an: 1,5 à 2,7 millions**
- **Evaluations controversée...**

Snow RW, 1999, Bull. OMS. Résultats: évaluation 1995 en Afrique

- \approx 1million décès (987 466) dus à *P. falciparum* dont \approx 770 000 enfants de moins de 5 ans
- 207,5 millions d 'accès palustres (+ 13 millions pendant les épidémies)
- 3000 cas de séquelles cérébrales irréversibles d 'accès pernicioeux
- 19 000 nouvelles infections à VIH par transfusion chez des enfants

Evolution de la répartition géographique du paludisme dans le monde de 1900 à nos jours



The global distribution of malaria since preintervention (~1900–2002). All-cause malaria distribution maps for the preintervention distribution (circa 1900) and for the years 1946, 1965, 1975, 1992, 1994, and 2002 were georeferenced using ERDAS Imagine 8.5 (Leica Geosystems GIS & Mapping, Atlanta, GA, USA). Maps were then digitised on screen with MapInfo Professional 7.0 (MapInfo Corp, NY, USA). Areas of high and low risk were merged throughout to establish all-cause malaria transmission limits. The only modification of original maps was infilling areas labelled as unknown in China in the 1975 map with the distribution recorded in 1965. Each map was then overlaid to create a single global distribution map of malaria risk which illustrates range changes through time. Note that the 1992 distribution is excluded from the figure for clarity because it was so similar to that of 1994.

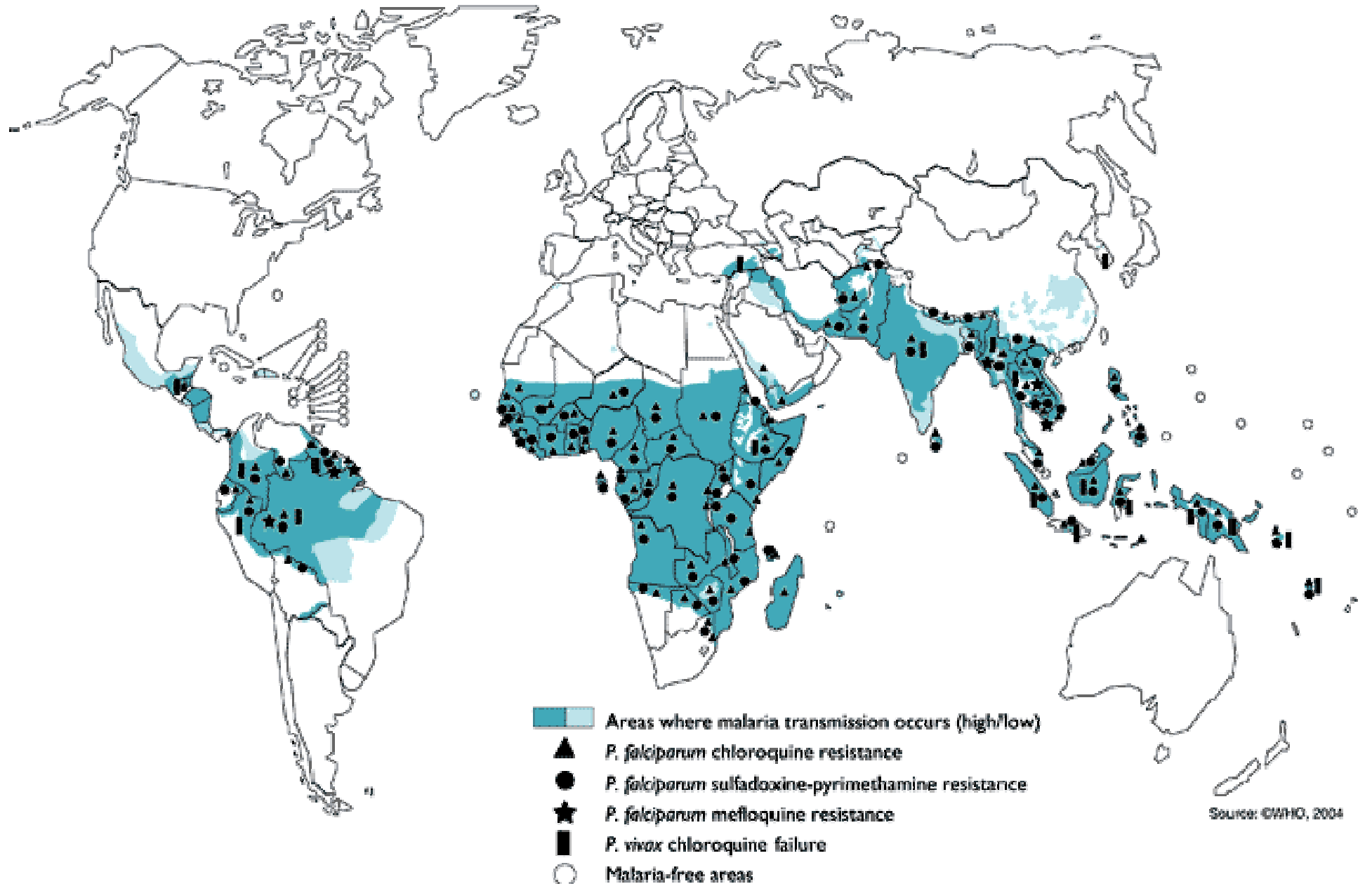
HAY SI, GUERRA CA, TATEM AJ, NOOR AM, SNOW RW. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:327-336.

Surfaces des pays proportionnelles à la prévalence de *P. falciparum*

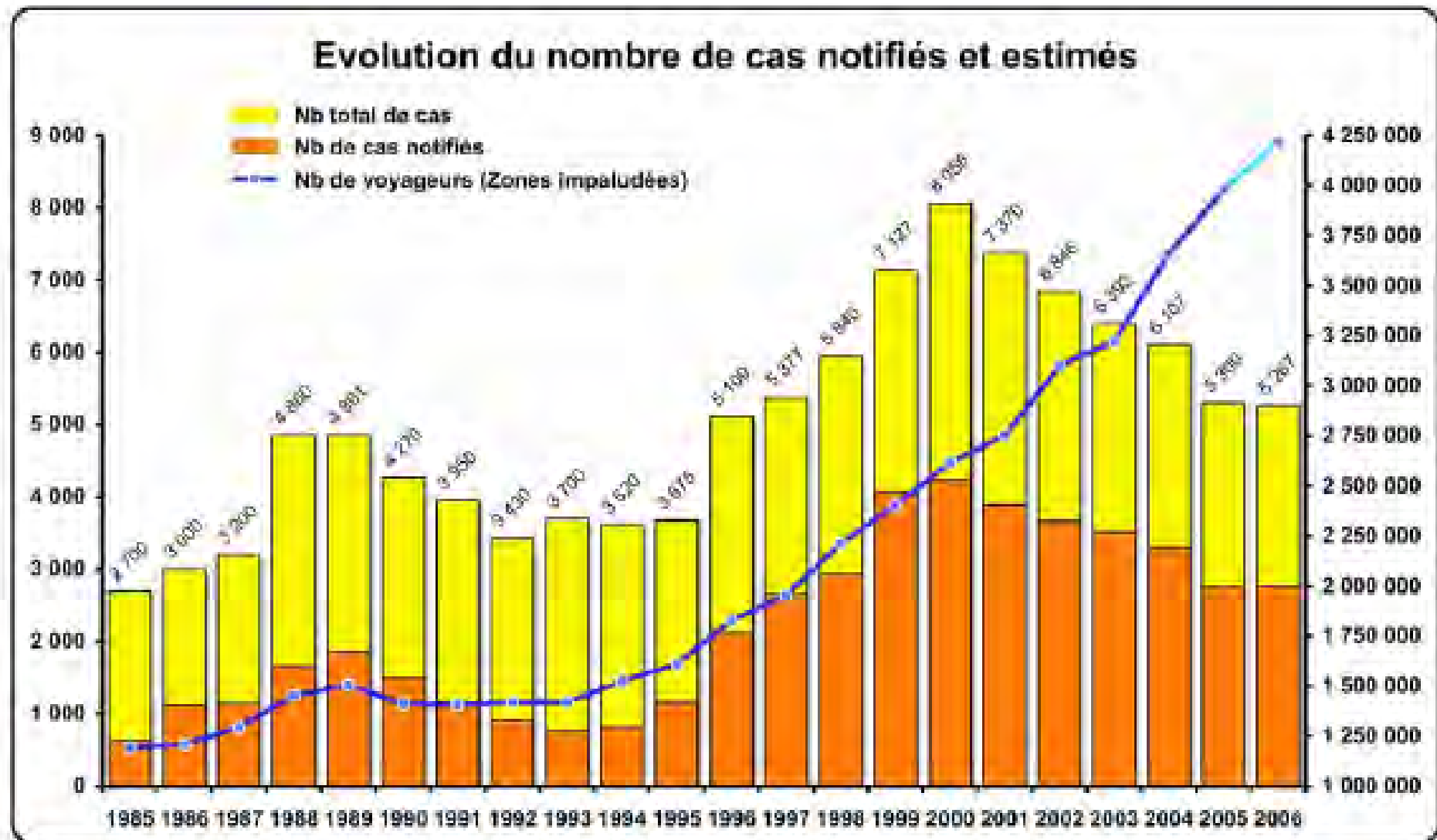


Figure 5. The national falciparum prevalence (NfP) cartogram for 2002. The NfP was calculated using the method outlined in table 4. These continuous area cartograms¹⁰ were generated using MAPresso (<http://www.mapresso.com>), a public domain Java applet. Ten iterations were used.

Malaria transmission areas and reported drug resistance, 2004



CNR : Paludisme d'importation en France métropolitaine 1985-2006



Chiffres de voyageurs 2006 : estimation provisoire

PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES (1)

- **I- SCHIZONTOCIDES ERYTHROCYTAIRES**

- 1) ANTIPALUDIQUES NATURELS:

- ALCALOÏDES DU QUINQUINA

Quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine

(Quinimax®, Quinoforme®, Surquina®, Quinine Lafran®, ...)

- DERIVES DU QINGHAO (armoise: *Artemisia annua*)

Qinghaosu ou artémisinine, artéméther, artésunate

(Paluther®, Arsumax®, *Riamet*®, ...)

PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES (2)

- **I- SCHIZONTOCIDES ERYTHROCYTAIRES**

- 2) ANTIPALUDIQUES DE SYNTHÈSE

- AMINO-4-QUINOLEINES

- Chloroquine** (Nivaquine®), Resochin®, Aralen®, Avlochlor®),

- Amodiaquine** (Flavoquine®, Camoquin®)

- Pipéraquline** (amino-4-quinol. doublée, *Artequin*®)

- AMINO-ALCOOLS (ou aryl-amino-alcools)

- Méfloquine** (Lariam®),

- Halofantrine** (Halfan®),

- Luméfantrine** (*Riamet*®, *Coartem*®)

PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES (3)

- **I- SCHIZONTOCIDES
ERYTHROCYTAIRES**

2) ANTIPALUDIQUES DE SYNTHÈSE

ANTI-FOLIQUES, ANTI-FOLINIQUES*

Sulfadoxine+pyriméthamine (Fansidar®)

Pyriméthamine (Daraprim®, Malocide®)

Proguanil → cycloguanil (Paludrine®)

Pyriméthamine+dapsone (Maloprim®)

Chlorproguanil+dapsone (Lapdap®)

PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES (4)

- **I- SCHIZONTOCIDES ERYTHROCYTAIRES**

- 3) AUTRES ANTIPALUDIQUES

- Atovaquone** (+ proguanil = *Malarone*®)

- Pyronaridine (acridine ??)

- 4) ANTIBIOTIQUES

- Doxycycline** (Doxypalu®, Granudoxy®, ...),
macrolides ?, fluoroquinolones ?

- **II- GAMETOCYTOCIDES (+FORMES HEPATIQUES)**

- AMINO-8-QUINOLEINE

- Primaquine (Primaquine®)

- Tafénoquine (? Etaquine™)

PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES

• Traitements curatifs

- Quinine
- Chloroquine (Nivaquine®)
- Amodiaquine (Flavoquine®)
- Méfloquine (Lariam®)
- Halofantrine (Halfan®)
- Sulfadoxine+pyriméthamine (Fansidar®)
- Cyclines (hors AMM)
- Atovaquone-proguanil (Malarone®)
- Artéméter-luméfantrine (Riamet®, Coartem®)
- Artésunate (Arsumax®), artéméter (Paluther®) (ATU)

• Traitements prophylactiques

- Chloroquine
- Proguanil (Paludrine®)
- Chloroquine+proguanil (Savarine®)
- Méfloquine
- Doxycycline (Doxypalu®)
- Atovaquone-proguanil
- Tafénoquine (à l'étude ?)

Outils de mesure de la chimiorésistance de *P. falciparum*

- Tests in vivo:

- Test de chimiorésistance parasitologique, OMS 1965: sur 28 j: S, R1 tardive, R1 précoce, R2, R3
- Test d'efficacité thérapeutique (clinique et parasitologique) OMS 1996, modifié 2001: 14 et 28 j.

- Tests in vitro:

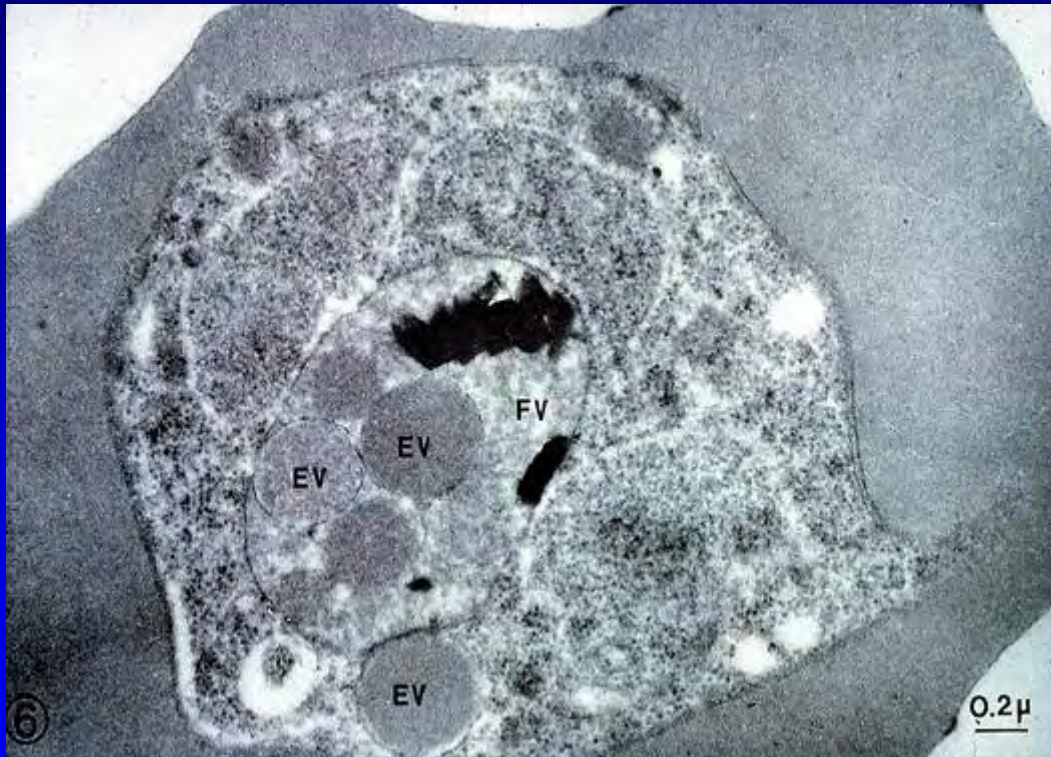
- Test phénotypique: culture du parasite en présence de concentration croissante de divers médicaments:

«antipaludogramme »

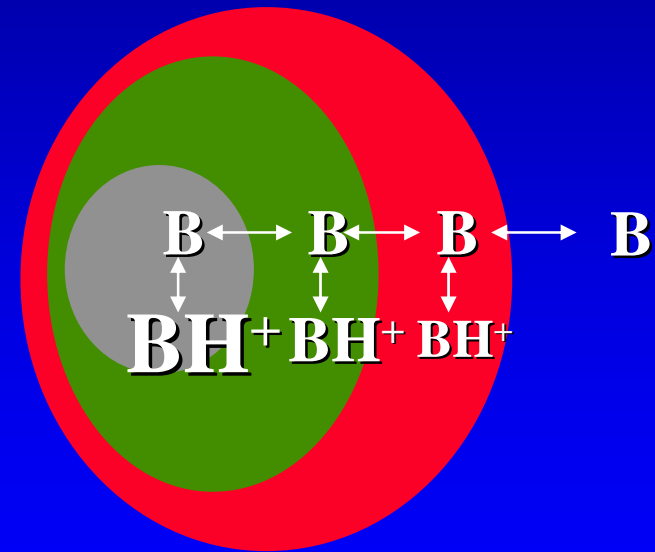
- Test génotypique: identification de mutations en cause dans la chimiorésistance (biologie moléculaire)

ANTIPALUDIQUES, mode d'action ?

