

Synthèse sur la résistance aux antipaludiques



Dr P. Ringwald
Global Malaria Programme

Résistance aux médicaments antipaludiques

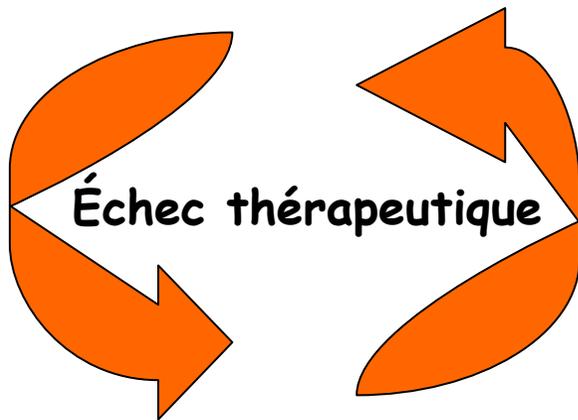
- Aptitude d'une souche de parasite du paludisme à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées mais comprises dans les limites de tolérance du sujet (WHO, 1973).
- La forme active du médicament contre le parasite doit pouvoir accéder au parasite ou à l'intérieur de l'hématie parasitée pendant toute la durée nécessaire à son action normale (WHO, 1986).
- Résistance \neq échec thérapeutique
(facteurs hôte et/ou parasitaires)



Facteurs affectant l'efficacité thérapeutique

Résistance

-mutation(s) génétique(s) ou amplification qui modifie la cible (enzyme) ou l'affinité/fonction du transporteur du médicament



Pharmacologie

- pharmacocinétique
- pharmacodynamie

Immunité

- jeunes enfants
- femmes enceintes
- immigrants, expatriés

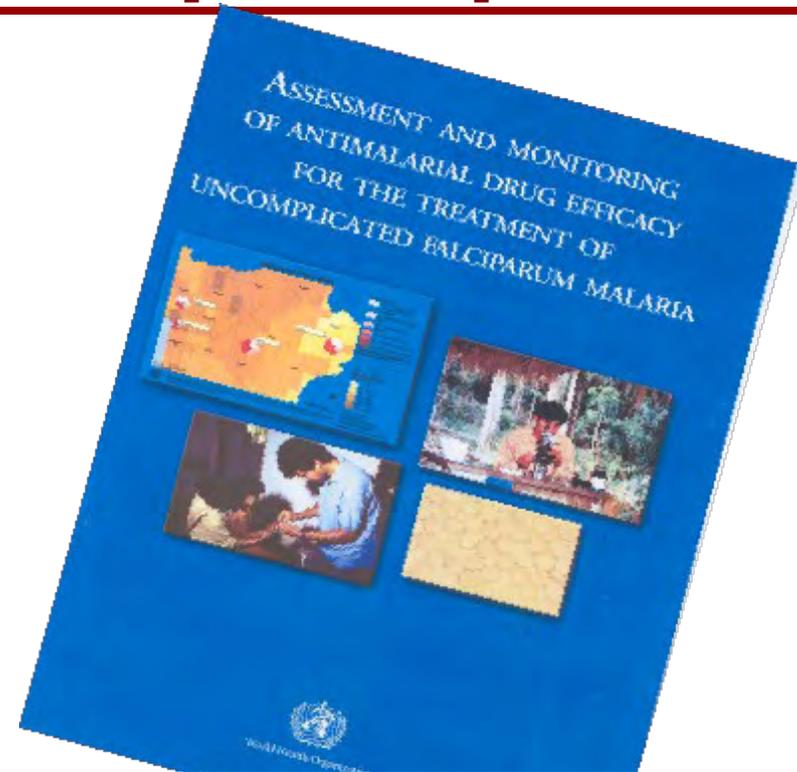
Développement rapide de la résistance aux monothérapies

Médicaments antipaludiques	Année d'introduction	1er cas de résistance
• Quinine	1632	1910
• Chloroquine	1945	1957 <i>12 ans</i>
• Proguanil	1948	1949 <i>1 an</i>
• Sulfadoxine-pyriméthamine	1967	1967 <i><1 an</i>
• Méfloquine	1977	1982 <i>5 ans</i>
• Atovaquone	1996	1996 <i><1 an</i>



Protocole standard de l'OMS pour évaluer l'efficacité thérapeutique

- “Gold standard” pour surveiller l'efficacité des médicaments et pour mettre à jour la politique de traitement
- Adopté par tous les ministères de la santé et par la plupart des instituts de recherche
- Applicable à tous les médicaments y compris les combinaisons médicamenteuses
- Suivi des patients en fonction de la demi-vie des médicaments (28 jours étant le minimum)
- Basé sur un traitement radical (toutes les zones de transmission)