Inhibition de la digestion de l'hémoglobine

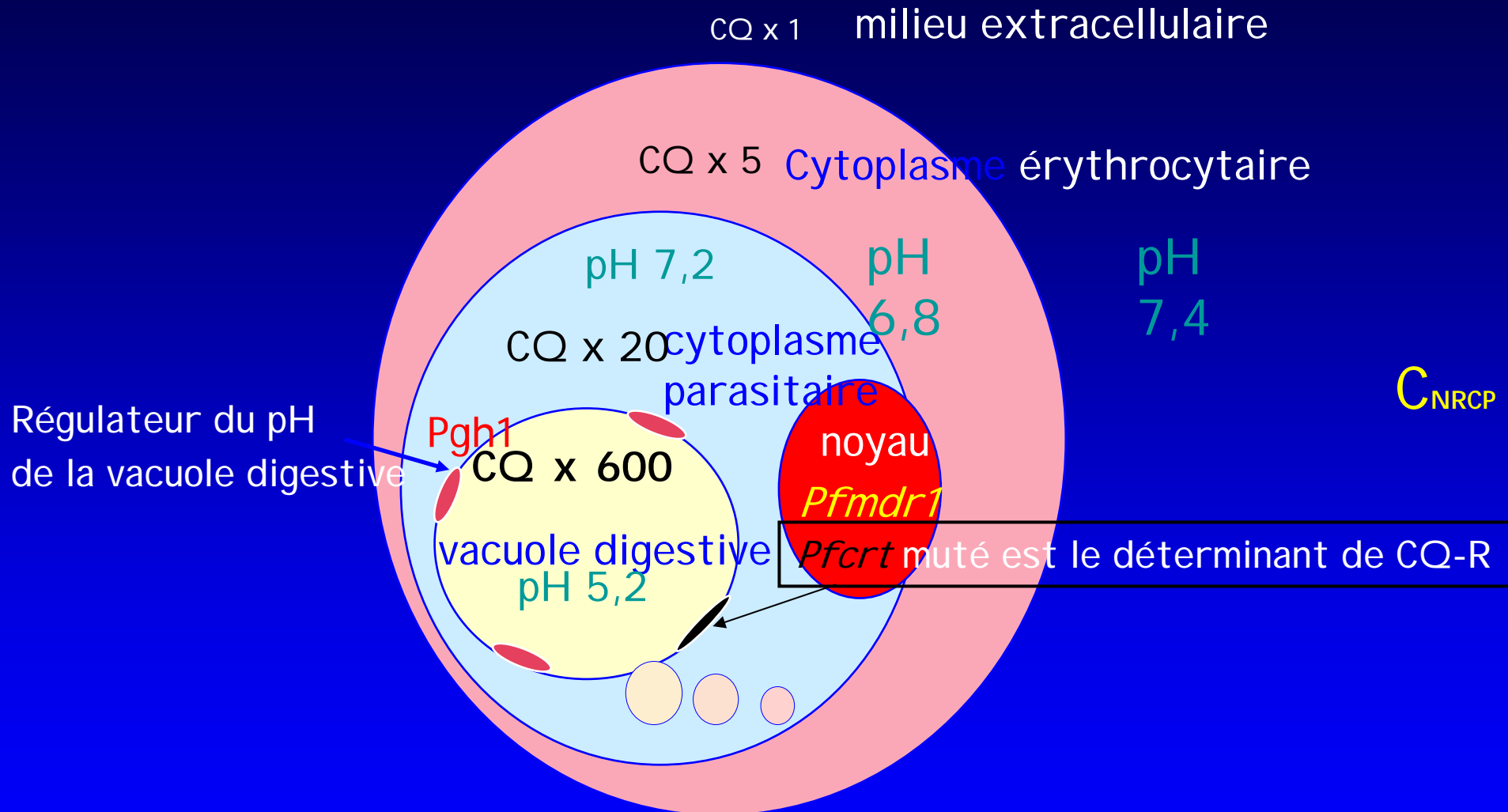


Chloroquine,
monodeséthyl amodiaquine



Diffusion et accumulation des bases
faibles dans l'hématie parasitée

Accumulation de la chloroquine



C_{NRCP}

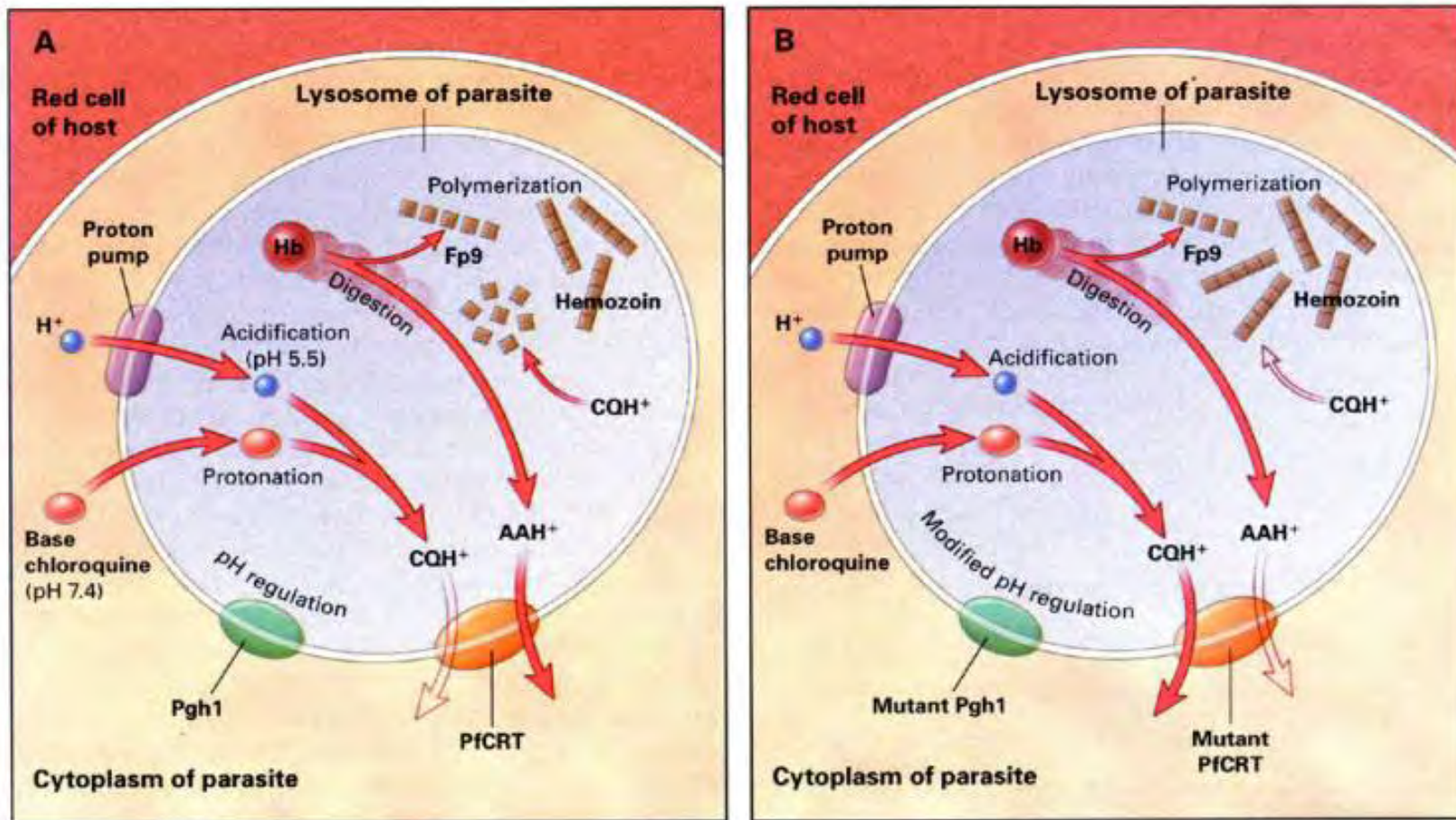
pfmdr1: AMPLIFICATION = \uparrow CQ-sensibilité, résistance à la MQ et à l'HF
 MUTATION 86 = \downarrow CQ-sensibilité ! n'est pas le déterminant de CQ-R

Mutations liées à la résistance aux amino-quinoléines et amino alcools

- Chloroquine: gène *pfcr1* mutation K76T
- Quinine, méfloquine ? *Pfmdr1* N86Y
- Autres mutations non identifiées ?

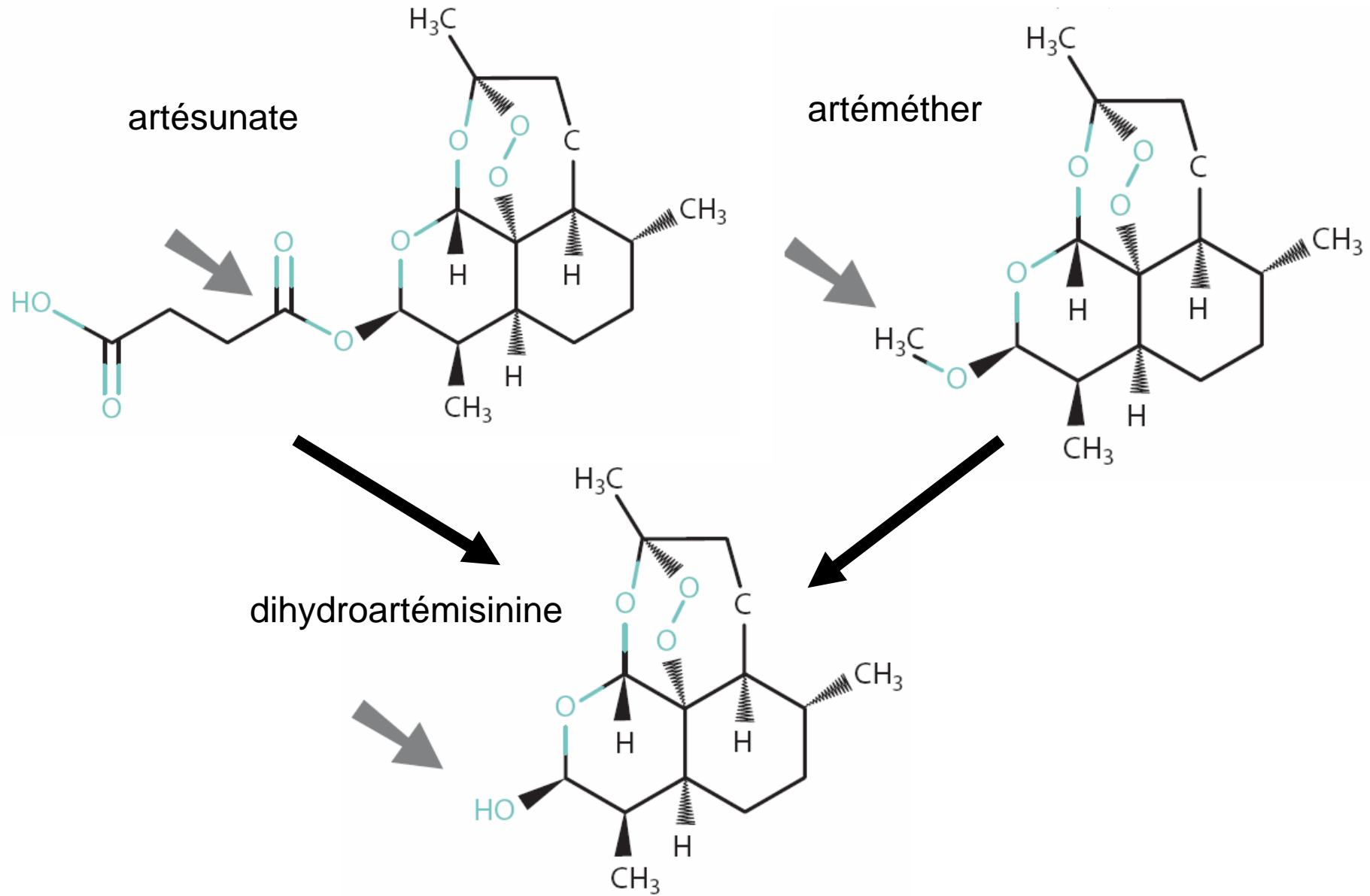
Principaux mécanismes de résistance à la chloroquine (A: souche sensible, B: souche résistante) DH Warhurst 2001

The New England Journal of Medicine



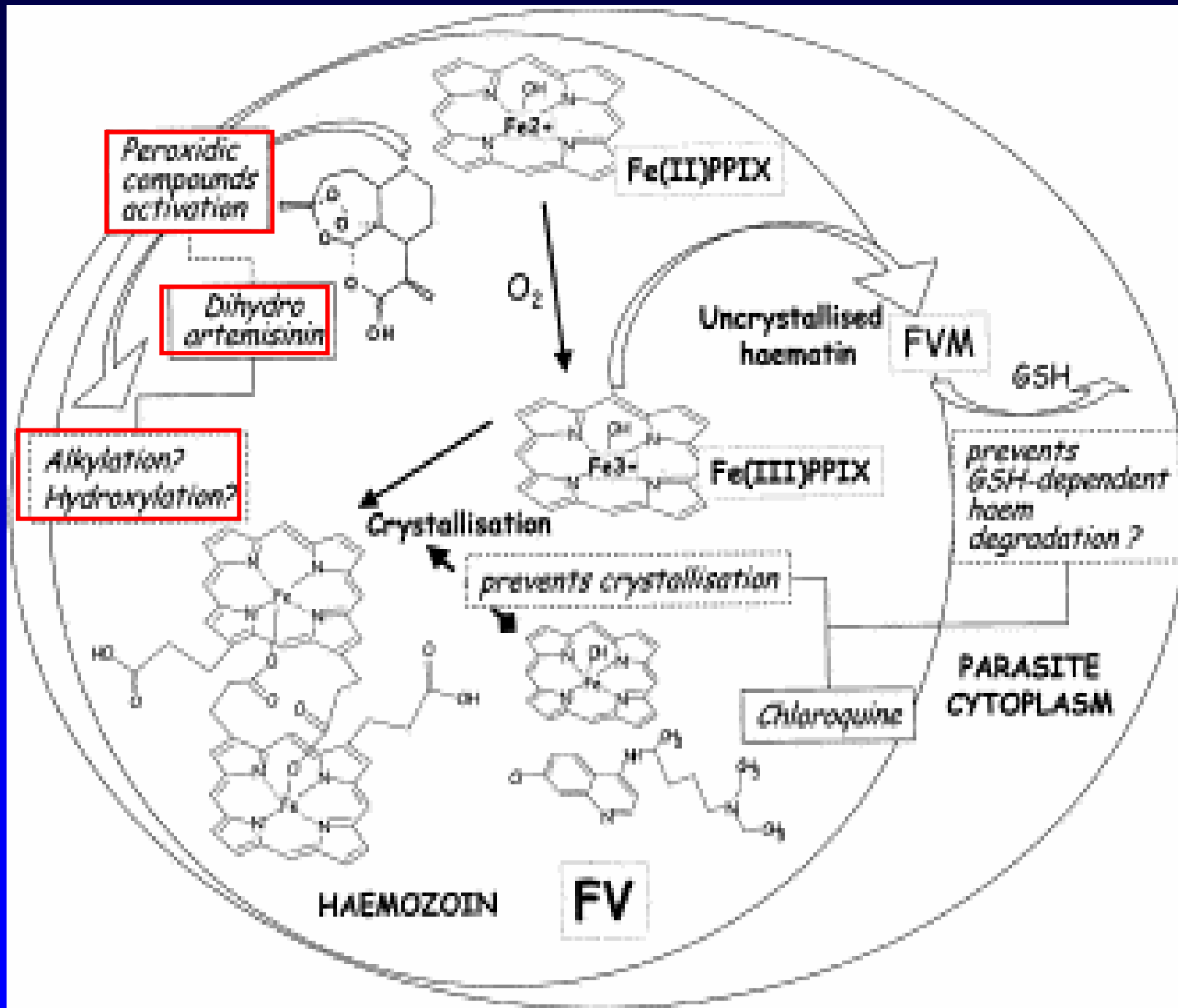
Dérivés de l'artémisinine, la dihydro-artémisinine métabolite actif

- Mode d'action ?
 - Alkylation des métabolites de l'hémoglobine, production de radicaux libres...
- Résistance ?
 - mutation sur *PfATPase6* ?



Sesquiterpène lactone peroxyde, dérivés de l'**artémisinine**,
 par héli synthèse d'extraits d'une plante : l'armoise *Artemisia annua*

ARTEMISININE mode d'action ?



Inhibiteurs de la synthèse des pyrimidines, de la synthèse des acides nucléiques et donc de l'ADN du parasite

- Inhibiteurs enzymatiques sur la même chaîne métabolique
 - Antifoliques: sulfamides: sulfadoxine, sulfalène, ...
sulfones: dapsonne (DDS)
Inhibe la déhydro ptéroate synthase (DHPS)
 - Antifoliniques: pyriméthamine,
proguanil, chlorproguanil
(le cycloguanil est le métabolite actif)
Inhibe la déhydro folate réductase (DHFR)

Résistance aux antifoliques

(pyriméthamine, cycloguanil, chlorcycloguanil)

- **Mutations modifiant la configuration de la DHFR :**
- Fréquente et majeur : **S108N**
- Autres, augmentant la résistance : **N51I, C59R**
- 4ème mutation, rare en Afrique: **I164M**
(en son absence le chlorcycloguanil reste efficace)

Atovaquone + proguanil (Malarone®)

mode d'action : cytochrome bc1 (ou b)

- Atovaquone :

inhibe le transport des électrons (modification du potentiel de membrane) au niveau du **cyt b** des **mitochondries** du parasites : ATP ↘

- Proguanil :

.antifolinique: le cycloguanil, métabolite actif, inhibe la DHFR,

.mais dans l'association, le proguanil lui-même amplifie l'activité de l'atovaquone en augmentant les différences de potentiel de membrane

Atovaquone

Résistances à l'atovaquone :

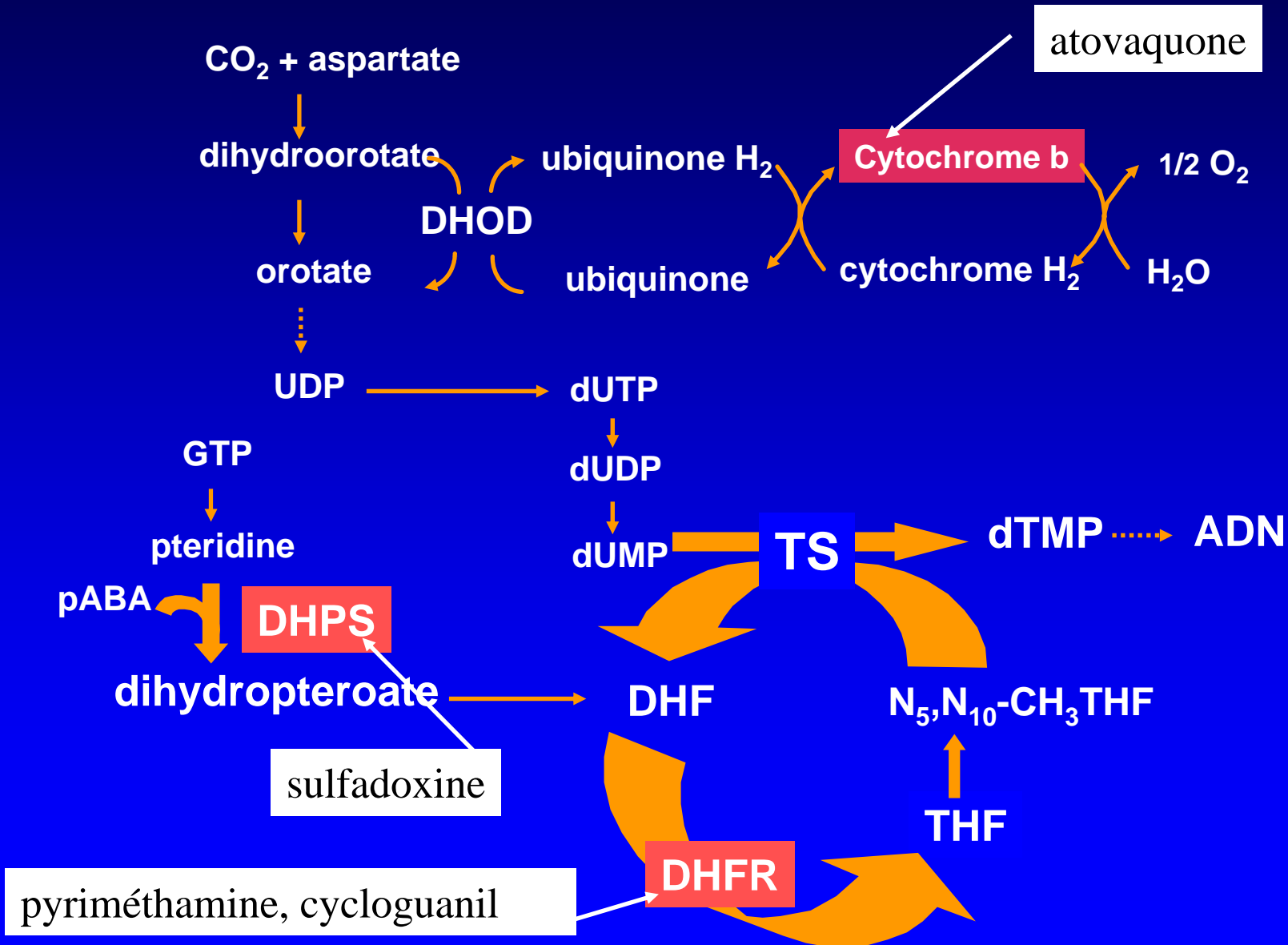
- Mutation sur le gène mitochondrial du cytochrome b : *cytb* Y268S
- Mais peu de polymorphisme : mutation naturellement rare dans les populations sauvages de *P. falciparum*

MUEHLEN M, SCHREIBER J, EHRHARDT S, et al.

Prevalence of mutations associated with resistance to atovaquone and to the antifolate effect of proguanil in *Plasmodium falciparum* isolates from northern Ghana. Trop Med Intern Health 2004; 9: 361-3.

- Une dizaine de cas d'échec de traitement curatif par l'atovaquone-proguanil (Malarone®) pour des accès à *P. falciparum* contractés en Afrique est rapportée depuis 2001: **chimiorésistance ou mauvaise absorption ?**
- dans la majorité des cas le gène du cytochrome b porte une mutation Y268S ou Y268N marqueur probable d'une résistance de la souche à l'atovaquone (?).
- 100 isolats du nord Ghana (enfants ayant un accès simple en 2002): **aucune mutation Y268**, mais nombreuses mutations sur la DHFR suggérant des résistances possibles au proguanil (pression SP)

Voies des Pyrimidines des *Plasmodium* humains



Genome sequence
of the human
malaria parasite
*Plasmodium
falciparum*.

MJ Gardner et al.
Nature 2002; 419:
498-511

Clone 3D7 séquencé
14 chromosomes,
23 mégabases,
≈ 5300 gènes

Représentation de
voies métaboliques
et transports
moléculaires
identifiés.

Cibles des
antipaludiques
connus (rose) ou
potentiels (gris) :
compliqué !

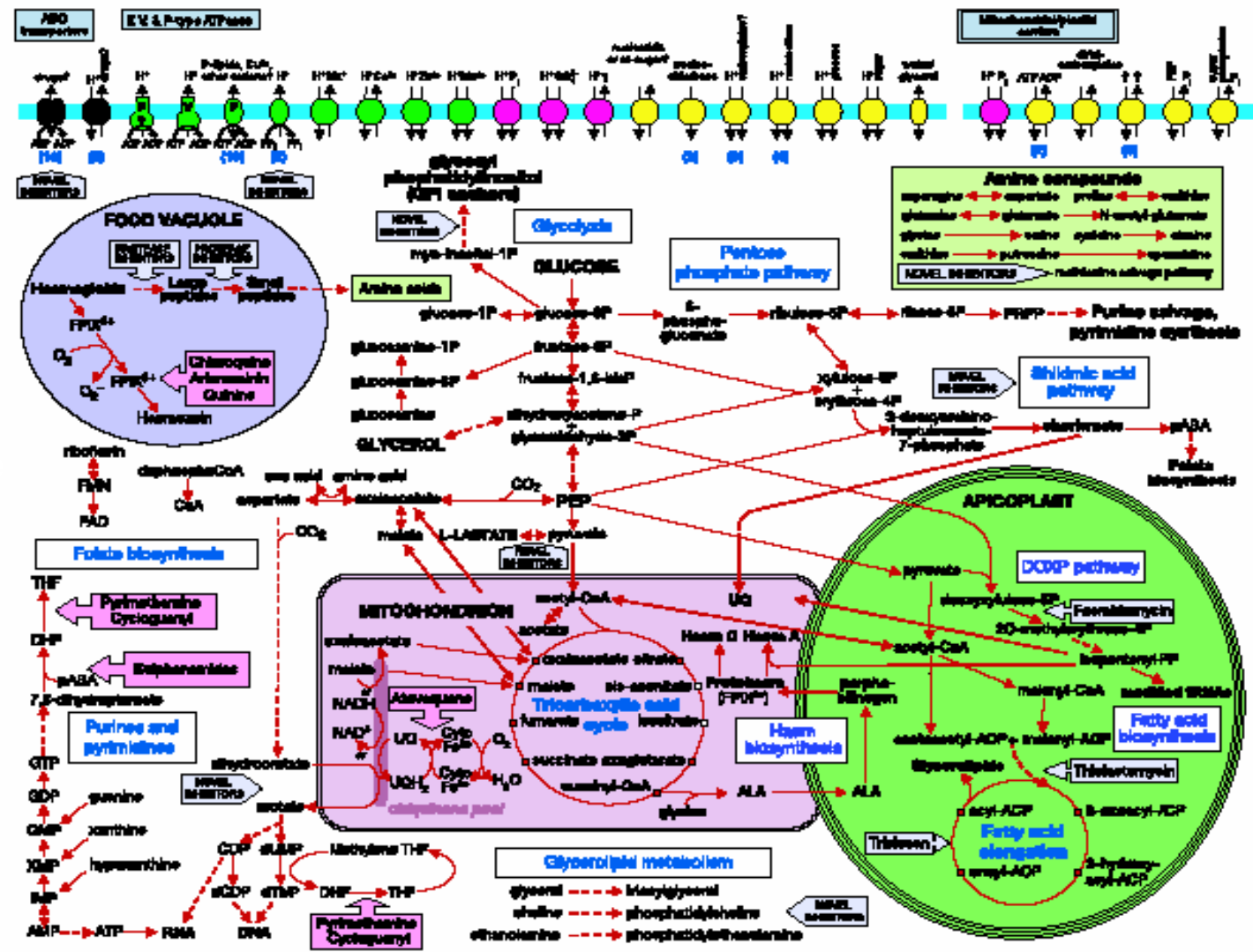


Figure 4 Overview of metabolism and transport in *P. falciparum*. Glucose and glycerol provide the major carbon sources for malaria parasites. Metabolic steps are indicated by arrows, with broken lines indicating multiple intervening steps not shown; dotted arrows indicate incomplete, unknown or questionable pathways. Known or potential organellar localization is shown for pathways associated with the food vacuole, mitochondrion and apicoplast. Small white squares indicate TCA (tricarboxylic acid) cycle metabolites that may be derived from outside the mitochondrion. Fuchsia block arrows indicate the steps inhibited by antimalarials; grey block arrows highlight potential drug targets. Transporters are grouped by substrate specificity: inorganic cations (green), inorganic anions

(magenta), organic nutrients (yellow), drug efflux and other (black). Arrows indicate direction of transport for substrates (and coupling ions, where appropriate). Numbers in parentheses indicate the presence of multiple transporter genes with similar substrate predictions. Membrane transporters of unknown or putative subcellular localization are shown in a generic membrane (blue bar). Abbreviations: ACP, acyl carrier protein; ALA, aminolevulinic acid; CoA, coenzyme A; DHF, dihydrofolate; DOXP, deoxyxylulose phosphate; FPIX²⁺ and FPIX³⁺, ferro- and ferritroporphyrin IX, respectively; pABA, para-aminobenzoic acid; PEP, phosphoenolpyruvate; P_i, phosphate; PP_i, pyrophosphate; PRPP, phosphoribosyl pyrophosphate; THF, tetrahydrofolate; UQ, ubiquinone.