OMS appelle à un changement de politique si échec total > 10%

Autres outils pour étudier la résistance médicamenteuse

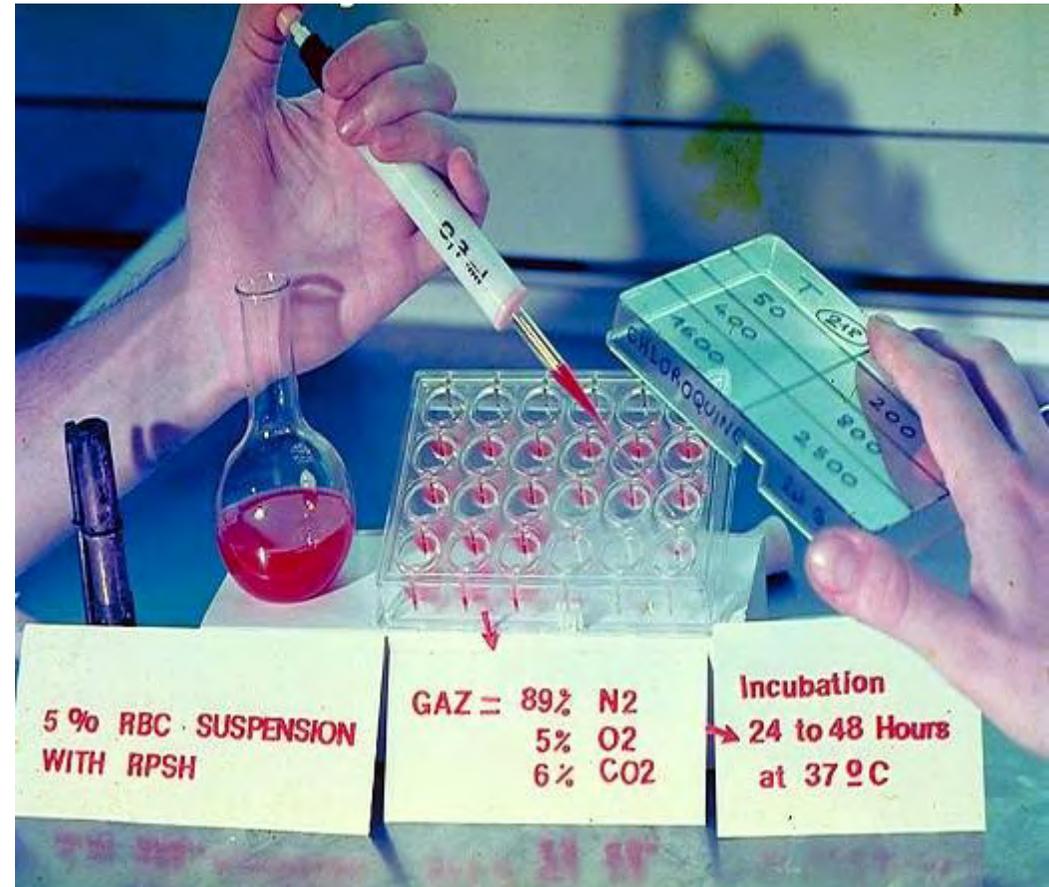
Test in vitro

- Inconvénients

- Manque de standardisation
- Seuils de résistance non validés
- Pas utilisé pour les changements de politique
- Besoin urgent de mise en place de centres de référence

- Avantages

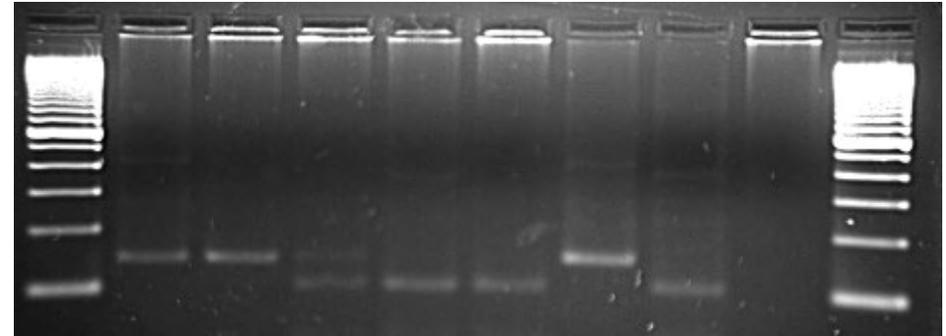
- Outils pour surveiller un médicament d'une combinaison
- Système d'alerte précoce



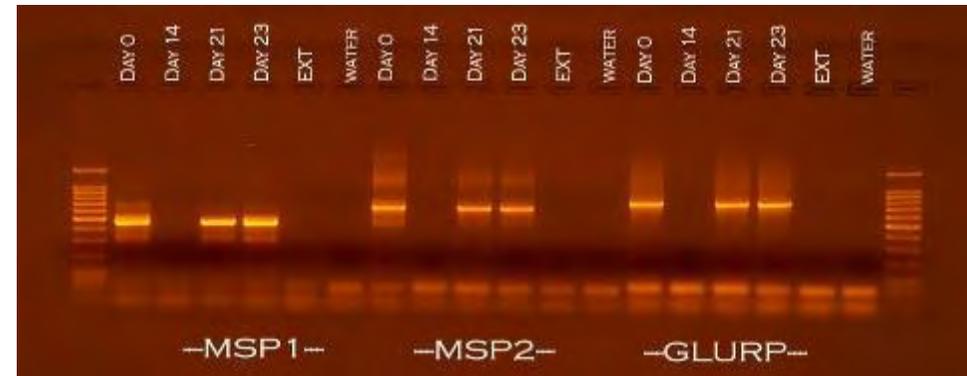
Autres outils pour étudier la résistance médicamenteuse

Analyse PCR/RFLP du marqueur de la résistance à la chloroquine *pfcrt* T76

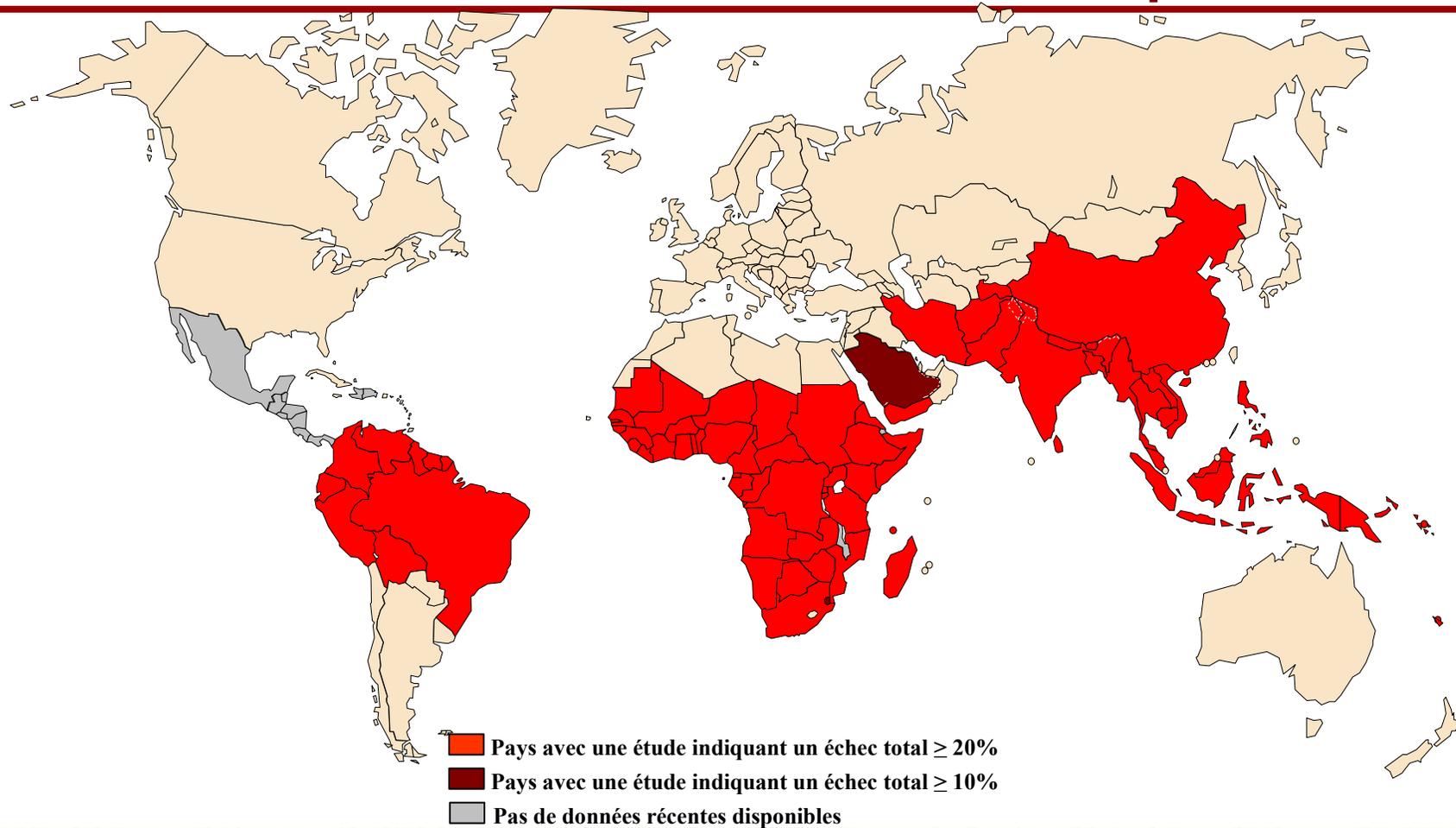
- Corrélation avec issue clinique pas entièrement démontrée
- Marqueur non disponible pour tous les médicaments et pour les combinaisons médicamenteuses
- Système d'alerte précoce
- Indispensable pour les tests d'efficacité thérapeutique (durée du suivi plus long)
- Consensus récemment obtenu