Rapport de réduction parasitaire
in vivo
parasitémie initiale/parasitémie à 48h

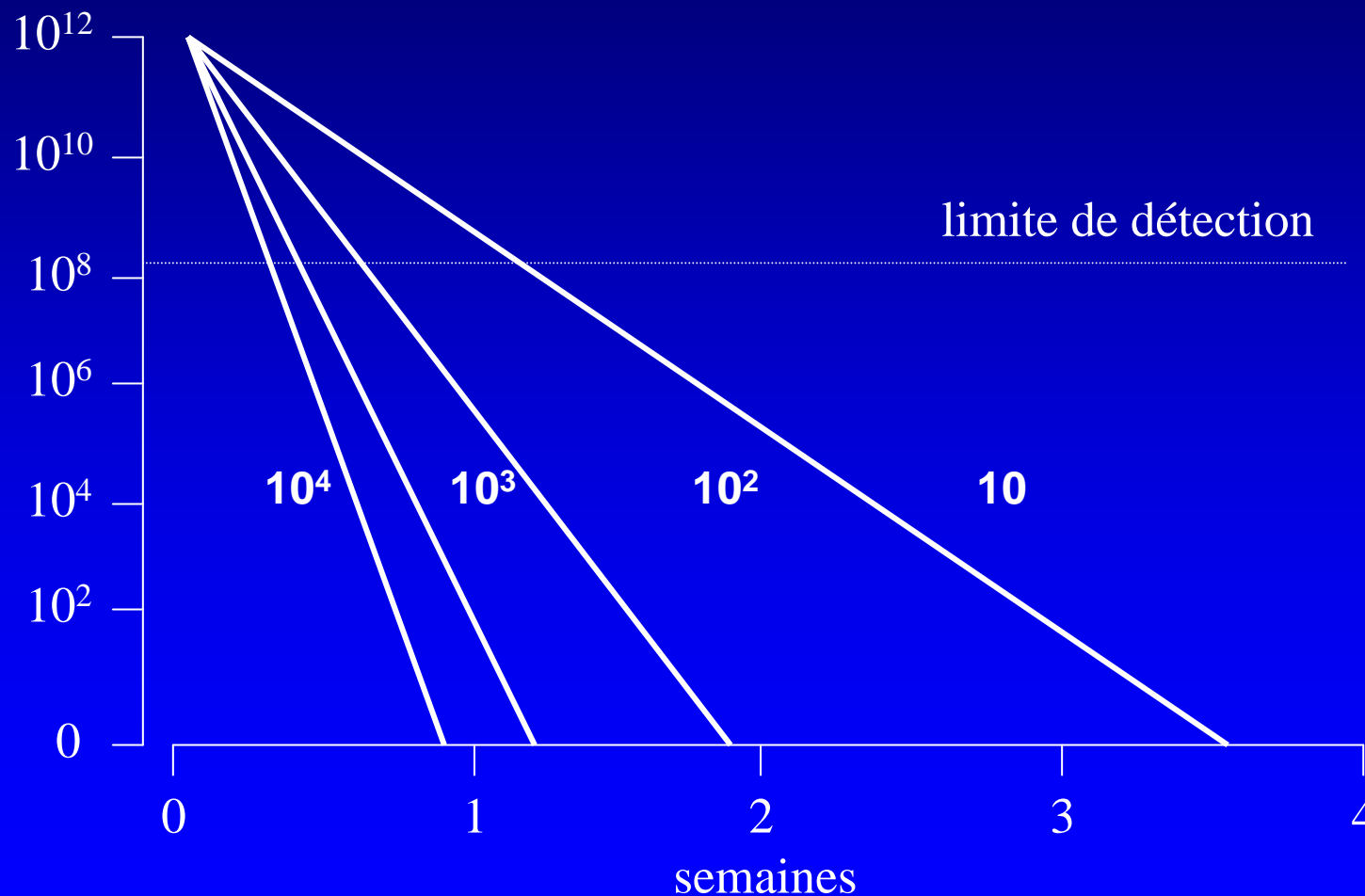
d'après N.J. White, AAC 1997; 41 : 1413-22

Artémisinines, artésunate, artéméther :	10^3-10^5
Amino-4-quinoléines, halofantrine :	10^2-10^4
Quinine, méfloquine, Sulfadox.-Pyriméth.:	$10-10^3$
Antibiotiques antipaludiques (cyclines):	5-10

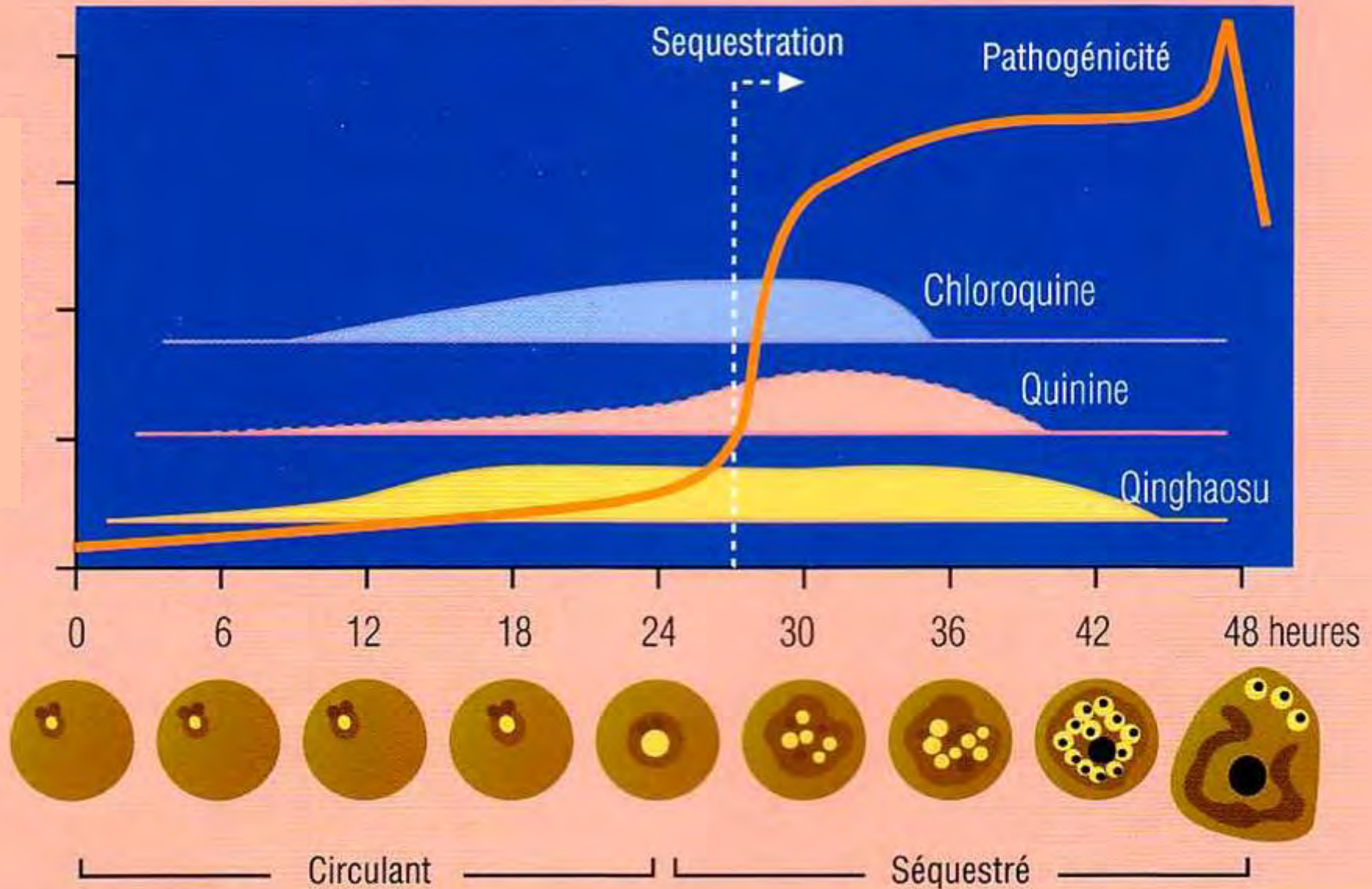
Clairance parasitaire selon différents antimalariques

F.Nosten, NJ White.
Med Mal Infect
1999 ; 29 suppl 3 : 307-15

charge parasitaire



Phases auxquelles 3 antipaludiques sont actifs en fonction du cycle érythrocytaire de *P. falciparum* (White NJ et al. 1989)

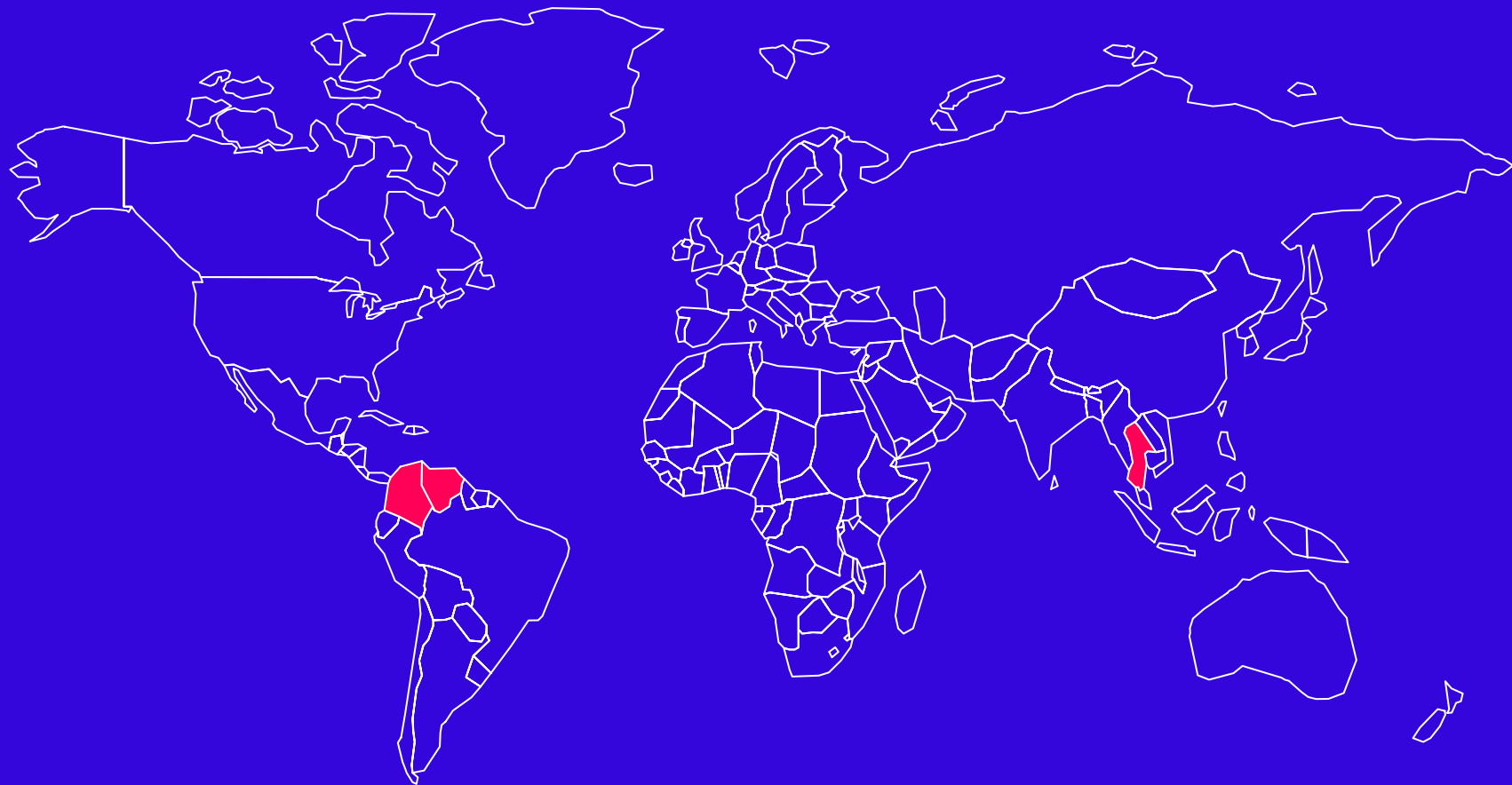


Epidémiologie des chimiorésistances aux antipaludiques et stratégies de prévention

**NOUVELLES BITHERAPIES DU PALUDISME
A *PLASMODIUM FALCIPARUM*,
NOUVELLES MOLÉCULES :
UNE RÉPONSE AUX CHIMIORÉSISTANCES**