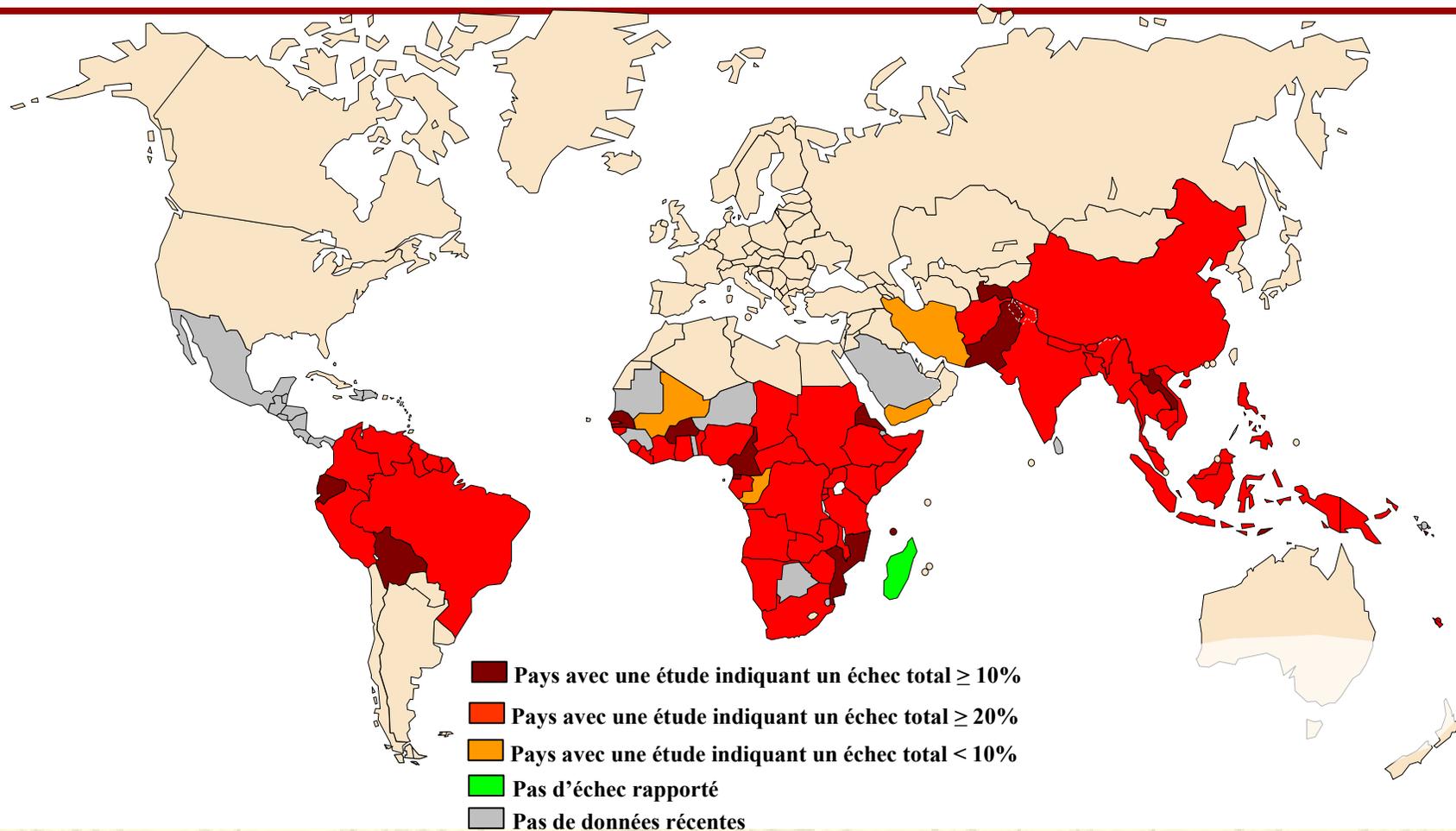
PCR pour distinguer entre réinfection et recrudescence