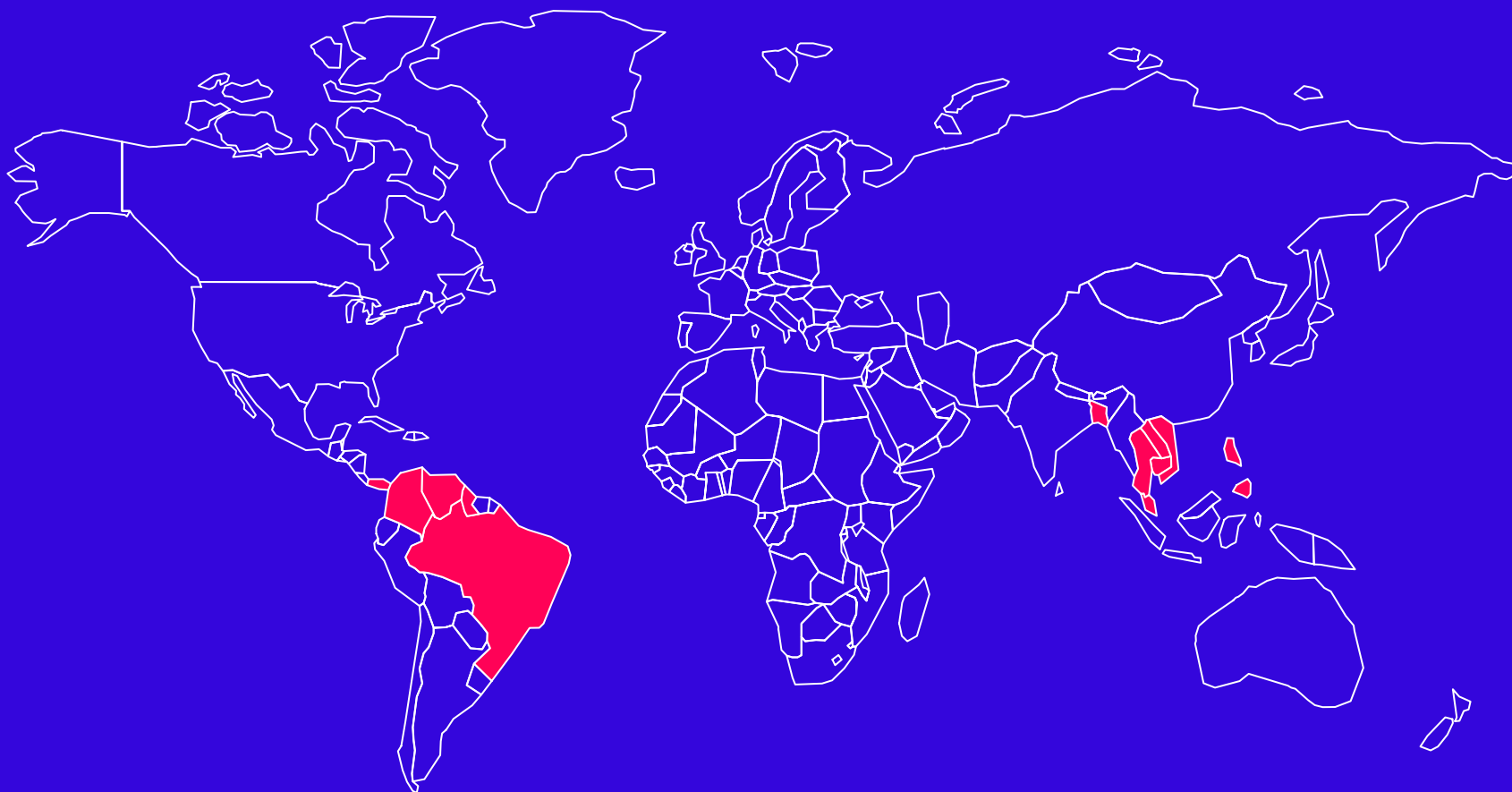


Chemoresistance to Chloroquine - 1960



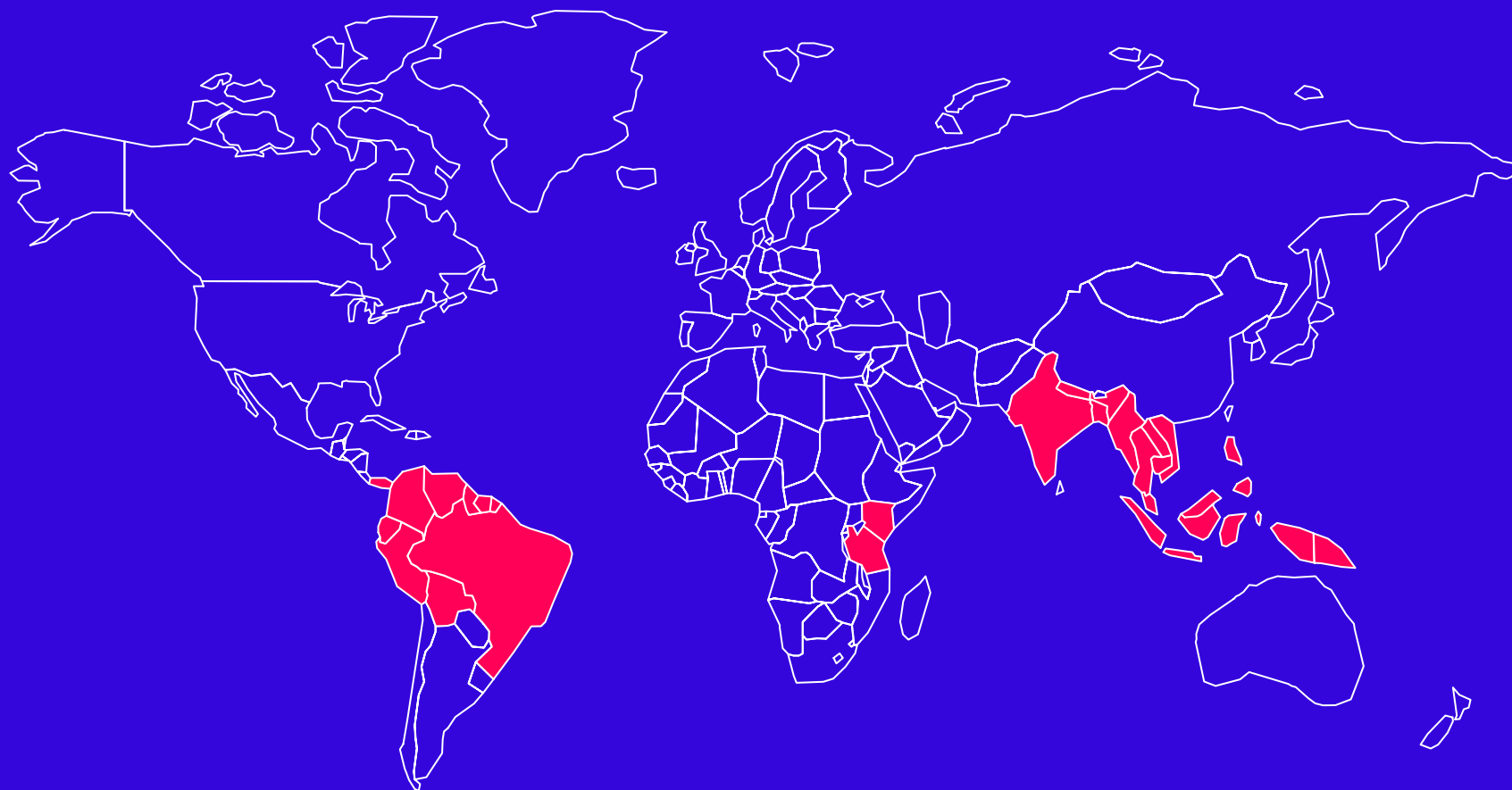


Chemoresistance to Chloroquine - 1970



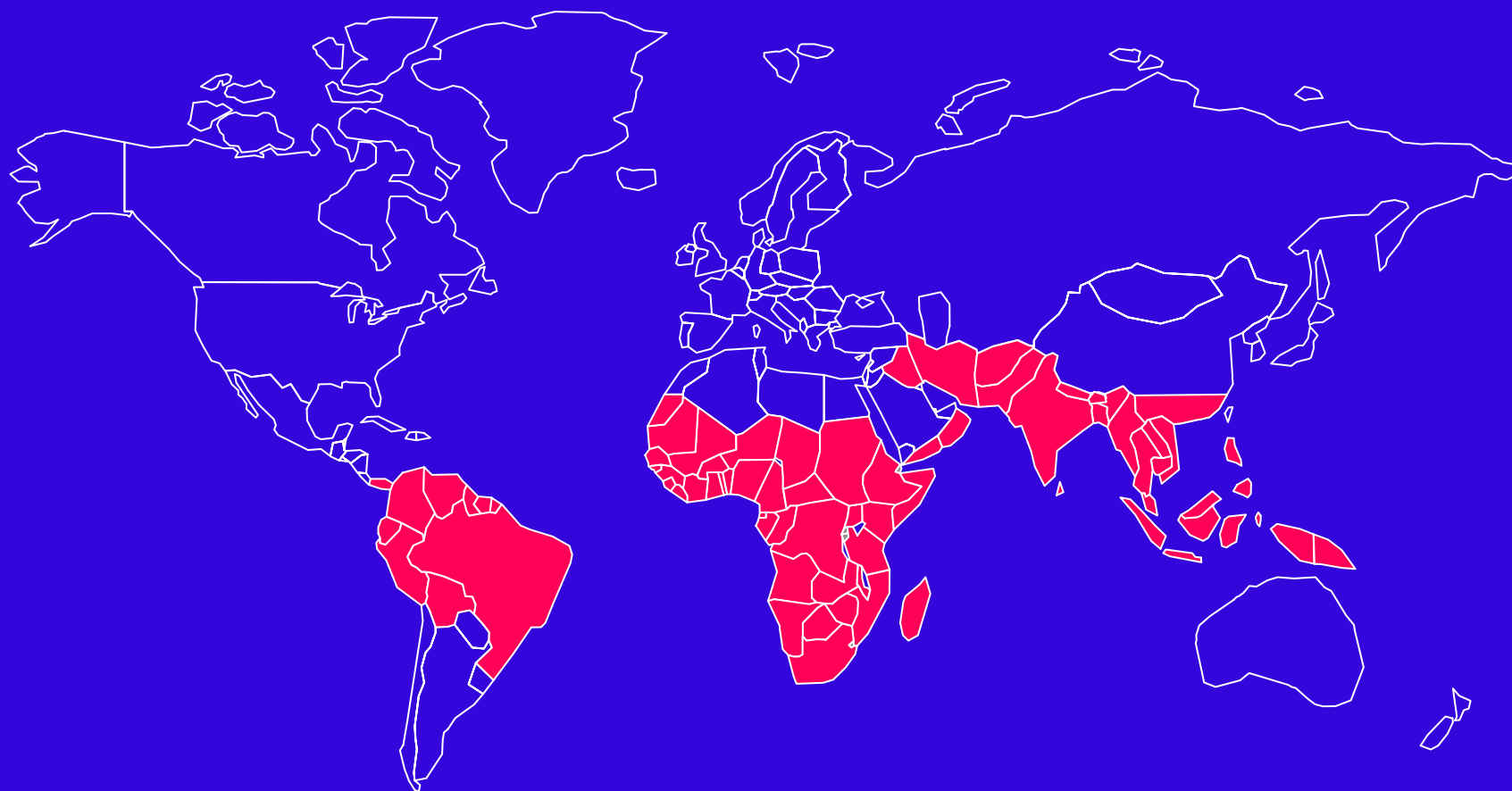


Chemoresistance to Chloroquine - 1980



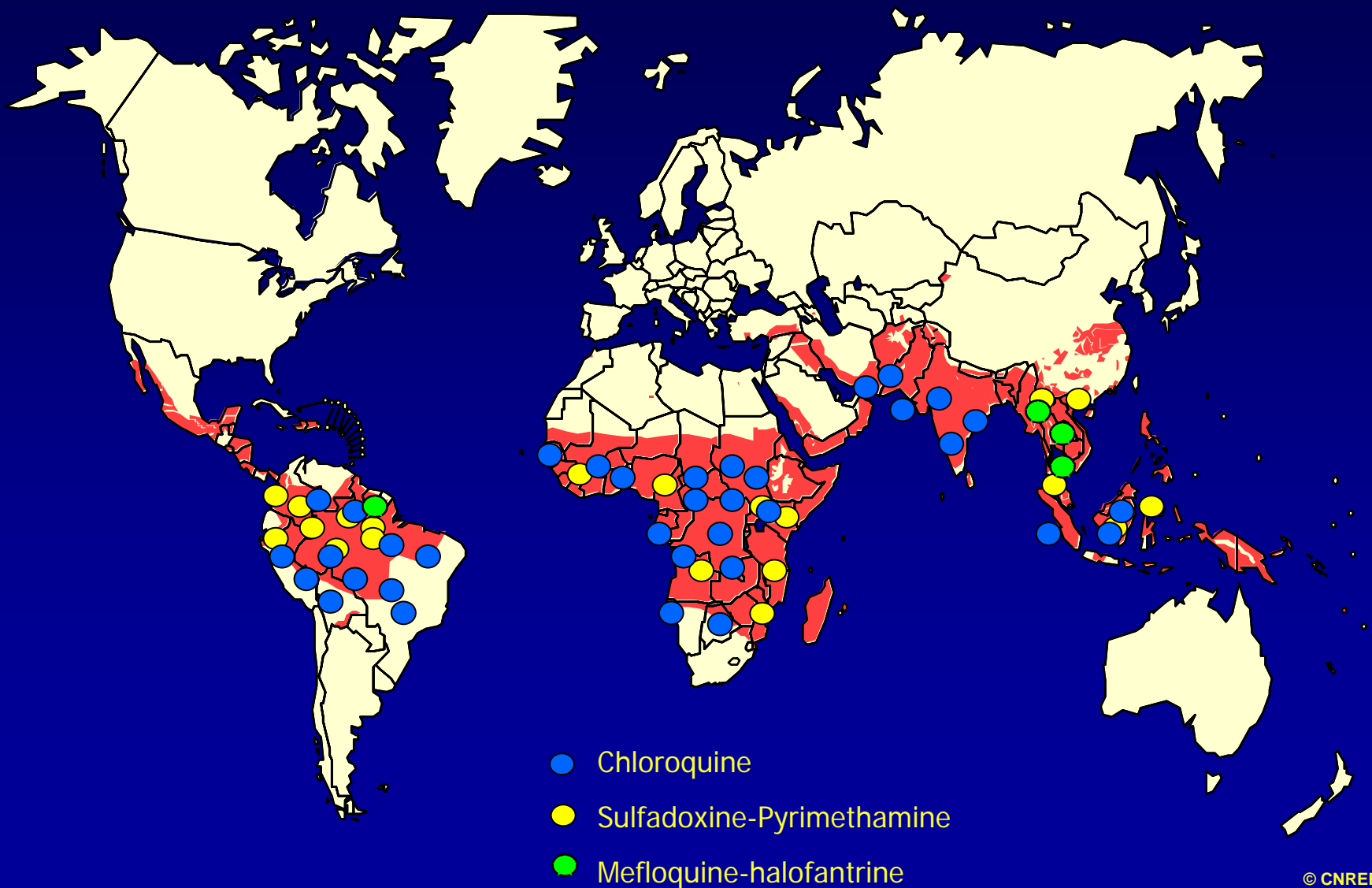


Chemoresistance to Chloroquine - 2000





Chemoresistance to antimalarial drugs : global distribution (*CDC data, 2002*)



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 9, 2006

VOL. 355 NO. 19

Return of Chloroquine Antimalarial Efficacy in Malawi

Miriam K. Laufer, M.D., Phillip C. Thesing, D.O., Nicole D. Eddington, M.S., Rhoda Masonga, Fraction K. Dzinjalama, Ph.D., Shannon L. Takala, Ph.D., Terrie E. Taylor, D.O., and Christopher V. Plowe, M.D., M.P.H.

ABSTRACT

BACKGROUND

In 1993, Malawi became the first country in Africa to replace chloroquine with the combination of sulfadoxine and pyrimethamine for the treatment of malaria. At that time, the clinical efficacy of chloroquine was less than 50%. The molecular marker of chloroquine-resistant *falciparum* malaria subsequently declined in prevalence and was undetectable by 2001, suggesting that chloroquine might once again be effective in Malawi.

From the University of Maryland School of Medicine, Baltimore (M.K.L., P.C.T., N.D.E., S.L.T., C.V.P.); the Blantyre Malaria Project, University of Malawi College of Medicine, Blantyre, Malawi (P.C.T., R.M., F.K.D., T.E.T.); and the College of Osteopathic Medicine, Michigan State University, East Lansing (T.E.T.). Address reprint requests to Dr. Plowe at the Center for Vaccines and Immunology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Md. (plowe@ummsi.um.edu).

12 ans après l'arrêt de l'utilisation de la chloroquine, 210 enfants en accès palustres simples inclus en 2005: randomisés chloroquine versus sulfadoxine-pyriméthamine (SP), contrôles jusqu'à J28.
Efficacité cumulée: **Chloroquine: 99% (IC 95%= 93-100); SP: 21% (IC95%= 13-30).**
199 recherches de la mutation de résistance T76= 0 détection.

FOCUS ON RESEARCH

Malaria — Time to Act

Nicholas J. White, D.Sc., M.D.

Related article, p. 1959

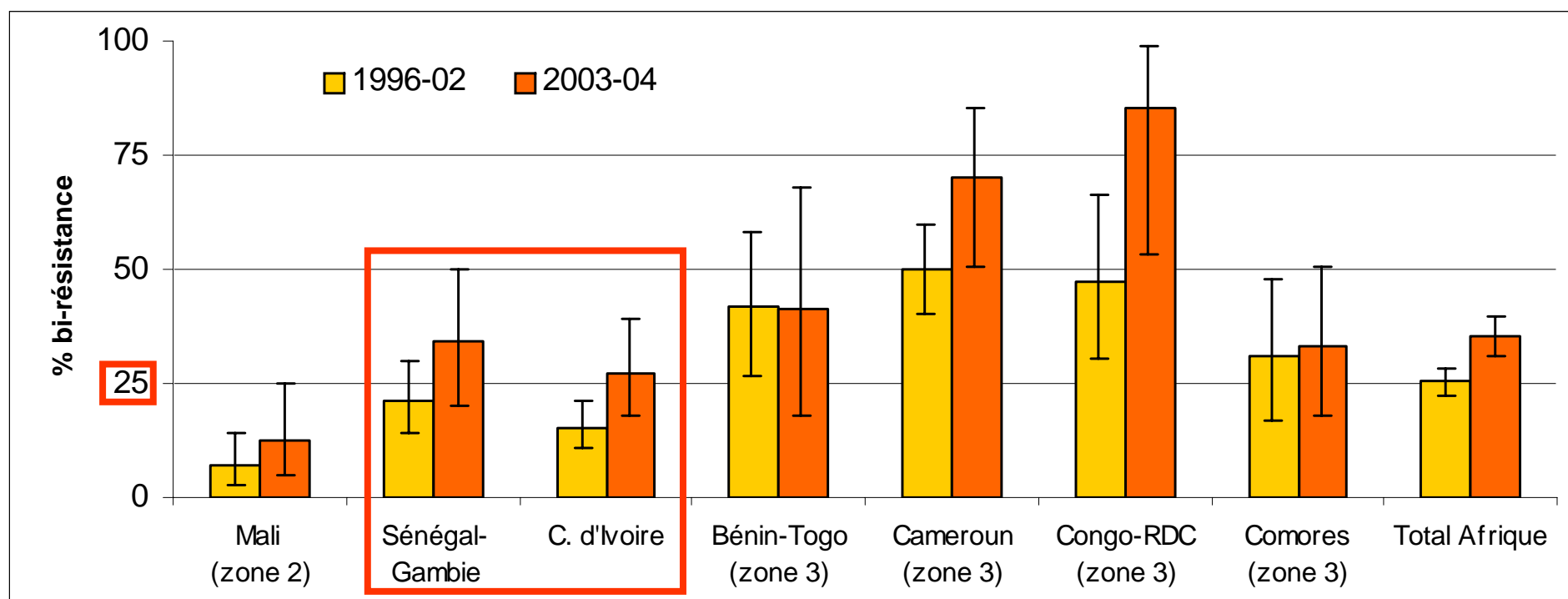
Malawi is surrounded by a sea of chloroquine resistance. If chloroquine were reintroduced alone, resistant parasites would probably return rapidly, imported in people from neighboring areas. But the restored susceptibility is still good news.