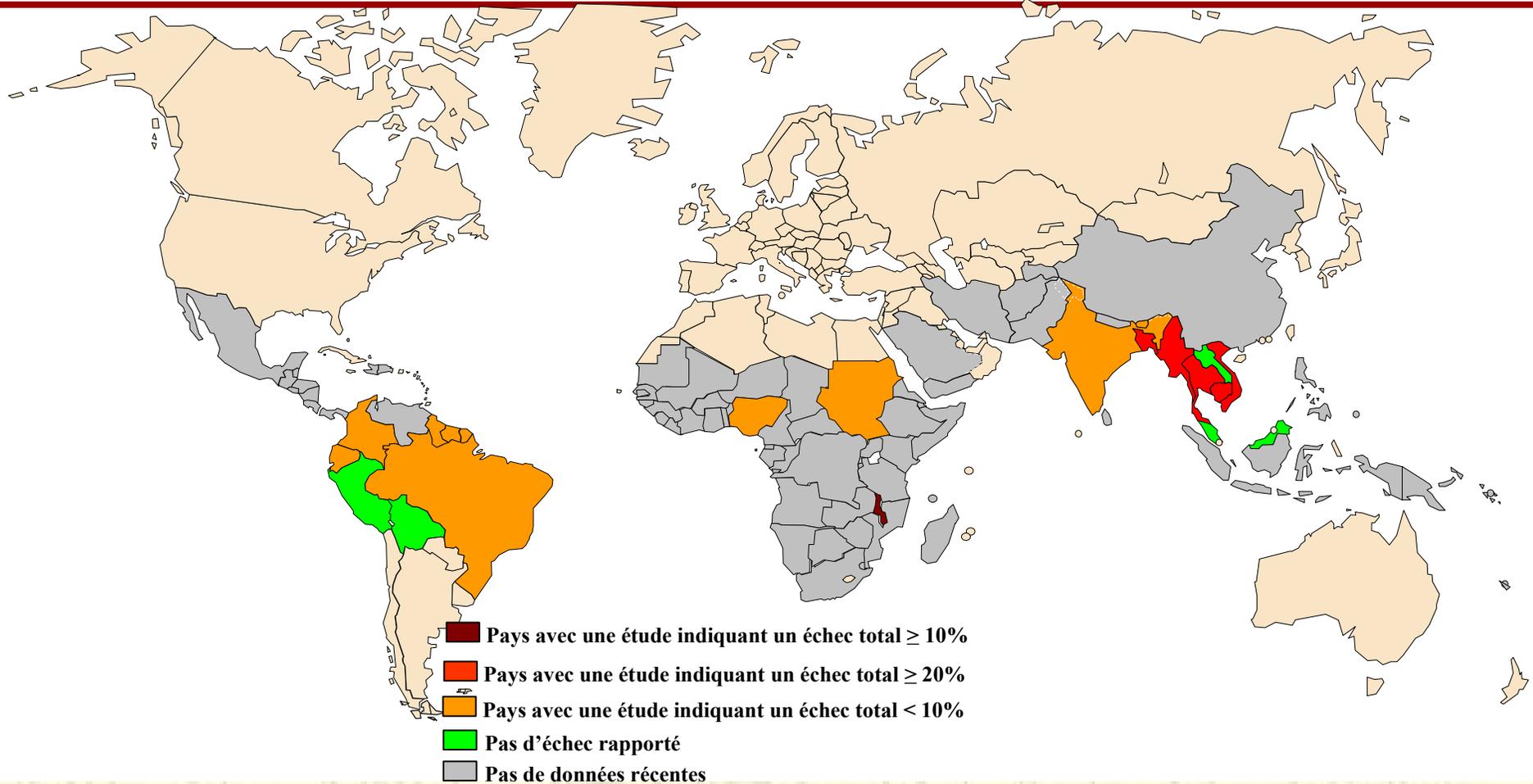
P. falciparum: résistance à la chloroquine