It is time to turn the tide on malaria. We can do it now, and it won't cost that much.

Dr. White is a professor in the Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand. (*+Oxford, UK*)

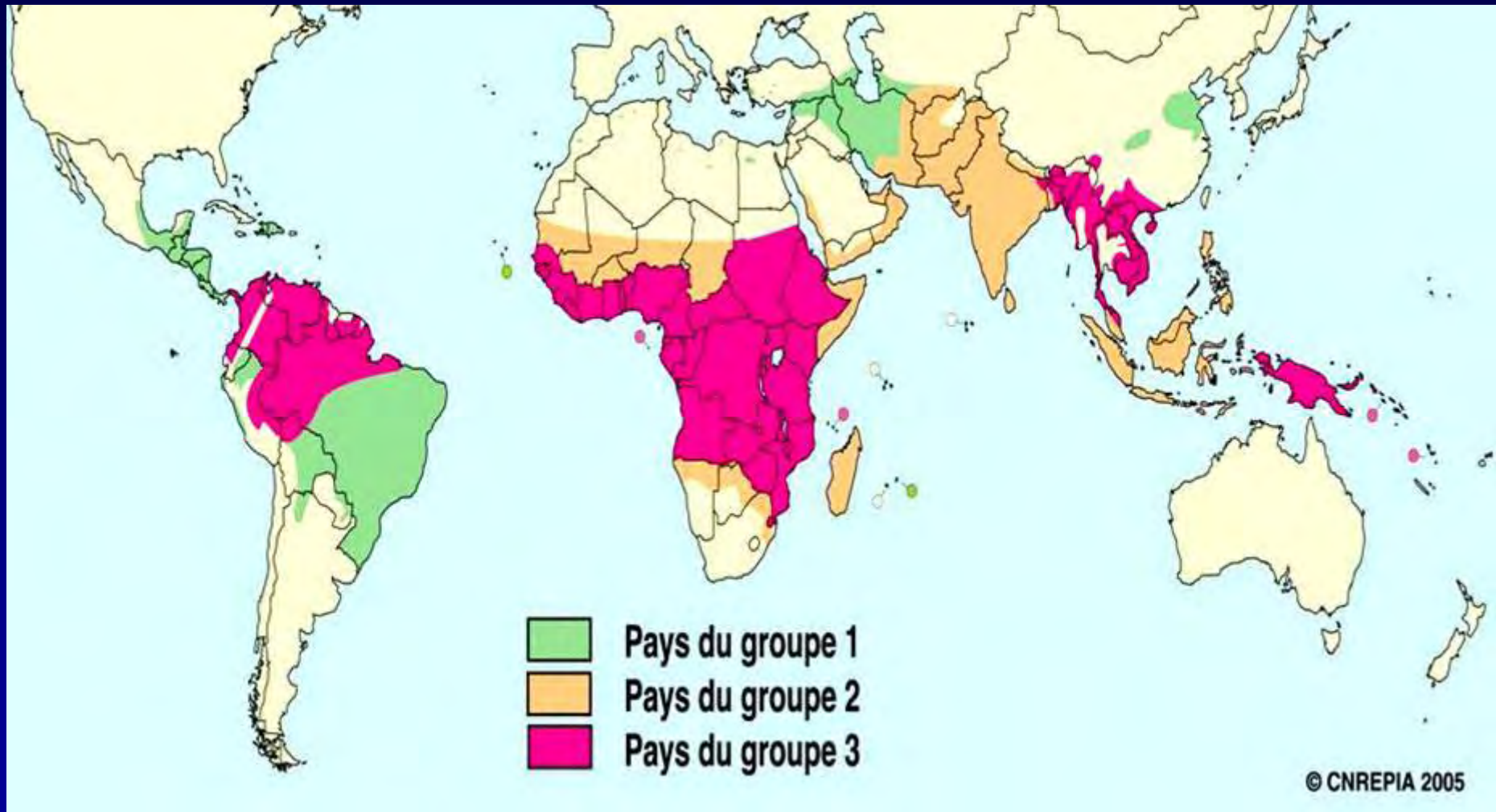
BIRESISTANCE

Fig. 3. Fréquence de la résistance à l'association chloroquine-proguanil* de 3050 isolats de *P. falciparum* importés d'Afrique en France selon le pays et les années de contamination. (Le Bras J et al. CNRCP, mars 2005)



*cette résistance est définie par 2 critères : CI_{50} chloroquine *in vitro* >100 nM + présence de la mutation DHFR 108N (intervalles de confiance 95% du test de Fisher-Snedecor) ; seuls les isolats sans traitement antérieur sont considérés ; l'analyse univariée ne met pas en évidence de différence entre le pays de naissance, le sexe, le pays de contamination et le délai de consultation des patients des 2 périodes considérées.

Répartition des groupes de chimiosensibilité du paludisme à *Plasmodium falciparum* (2006)



Passage de 7 pays côtiers d'Afrique de l'ouest en groupe 3: Sénégal, Gambie, Guinée Bissau, Guinée, Sierra Leone, Liberia, Côte d'Ivoire.
(BEH du 5 avril 2005; BEH du 13 juin 2006, n°23-24)



Efficacy of chloroquine–proguanil malaria prophylaxis in a non-immune population in Bangui, Central African Republic: a case–control study

M.D. Matsika-Claquin^{a,*}, D. Ménard^b, A.L. Fontanet^c,
A. Ngwhotue^d, J. Sarda^d, A. Talarmin^b

Etude cas-témoins chez des expatriés de plus de 3 mois en Centre Afrique: de mai 2002 à novembre 2003 : **cas = 48** accès palustres prouvés et **96 témoins** appariés sur le mode de vie, l'âge, la longueur du séjour à Bangui,...

Results:

The OR of the chloroquine plus proguanil chemoprophylaxis regimen (OR = 0.045, 95% CI 0.008–0.26, P = 0.001) corresponds to an **efficacy of 95.5%** (95% CI 74.0–99.2%) of the combined drug in preventing malaria (multivariate analysis).

Stratégies de limitation de l'extension des chimiorésistances:

- Diminuer la sélection des mutants résistants
- Comment ?
 - Limiter la pression médicamenteuse: en zone de transmission intense ne traiter que les paludismes malades
 - Éviter les monothérapies
 - Empêcher les traitements à dose insuffisante ou incomplets
 - Éviter la persistance de concentration sanguine sub-inhibitrice

Promouvoir des bithérapies antipaludiques

OBJECTIF:

- 2 molécules à mode d'action différent (synergie ?)
- Rapidement efficace sur *P. falciparum*
- Demi-vies d'élimination sanguine complémentaires ou coordonnées
- Bien tolérée
- Administrable en cure brève (1 à 3 jours)
- Coût modéré

bithérapies antipaludiques: pourquoi ?

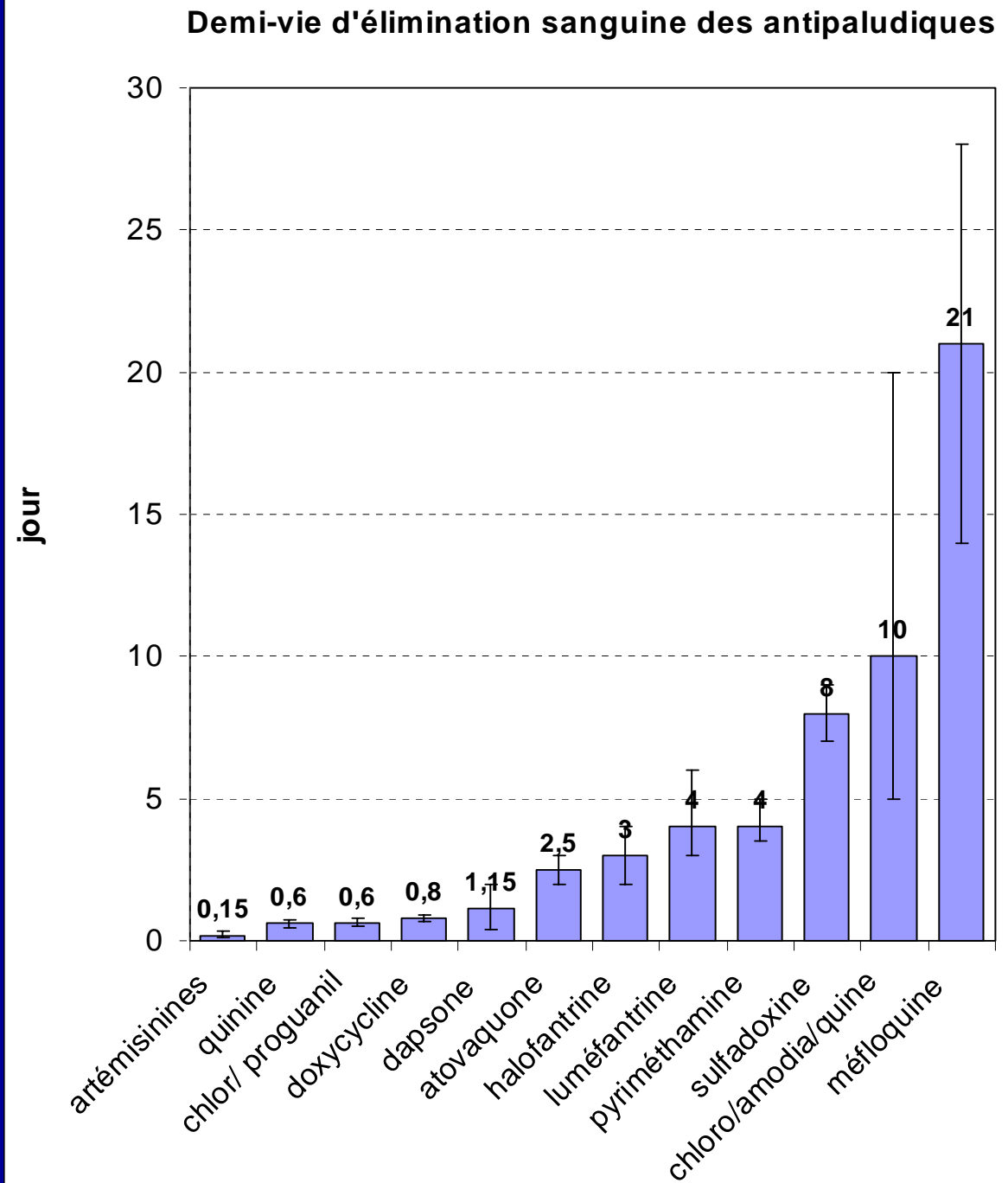
Médicaments à mode d'action différent :

- Fréquence des mutants résistants au médicament **A** dans la population de parasites circulants
= 2% → 0,02
- Fréquence des mutants résistants au médicament **B** dans la population de parasites circulants
= 1% → 0,01
- Risque de sélectionner un mutant bi-résistant en utilisant une bithérapie: $0,02 \times 0,01 = 0,0002$
→ 2 pour 10.000 !

Pourquoi un dérivé de l'artémisinine dans une combinaison (ACT) ?

- Mode d'action nouveau, non apparenté à celui des quinoléines ou des antifoliques (pas de résistance croisée)
- Rapidité et intensité de l'activité anti parasitaire, dès le stade trophozoïte: clairance parasitaire rapide
- Inhibe partiellement l'apparition des gamétocytes: diminution de l'endémie à *P. falciparum*
- Pas de résistance de *P. falciparum* cliniquement identifiée à ce jour
- Demi-vie d'élimination courte: avantage / inconvénient
- Bonne tolérance (sauf pendant la grossesse ?)

**Pharmacocinétiques :
coordonnées ou
complémentaires ?**



Nouveaux antipaludiques associés

(successeurs de pyriméthamine-sulfadoxine, Fansidar®)

- **Associations fixes** (composants dans un seul comprimé) :
 - atovaquone-proguanil (Malarone®) trop cher !
 - **artéméter**-luméfantrine (Riamet®, Coartem®)
 - chlorproguanil-dapsone (Lapdap®) ± **artésunate** ?
 - **dihydroartémisinine**-pipéraquline (Artekin™)
 - **artésunate** + amodiaquine (CoArsucam® ou ASAQ™)
- **Associations libres** (composants dans 2 comprimés, co-blister) :
 - **artésunate** + méfloquine (Mepha → Artequin®)
 - **artésunate** + sulfadoxine-pyriméthamine (Sanofi → Arsudar™)
 - **artésunate** + pyronaridine (OMS → Firme Coréenne)
 - **artésunate** + atovaquone-proguanil

Atovaquone-Proguanil (A-P) Malarone®

cp. adulte A=250mg + P=100mg, cp. enfant ¼

- Atovaquone: hydroxynaphtoquinone: inhibe la synthèse d'ATP (cytochrome bc) Biodisponibilité médiocre (20-23%), $t_{1/2} = 50-70h$
Activité schizonticide lente: TDP= 60-70h.
Utilisé seul: sélection rapide de résistances
- Proguanil: inhibiteur de la DHFR, cycloguanil métabolite actif, $t_{1/2} = 19h$, Activité schizonticide lente.
- Association **synergique** minimisant l'émergence des résistances: le proguanil lui-même amplifie l'activité de l'atovaquone.
- Posologie adulte: 4 cp/jour en 1 prise X 3 jours (+repas), risque de vomissements
- Mais coût élevé... trop !

Atovaquone-proguanil enfants de 5 à 11 kg

- Traitements curatifs
- Etudes pour l'extension d'indication aux jeunes enfants
- Soumises à l'Afssaps en 2007
- Indication accordée fin 2007

Non pris en charge par la Séc Soc !

Malarone®

Atovaquone 250 mg
Chlorhydrate de proguanil 100 mg

12 comprimés pelliculés

Voie orale

Médicament autorisé n° 344 298.0

gsk GlaxoSmithKline

Malarone®, comprimé pelliculé

RESPECTER LES DOSES PRESCRITES

UNIQUEMENT SUR ORDONNANCE.
Liste I.

PRIX INDICATIF
CONSEILLE

EURO .49,00

Malarone®, comprimé pelliculé

RESPECTER LES DOSES PRESCRITES

Prix indicatif conseillé :
Eur. 43,95

A008796



3442980



3442980

ALLOUECHE A, BAILEY W, BARTON S,...WINSTANLEY PA.

Comparison of chlorproguanil-dapsone with sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in young African children: double-blind randomised controlled trial.

Lancet 2004; 363: 1843-48. (Kilifi, Kenya, Blantyre, Malawi, Liverpool, RU)

- 5 centres: Kenya, Malawi, Nigeria, Tanzanie, Gabon, **1850 enfants de 1 à 10 ans inclus en 2000**, avec fièvre et parasitémie entre 2 000 et 100 000/ μ L. 370 sous SP, 1480 sous CD. Tolérance, efficacité (guérison à J14).
- **Différence significative d'efficacité au Gabon, Kenya et Malawi**: CD: 93 à 99% versus SP:79 à 94% (OR 3 à 6,5)
- **Pas de différence au Nigeria(OR 1,3) et Tanzanie(OR 1,6)**
- Variations dues au niveau de résistance à SP dans la zone
- Tolérance: **anémies à J7**: CD=5%, SP=2%, -4 g/L d'Hb sous CD; réversible à J14. Rôle du déficit en G6PD ?

Chlorproguanil+dapsone (Lapdap®)

(cpg= 2mg/kg + dds= 2,5mg/kg)/j x 3 j.

- Chlorproguanil: $t_{1/2}$ =12-15h, inhibiteur DHFR, reste efficace sur les souches mutées cycloguanil-R (S108N, N51I, C59R), bien toléré
- Dapsone: $t_{1/2}$ = 20-30h, inhibiteur DHPS, méthémoglobine, hémolyse.
- Combinaison à pharmacocinétique bien coordonnée et $t_{1/2}$ courte,
- même mode d'action que Sulfadoxine-Pyriméthamine et **risque de sélection de la mutation I164M**,
- **tolérance ? anémie ? Déficit en G6PD ?** (voir rapport d'une consultation technique OMS : WHO/HTM/MAL/2005.1106; publié en sept 2005, 47 pages).
- Combinaison fixe, peu onéreuse
- A quand le Lapdap +artésunate ou « CDA »™ ?