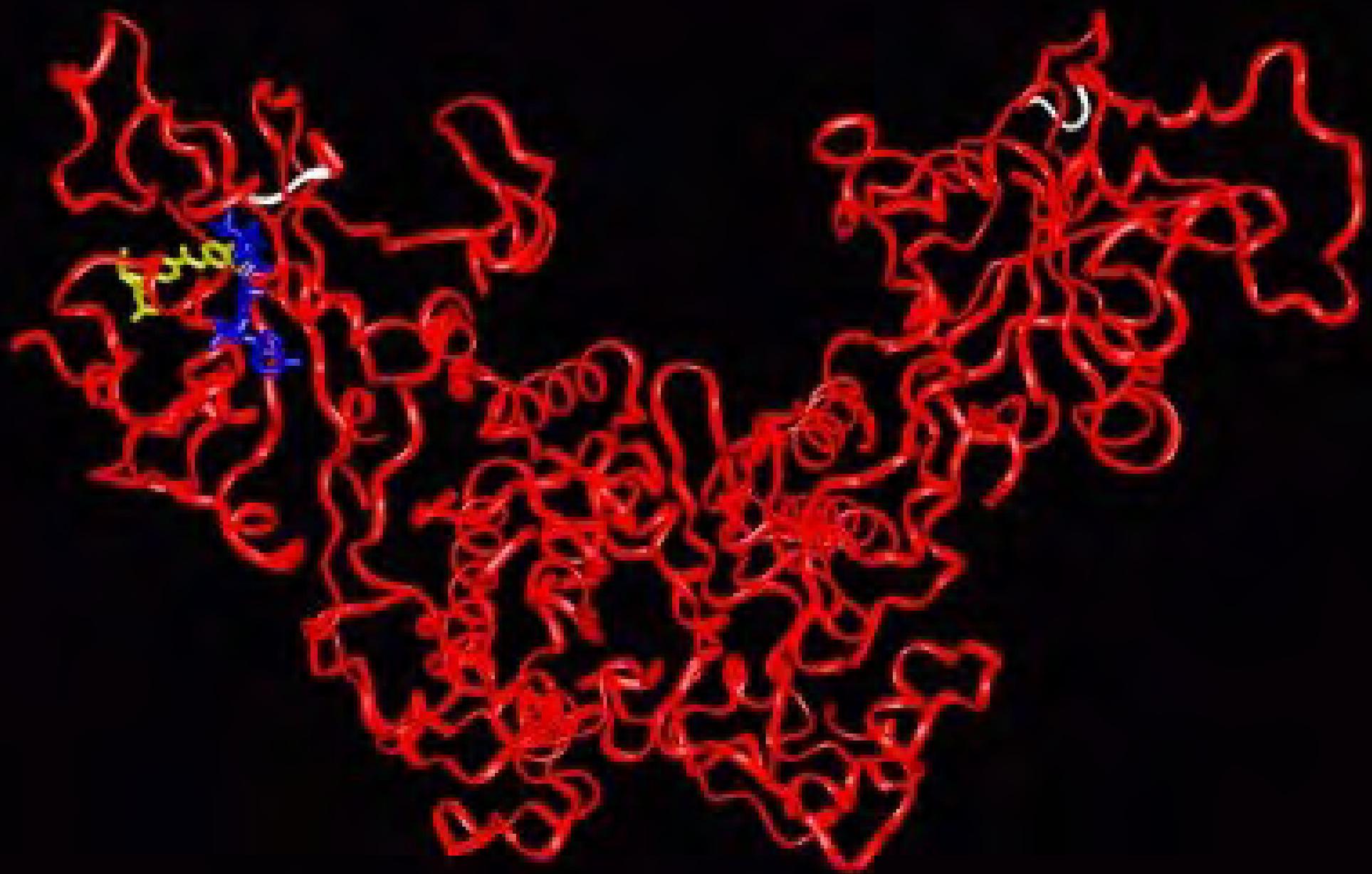


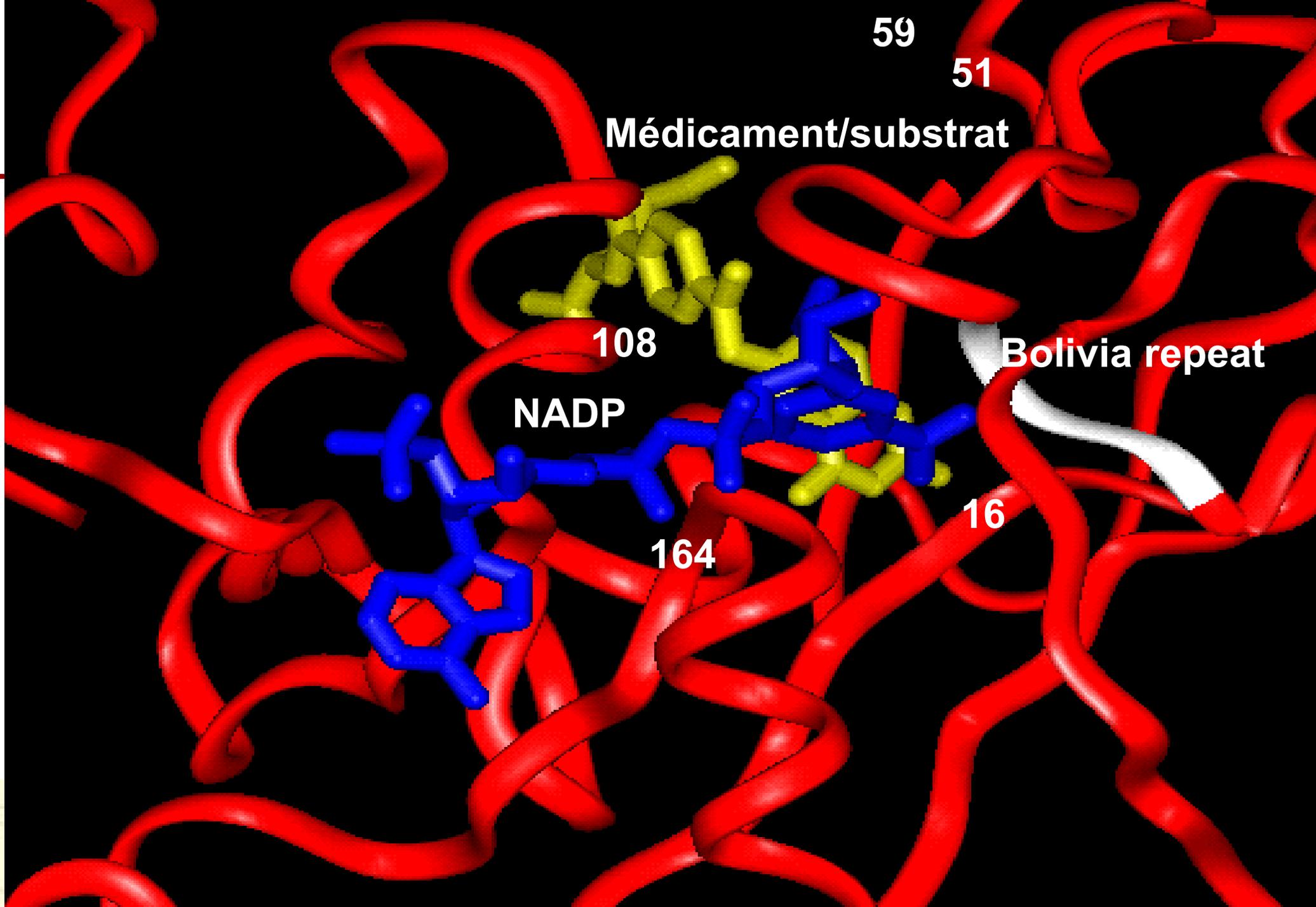
P. falciparum: résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine



P. falciparum: échecs à la méfloquine



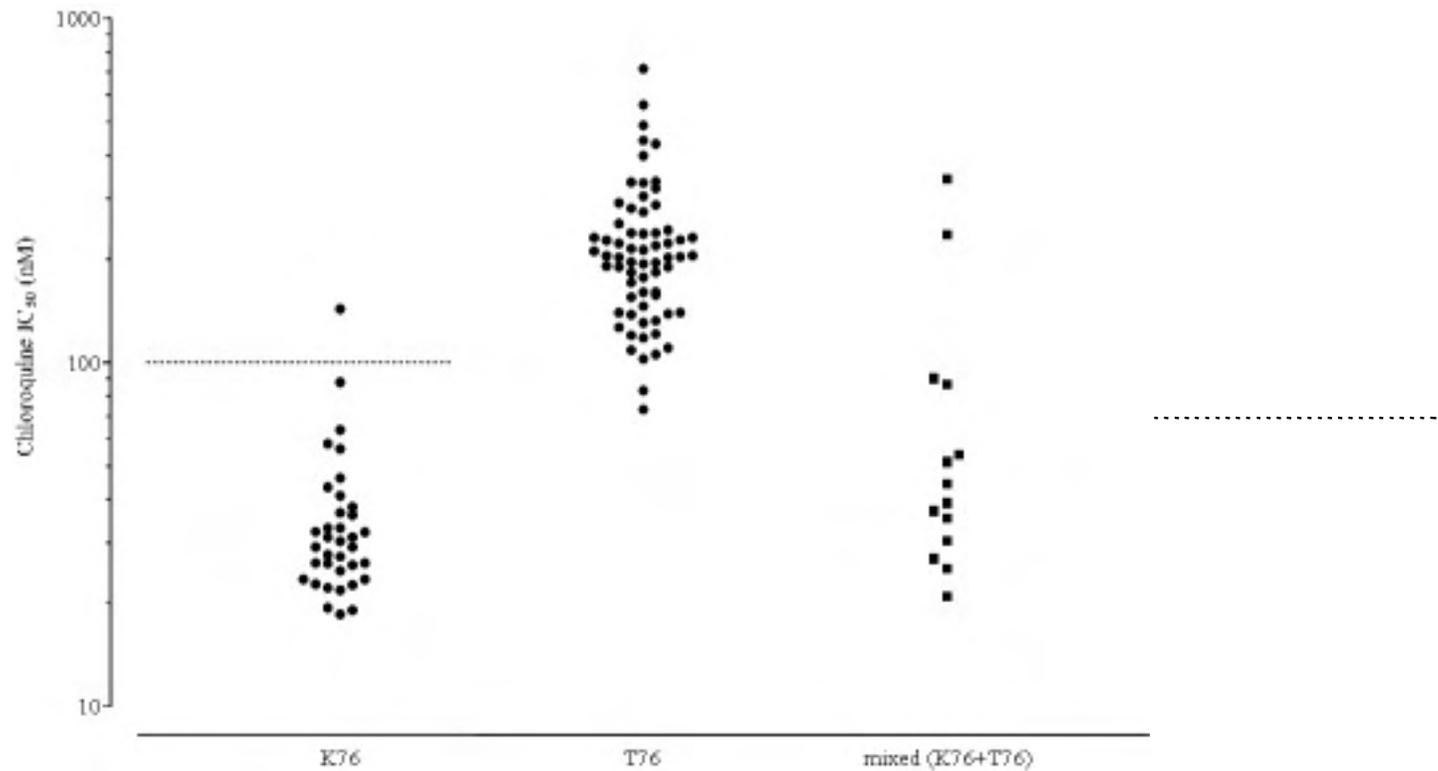




Mécanisme de résistance

Classe chimique	Médicaments	Gène	Codon avec modification AA
Amino-4-quinoléines	Chloroquine	<i>pfcr1</i> <i>pfmdr1</i>	76 86 (1034, 1042, 1246)
Amino-alcools	Méfloquine	<i>pfmdr1</i>	nombre de copie
Sesquiterpène lactones	Artémisinine	<i>pfmdr1</i> <i>pfATPase6</i>	nombre de copie 769
Naphtoquinones	Atovaquone	<i>cyt b</i>	268

Relation entre CI_{50} chloroquine et mutation K76T



***P. vivax*: échecs prophylactiques ou thérapeutiques à la chloroquine**



★ *P. vivax* échecs prophylactiques ou thérapeutiques

Combinaisons thérapeutiques pour le traitement TB



In the prevention and treatment of MALARIA I.C.I. have a drug to meet every need

'PALUDRINE' Proguanil Hydrochloride B.P.
A safe, reliable, once-daily preventive treatment.
Tablets: 25 mg., 100 mg., and 300 mg.

'LAPUDRINE' Chlorproguanil Hydrochloride.
For effective prophylaxis on once-weekly regime.
Tablet: 20 mg.

'LAPAQUIN' Chloroquine Phosphate B.P. and Chlorproguanil Hydrochloride.
For prophylaxis with suppression when prophylactic discipline is difficult to enforce.
Tablets: 250 mg. Chloroquine Phosphate B.P.; 20 mg. Chlorproguanil Hydrochloride.

'AVLOCLOR' Chloroquine Phosphate B.P.
The best drug for treating an overt attack.
Tablets: 250 mg. (equiv. 150 mg. base).
Injections: 320 mg. (equiv. 200 mg. base) in 5 ml.

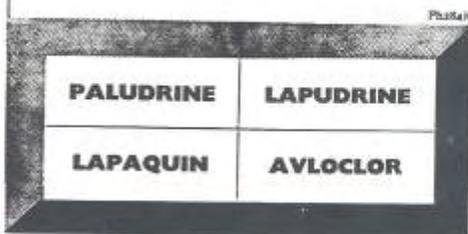
Also available:
Primaquine Phosphate B.P.;
Mepacrine Hydrochloride B.P.
and Mepacrine
Methanesulphonate B.P.C.

Literature on this outstanding range of antimalarial drugs and information relating to their use will be sent on request.

'Paludrine', 'Lapudrine',
'Lapaquin' and 'Avloclor' are
registered Trade Marks of I.C.I.



IMPERIAL CHEMICAL
INDUSTRIES LIMITED
Pharmaceuticals Division
Wilmslow Cheshire England



When writing to Advertisers, please mention TRANSACTIONS

The Use of 'Lapaquin' in Single Dose Treatment of Malaria

UDAYA SANDHINAND

Director, Malaria and Filariasis Control Division, Bangkok, Thailand

Introduction

The Imperial Chemical Industries Limited Company was good enough, through its representative for Thailand, The East Asiatic Company, to supply its new development in the field of malaria drugs—'Lapaquin'—to the Malaria and Filariasis Control Division, Department of Health, Bangkok. 'Lapaquin' is the registered trade name of a new product formed by combining chloroquine phosphate with a new derivative of proguanil, chemically named chlorproguanil. Each tablet of 'Lapaquin' contains

endemic area of malaria. Residual insecticidal house spraying was first introduced in 1955, and it has reduced the malaria incidence to a great extent especially in the densely populated places. In the fringe areas where the villages are situated close to forest, cases of malaria are still frequently met, especially among the villagers who often go to work in the forest.

Procedure

On the advice of the technical advisor of USOM to Thailand in malaria eradication, an investigation on the use of 'Lapaquin' in com-

Sandhinand, J Trop Med Hyg. 1960 Nov;63:266-9.



Arguments pour une combinaison médicamenteuse

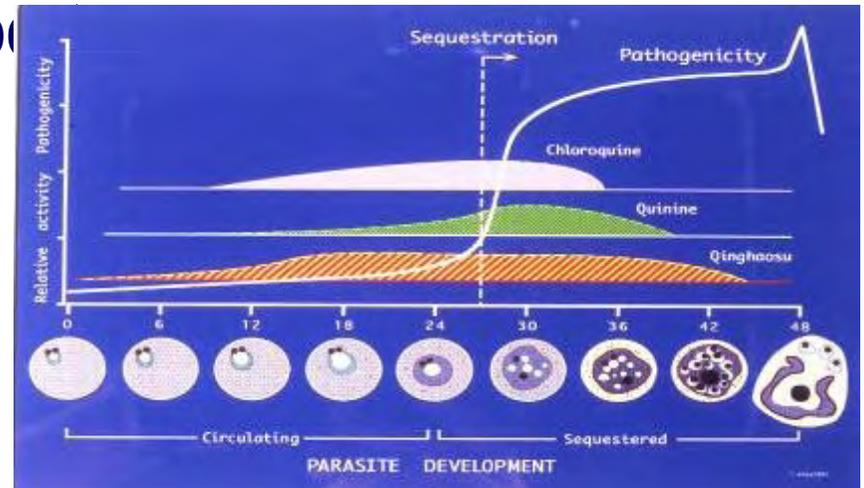
- Différents types de combinaisons
 - Synergisme important (pyriméthamine-sulfadoxine)
 - Action additive
 - Médicament d'action rapide associé à un médicament de demi-vie plus longue
- Conséquences
 - Développement retardé de la résistance (de novo)
 - Baisse de la probabilité de sélection de parasites résistants aux 2 médicaments
 - Efficacité accrue (sélection)
 - Baisse de la probabilité que les parasites soient résistants aux 2 médicaments