Artésunate-Méfloquine

(Thaïlande 1994, N.White, F. Nosten,....)

- Constatations début 1990: $\geq 40\%$ de résistance à la méfloquine, même à 25mg/kg...
- Pas d'autre molécule active disponible sauf artémisinines
- Décision: artésunate 4mg/kg x 3 j + méfloquine 25 mg/kg le 2ème j
- **2004: efficacité persistante de la bithérapie: $\geq 95\%$ de guérison à J56, diminution du nombre de cas de paludisme à *P. falciparum*, récupération d'une sensibilité des souches à la méfloquine, mais tolérance moyenne...**

Amodiaquine-Artésunate versus Amodiaquine chez 941 enfants en Afrique

Adjuik M et al. Lancet 2002; 359: 1365-72**

Taux de guérison à...	Amodiaquine* - Artésunate†	Amodiaquine*	Δ	p
Sénégal J14	94 %	95 %	-0,3 %	0,91
Sénégal J28	82 %	81 %	1,8 %	0,70
Gabon J14	100 %	98 %	2,3 %	0,15
Gabon J28	89 %	77 %	11,4 %	0,043
Kenya J14	91 %	74 %	17,1 %	<0,0001
Kenya J28	70 %	41 %	28,8 %	<0,0001

* 10 mg/kg/J x 3 jours; † 4 mg/kg/J x 3 jours

** voir: Mutabingwa TK et al. Lancet 2005;365:1474-80.



**D'Arsucam®
à...**

**Coarsucam®
ou ASAQ™,
avec DNDI !**

Artéméther-Luméfantrine

Coartem® (16cp) ou Riamet® (24cp) : cp à A=20mg + L=120mg

- **Artéméther:** dérivé liposoluble de l'artémisinine, bonne biodisponibilité, $t_{1/2} = 2h$

Toxicité neurologique chez l'animal en IM, rien per os; rien cliniquement chez l'homme.

Activité rapide dès le stade trophozoïte: TDP \approx 30h, et bloque la formation des gamétocytes.

- **Luméfantrine:** Amino alcool apparenté à l'halofantrine; biodisponibilité variable, $t_{1/2} = 72-120h$.

Toxicité cardiaque ? Non (allonge l'espace QT faiblement).

Activité schizonticide lente, TDP \approx 54h

- Posologie adulte: 4 cp X 2/jour X 3 jours (6 prises en 3 jours, et non 4 en 2 jours) (+ repas ?)

Artéméther-Luméfantrine (A-L)

Etude européenne, versus Halofantrine (H) 1996-97
Van Agtmael M et al. Int J Antimicrob agents 1999; 37: 4107-12

Posologie: A-L = 80mg + 480mg x4 en 48h.;
H = 500mg x3 en 18h + 2ème prise à J7

Médicaments	Nb de patients	TDP (h)	TDF (h)	Taux de guérison à J28	Augmentation de QTc >30ms
A-L	51	32*	24 [†]	82 % [◆]	16,7%
H	52	48*	32 [†]	100%	52%

* $p < 0,001$; $\dagger p = 0,83$

◆ Etudes en Thaïlande: 6 prises en 3 jours, comparées à méfloquine + artésunate : Taux de guérison à J28 = 97% (Van Vugt M et al. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000) et à J42 = 98,8% (ajusté PCR, MA=96,3%, 490 patients) (Hutagalung R et al. Malaria J 2005)

◆ voir: Mutabingwa TK et al. Lancet 2005; 365: 1474-80.

Amodiaquine alone, amodiaquine+sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine+artesunate, and artemether-lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomised effectiveness trial

Mutabingwa TK et al. Lancet 2005; 365: 1474-80

- 1811 enfants de 4 mois à 5 ans inclus, traitement de 3 jours à la maison, non supervisé. AQ= 270, AQ+SP=507, AQ+AS=515, CoArt=519
- Critères de jugement taux d'échec à J14 et à J28 (para. et clin.)
- Résultats à J14: arrêt du bras AQ seule: 42% d'échecs versus AQ+SP: 20%, AQ+AS: 11%, CoArt: 1%
- Résultats à J28 (ajusté par génotypage):
 - AQ: 48,4 %
 - AQ+SP: 34,5 %
 - AQ+AS: 11,2 %
 - CoArt: 2,8 %
- Peu de choix de bithérapie dans les zones à taux élevés de résistance à la chloroquine-amodiaquine et à SP...
Un produit efficace, mais problème de prix !

Amodiaquine alone, amodiaquine+sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine+artesunate, and artemether-lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomised effectiveness trial

Mutabingwa TK et al. Lancet 2005; 365: 1474-80

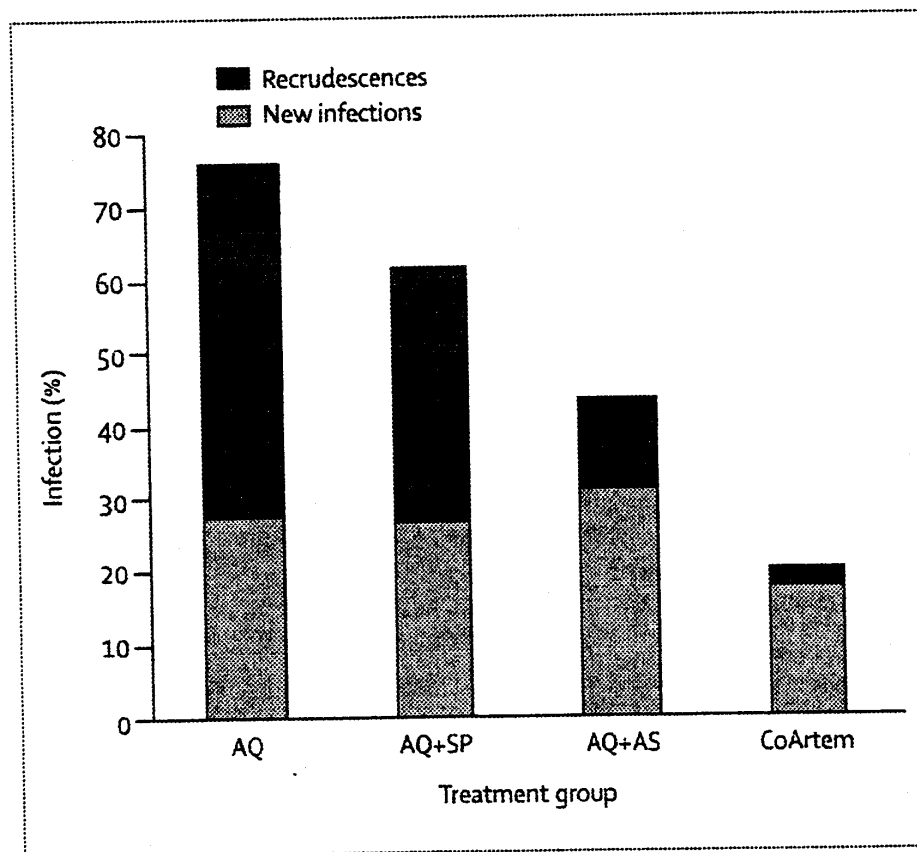


Figure 2: Parasitological failure rate by day 28

AQ=amodiaquine; AQ+SP=amodiaquine+sulfadoxine-pyrimethamine;
AQ+AS=amodiaquine+artesunate; CoArtem=artemether-lumefantrine

HIEN TT, DOLECEK C, ...WHITE NJ, FARRAR J.

Dihydroartemisinin-piperaquine against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Vietnam : randomised clinical trial.

Lancet 2004; 363: 18-22. (Ho Chi Minh ville, Vietnam, Oxford, RU)

- Recherche d'une bithérapie comprenant un dérivé de l'artémisinine, efficace en 3 jours, bien tolérée, peu onéreuse
- Dihydroartémisinine (DHA): métabolite actif de l'artésunate et de l'artéméther; pipéraquine (P): chloroquine doublée utilisée en Chine depuis 1978, active sur les souches chloroquinorésistantes; plusieurs combinaisons + triméthoprim (T) + primaquine testées à partir de 1998. Choix programmé: comprimés DHA 40mg + P 320mg, 4 prises: 0, 6, 24 et 48h, comparé à artésunate+méfloquine

Traitement	Effectifs	Taux de guérison à J56	Effets indésirables
DHA – PT	157	153 (97,4%)	2%
DHA – P	166	164 (98,7%)	3%
Artés.- Méflo.	77	76 (98,7%)	16%

HIEN TT, DOLECEK C, ...WHITE NJ, FARRAR J.

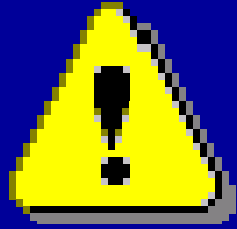
Dihydroartemisinin-piperaquine against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Vietnam : randomised clinical trial.

Lancet 2004; 363: 18-22. (Ho Chi Minh ville, Vietnam, Oxford, RU)

- Pas de différence significative d'efficacité entre les 3 traitements; le triméthoprim n'ajoute rien; la tolérance DHA-P ou PT est meilleure; la dose de DHA (3,4mg/kg à J0 et 1,7mg/kg à 24 et 48 h.) est sans doute insuffisante.
- Prix d'un traitement d'adulte au Vietnam:
 - Chloroquine ou sulfadoxine-pyriméthamine $\leq 0,20$ \$
 - Artésunate + méfloquine ≈ 6 \$ (?)
 - Artéméther + luméfántrine (visa OMS) $\geq 2,40$ \$
 - **DHA + P (Holleykin Pharmaceutical)** ≈ 1 \$ (?)

Etude complémentaire en Thaïlande (Ashley EA et al.

CID 2005; 41: 425-32): 499 accès, 3 bras: 4 prises versus 3 prises (1/j X 3j) équivalent: 100% v 99,4%, supérieur à méfloquine-artésunate.



ACCES PALUSTRES GRAVES OU COMPLIQUES

(ou accès pernicioeux, ou neuropaludisme
pro parte)

Plasmodium falciparum

Absence de prémunition

Prédispositions génétiques: du parasite, de
l'homme.

Mortalité +++ (proche de 2 millions par an)

HIEN TT, TURNER GDH, MAI NTH,...WHITE NJ.

Neuropathological assessment of artemether-treated severe malaria.
Lancet 2003; 362: 295-6. (Ho Chi Minh ville, Vietnam, Oxford, RU,
Bangkok, Thaïlande)

- Etudes de toxicité animale de l'artéméther et artééther en injections IM huileuses chez le chien et le rat (1994): neurotoxicité, nécrose neuronale, mort à dose élevée.
- Etude comparative artéméther versus quinine dans l'accès palustre grave chez l'adulte au Vietnam (Hien TT et al. *N Engl J Med* 1996): 560 sujets, efficacité non différente, létalité équivalente: 13 et 17%
- Analyse autopsique de 21 cerveaux de sujets entrés dans cette étude:
 - 6 cerveaux de sujets sous artéméther, 15 sous quinine examinés: **pas de différence, pas de signe de mort neuronale sous artéméther chez l'homme à des doses de 4 à 44 mg/kg en 1 à 3 jours**

Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial

**South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group (N White)
Lancet 2005; 366: 717-25 (27 août)**

- Etude ouverte randomisée contrôlée dans 4 pays d'Asie (Bangladesh, Inde, Myanmar, Indonésie) en 2 ans (2003-05)
- Artésunate IV: 2,4 mg/kg (flacon de 60mg → 6ml en bolus) à 0, 12 et 24 h, puis 1 fois par J, per os dès que possible: 2mg/kg (dose totale 17-18 mg/kg en 7 J) n =730
- Quinine IV: dose de charge 20mg/kg (dichlorhydrate) en 4h dans 500ml G₅ ou S_{0,9} puis 10mg/kg 3 fois par jour, per os dès que possible, durée 7 J. n =731
- Critère principal de jugement : létalité, analysée en intention de traiter

Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial

South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group (N White)
Lancet 2005; 366: 717-25 (27 août)

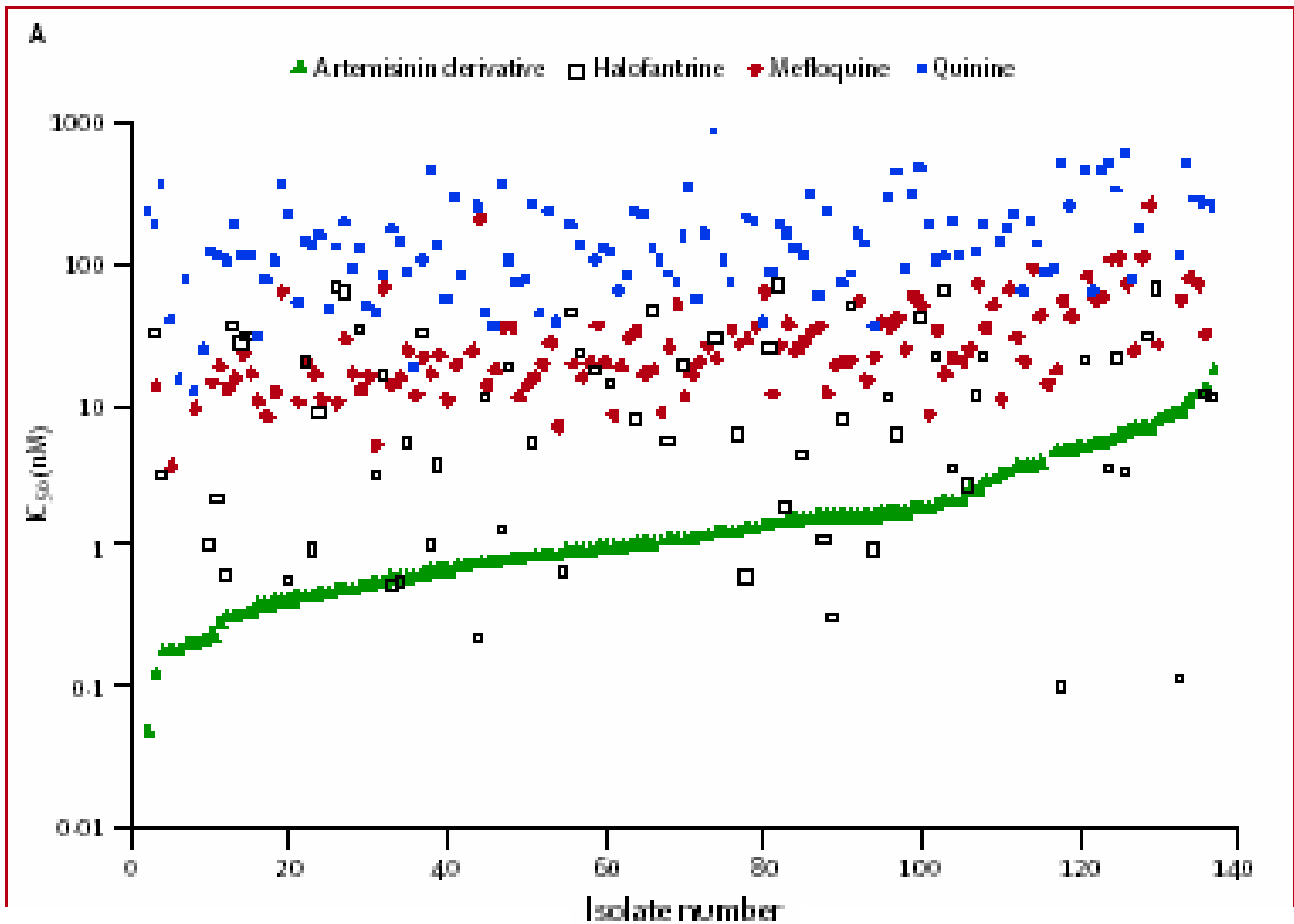
- Résultats:
 - artésunate: létalité 15% (107 sur 730)
 - quinine: létalité 22% (164 sur 731)
- **réduction de 34,7% (IC 95%: 18,5-47,6%) p=0,0002**
- Tolérance artésunate bonne, quinine hypoglycémie (RR=3,2 p=0,009)
- Discussion: études antérieures artéméter / quinine non significatives: pharmacocinétique de l'artéméter.
Etude SEAQUAMAT: possibilité de différences de qualité dans la réanimation selon les centres. Confirmation à obtenir en Afrique ?
- Conclusion: preuve indiscutable de la supériorité de l'artésunate IV dans l'accès grave, mais artésunate non disponible aux bonnes pratiques de fabrication !

Lancet 2005; 366: 1960–63

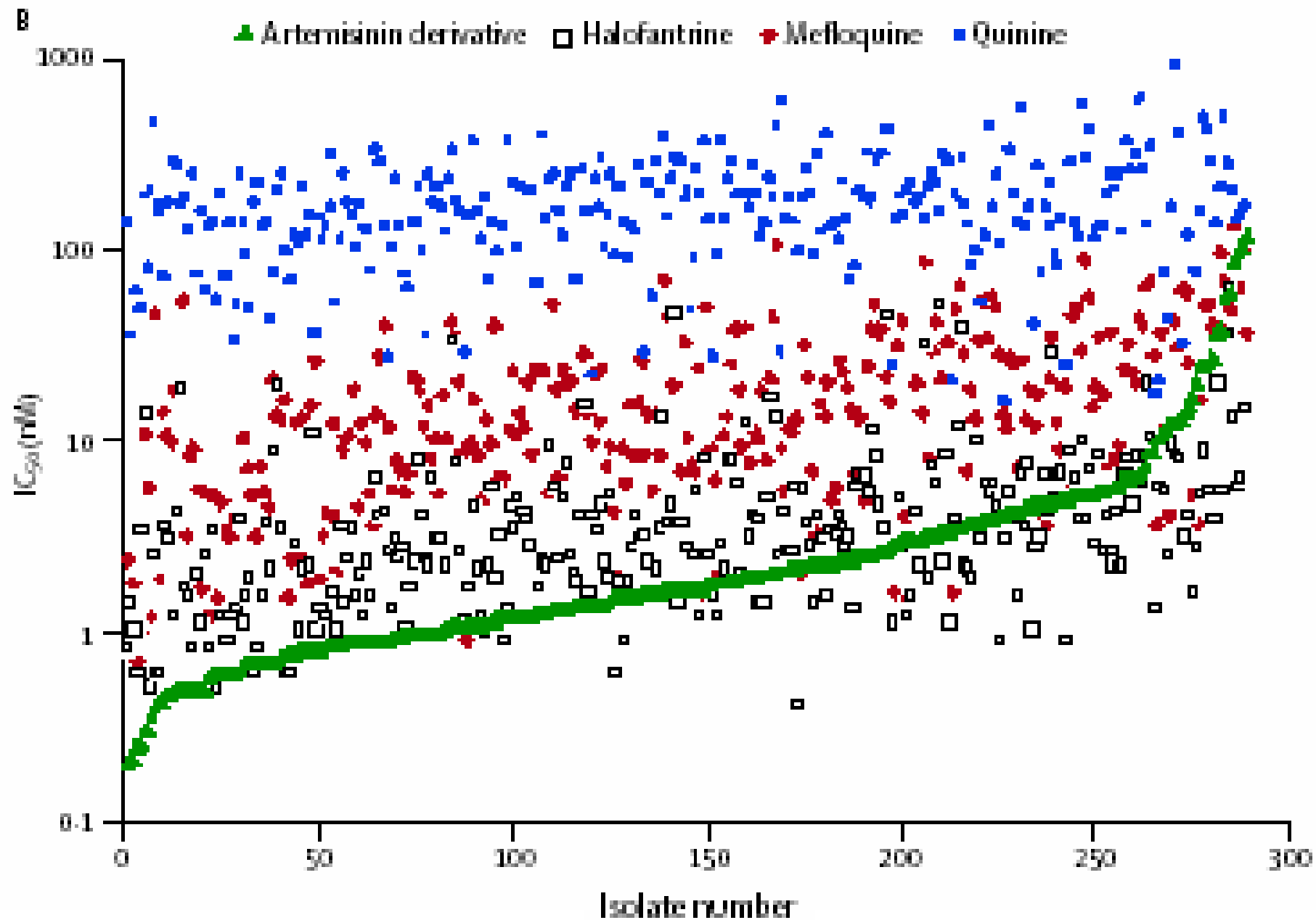
**Resistance of *Plasmodium falciparum* field isolates to
in-vitro artemether and point mutations of
the SERCA-type PfATPase6**

***Ronan Jambou, *Eric Legrand, Makhtar Niang, Nimol Khim, Pharath Lim, Béatrice Volney, Marie Thérèse Ekala, Christiane Bouchier, Philippe Esterre, Thierry Fandeur, Odile Mercereau-Puijalon**

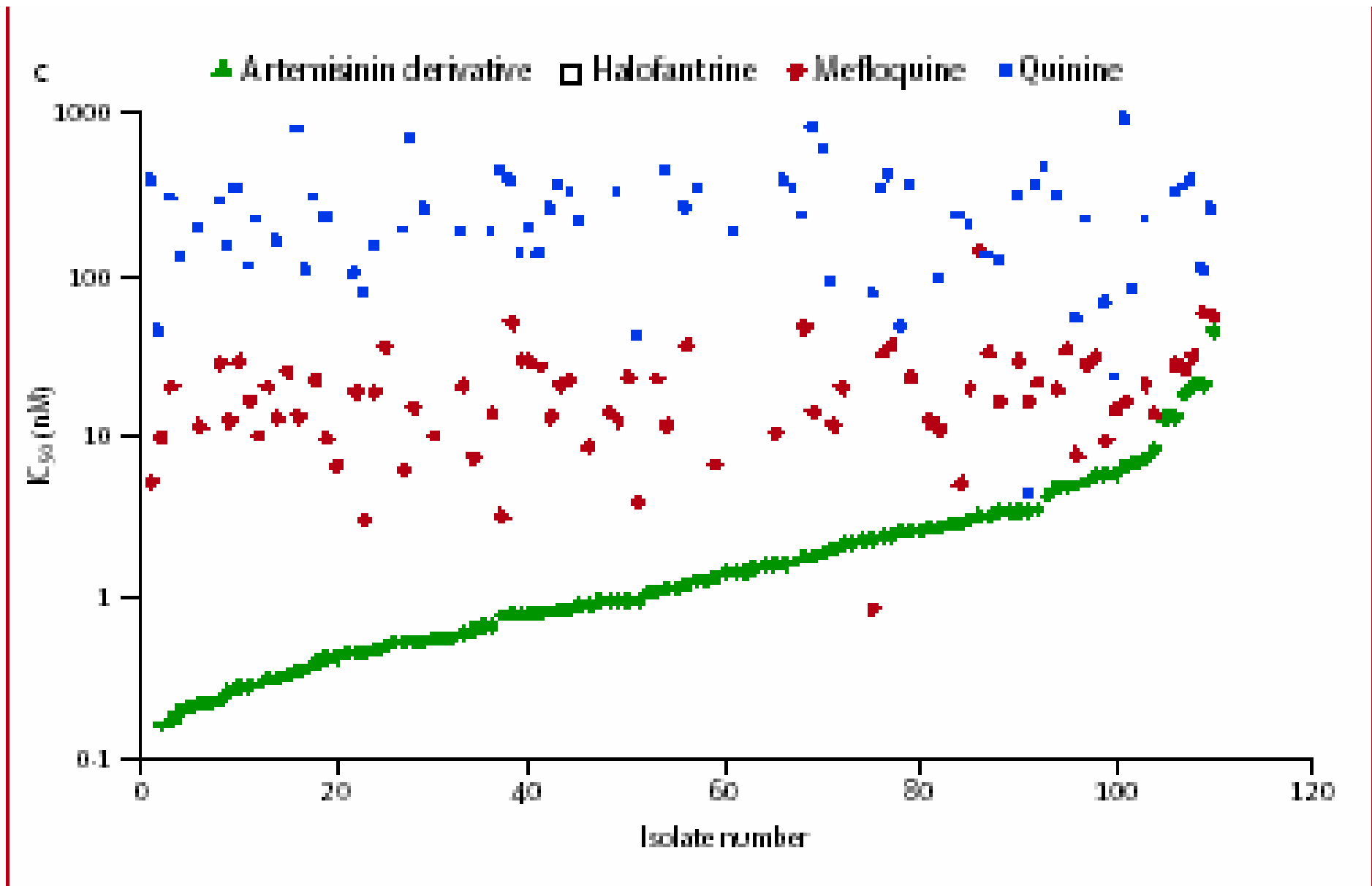
Artemisinin derivatives are an essential component of treatment against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. We aimed to investigate in-vitro resistance to artemisinin derivatives in field isolates. In-vitro susceptibility of 530 *P falciparum* isolates from three countries (Cambodia, French Guiana, and Senegal) with different artemisinin use was assessed with an isotopic microtest. Artemether IC₅₀ up to 117 and 45 nmol/L was seen in French Guiana and Senegal, respectively. DNA sequencing in a subsample of 60 isolates lends support to SERCA-PfATPase6 as the target for artemisinins. The S769N PfATPase6 mutation, noted exclusively in French Guiana, was associated with raised (>30 nmol/L) artemether IC₅₀s (p<0.0001, Mann-Whitney). All resistant isolates came from areas with uncontrolled use of artemisinin derivatives. This rise in resistance indicates the need for increased vigilance and a coordinated and rapid deployment of drug combinations.



Distribution des IC_{50} de 136 isolats de *P. falciparum* au **Cambodge** en 2001



Distribution des IC_{50} de 289 isolats de *P. falciparum* en **Guyane Française** en 2002-03



Distribution des IC_{50} de 110 isolats de *P. falciparum* au **Sénégal** en 2001

Interprétation ? Problèmes de méthode ?

- In vitro uniquement
- Dépistage phénotypique par culture d'isolats
- Avec l'artésunate au Cambodge, l'artéméther au Sénégal et en Guyane
- Clones ou isolats utilisés comme contrôle de qualité interne différents selon les pays
- Temps de conservation des plaques de cultures avant usage ?
- Mais corrélation avec une mutation sur *PfATPase6* en Guyane ?
- Corrélation non retrouvée à ce jour sur les souches africaines testées au CNR métropolitain du paludisme (J Le Bras)

Nouvelles thérapeutiques antipaludiques : perspectives (en phase préclinique ou 1-2)

Dynamisme récent de la recherche

Mobilisation des chercheurs universitaires

Partenariat public-privé

Nouvelles thérapeutiques antipaludiques : perspectives (en phase préclinique ou 1-2)

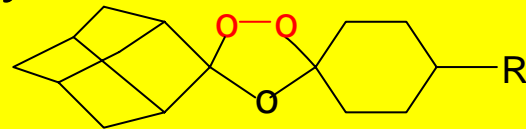
- Tafénoquine (amino-8-quinoléine) phase hépatique + sanguine
- Ferroquine (chloroquine+ferrocène) J. Brocard, Lille
- Trioxanes \pm fluorés (UFR Pharmacie, Chatenay-Malabry)
- Trioxaquine (trioxane+chloroquine) B. Meunier, Toulouse
- G25 (inhibiteur de la phosphatidylcholine)
H. Vial, Montpellier
- Fosmidomycine (\neq isoprénoïde) H. Jomaa, 2002
- Fluoro quinolones (apicoplaste) N. Mahmoudi, 2003
- Nouvelles diamidines orales (DB289, apparentées à la pentamidine) antipaludiques et trypanocide ? P. Yeramian, 2005
- Composés actifs sur la phase hépatique ? N. Mahmoudi, 2005

VENNERSTROM JL, ARBE-BARNES S, BRUN R, et al.

Identification of an antimalarial synthetic trioxolane drug development candidate.

Nature 2004 ; 430 : 900-4. (Omaha, USA, Bâle, Suisse)

- Août 2004: découverte majeure dit la grande presse !
- Peroxyde inclus dans un hétérocycle 1,2,4-trioxane



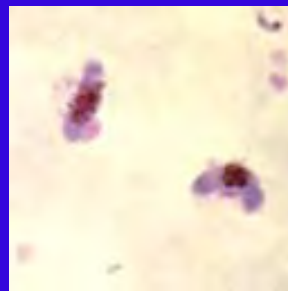
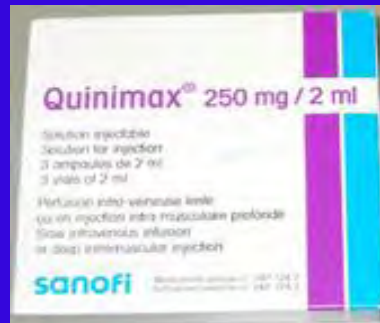
- Ce n'est pas une artémisinine de synthèse, mais parenté de mode d'action sur le parasite
- Synthèse chimique industrialisable, biodisponibilité per os intéressante et demi-vie plus longue que celle des artémisinines, cytotoxicité et mutagénicité peu probables
- Efficacité in vitro et chez l'animal égale ou supérieure à celle des artémisinines
- Bon exemple de partenariat public-privé avec MMV

BORRMANN S, ADEGNIKA AA,...JOMAA H, KREMSNER PG.
 Fosmidomycin-clindamycin for *Plasmodium falciparum* infections in african children.

J Infect Dis. 2004; 189: 901-8. (Tubingen, Allemagne, Lambaréné, Gabon)

- Fosmidomycine : inhibiteurs de la synthèse des **isoprénoïdes** : **bloque une enzyme (DOXP) clé du métabolisme du parasite**, mais 5 J de traitement. Nécessité d'identifier une association synergique (H. Jomaa, PG. Kremsner, Lancet 2002)
- Etude ouverte chez des enfants de 7 à 14 ans parasitémiqes asymptomatiques au Gabon:

Nb	Traitement	Temps de disparition des parasites	J7 +	J14 +	J28 +	Tolérance Nb EI
12	Clindamycine 5mg/kg X2 X5J	71 h (p=0,04)	0	0	0	15
12	Fosmidomycine 30mg/kg X2 X5J	25 h	0	1	5	7
12	Fosmidomycine + Clindamycine, idem	18 h	0	0	0	13



Et le vaccin ?

- Anti sporozoïtes, anti stades hépatiques ?
 - CSP recombinante ou synthétique 1987: non
 - RTS, S/AS02**: 1997-2004 (P. Alonso) : en cours¹
 - LSA3
- Anti mérozoïtes ?
 - SPf66 (M. Patarroyo) 1988-1996: non
 - MSP3 LSP** (P. Druilhe) 1994-2005: en cours²
- Anti gamétocytes ? Altruiste...
 - Pfs25 (R. Carter) 2001

Dans 5 ans ? Dans 10 ans ?

Une arme de lutte parmi les autres

1: Alonso PL et al. Lancet 2004; 364: 1411-20

2: Druilhe P et al. PLOS Medicine 2005; 2: e344

Paris, métro, Avril 2004 et avril 2007

**VOILÀ UNE ARME DE DESTRUCTION MASSIVE
QUI N'INTÉRESSE PERSONNE.**



LE PALUDISME TUE PRÈS DE 2 MILLIONS D'AFRICAINS PAR AN. ENSEMBLE, ARRÊTONS CETTE HÉCATOMBE.

Envoyez vos dons sur www.msf.fr ou BP 2004 - 75011 PARIS

N° magique Indigo 32 60 — Médecins Sans Frontières