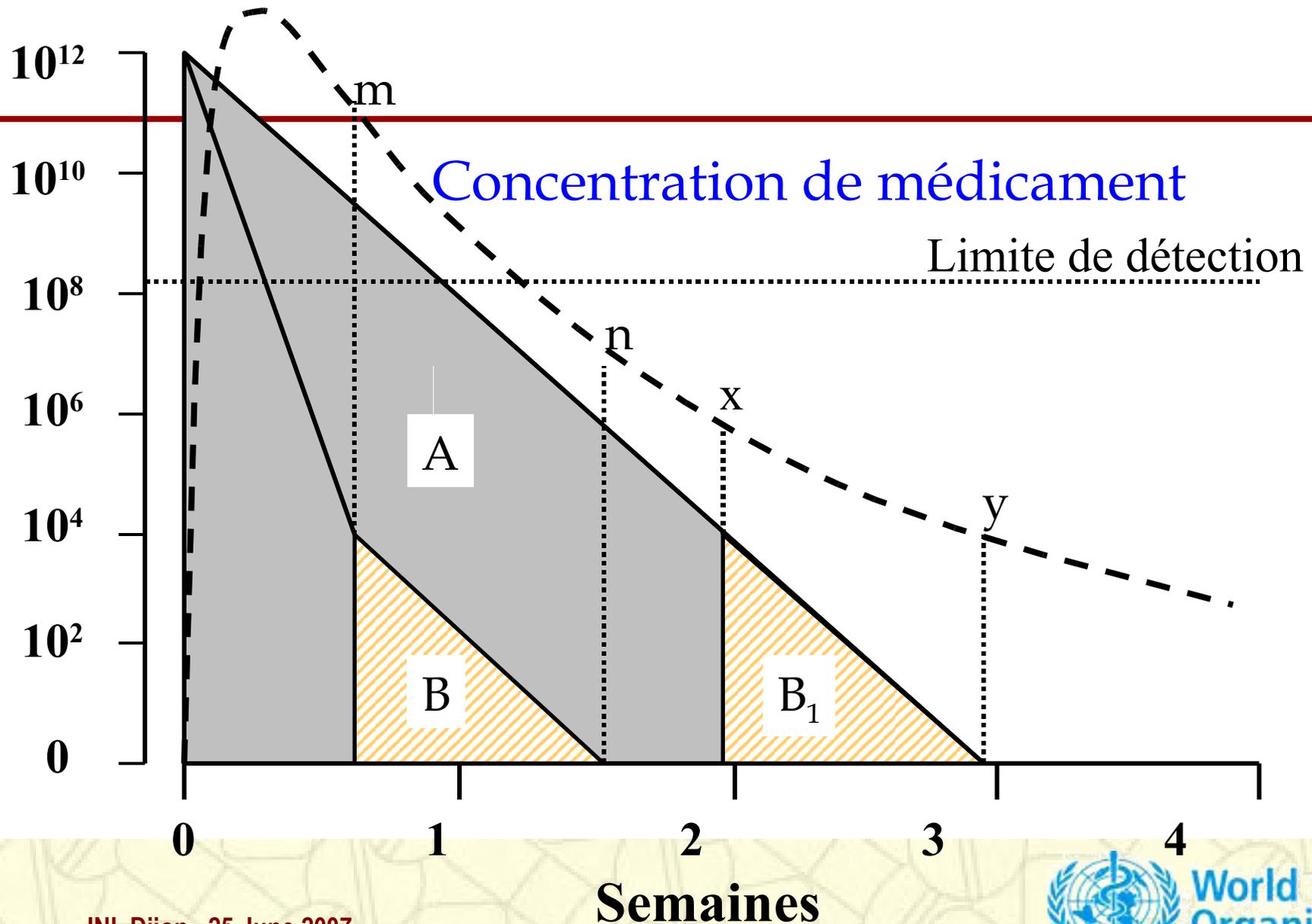


Caractéristiques des dérivés de l'artémisinine

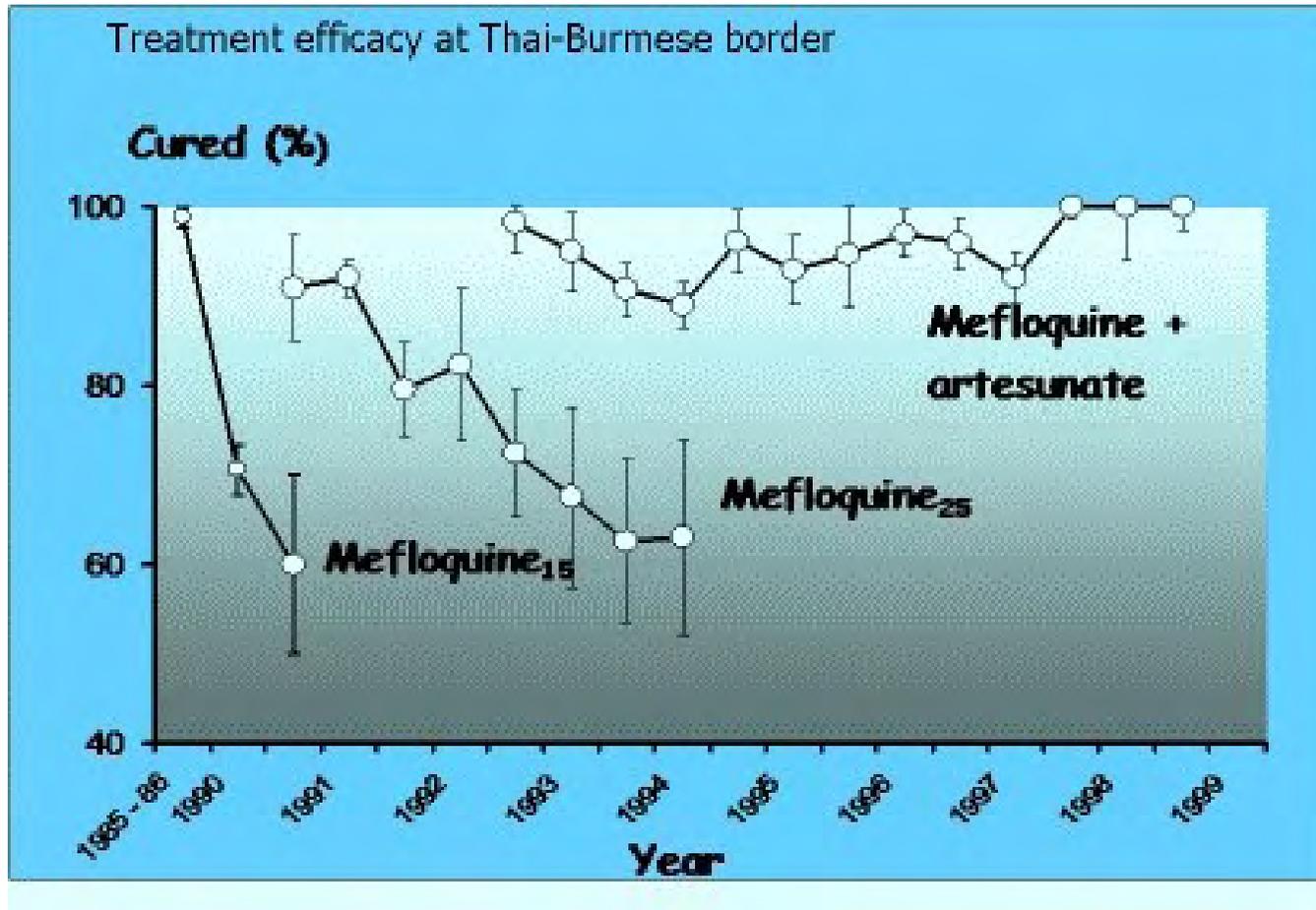
- Réduction rapide de la bio-masse parasitaire
- Efficace contre les souches résistantes
- Disparition rapides des signes cliniques
- Réduction du portage des gamétozoïtes
- Actif sur tous les stades
- 7 jours de traitement en monothérapie



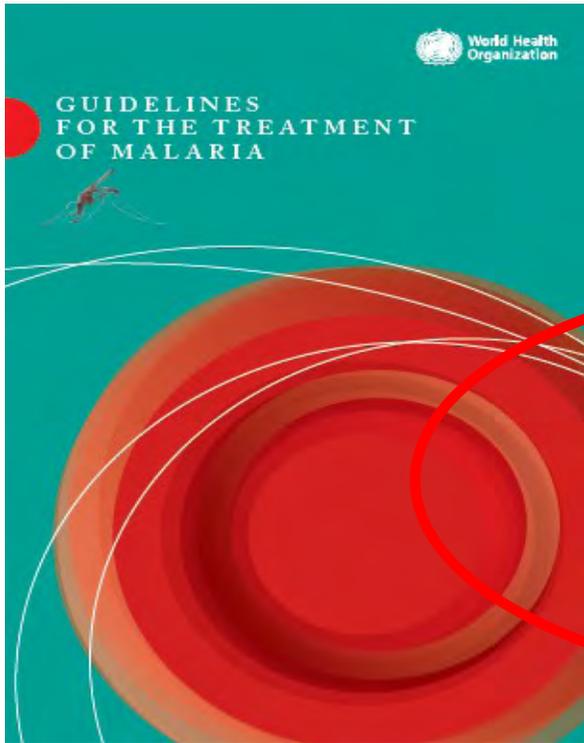
PARASITES TOTAUX



Etudes en Thaïlande



Recommandations de l'OMS en matière de traitement



Combinaisons recommandées:

- Combinaisons à base d'artémisinine
 - Artésunate-artémidaquine
 - Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine
 - Artésunate -méfloquine
 - Artéméther-luméfantrine

WHO appelle à l'utilisation des ACTs et à la surveillance de leur efficacité

Existe-t-il de la résistance aux dérivés de artémisinine?



Situation de la résistance aux dérivés de l'artémisinine

Pas d'échec lié à une résistance bien documenté mais :

In vitro

- Diminution de la sensibilité vitro en Chine et au Viet Nam fin des années 1990
- Différence géographique significative entre Bangladesh, ouest de la Thaïlande est de la Thaïlande et Cambodge
- Sensibilité in vitro croisée parmi les dérivés de l'artémisinine et les amino-alcools
- Sensibilité croisée et synergie in vitro entre les dérivés de l'artémisinine et les amino-alcools
- Résistance de *P. falciparum* aux dérivés de l'artémisinine instable mais se développe rapidement après la réintroduction de la pression médicamenteuse

Situation de la résistance aux dérivés de l'artémisinine

Pas d'échec lié à une résistance bien documenté mais :

Marqueurs moléculaires

- Résistance aux dérivés de l'artémisinine liée:
 - *ATPase6*
 - Amplification et expression de *pfmdr1*
 - Sensibilité croisée avec les amino-alcools
 - Identique au modèle murin



Situation de la résistance aux dérivés de l'artémisinine

Pas d'échec lié à une résistance bien documenté mais :

Efficacité clinique

- Augmentation de la CPT au cours des traitements aux ACTs
- Plusieurs cas d'échecs thérapeutiques (Inde, Cambodge et Thaïlande) (ACT ou monothérapie)
 - Sans disparition parasitaire ou échec tardif avec CI₅₀ élevée
 - Influence d'une splénectomie, parasitémie de départ élevée, immunosuppression



Conclusion

- ACTs sont les traitements les plus efficaces (monothérapie devrait être évitée)
- Surveillance continue de l'efficacité est nécessaire
- Signal d'alarme à la frontière Thaï-Cambodgienne et Afrique
- Combinaisons avec un médicament de mode d'action différent et non disponible en monothérapie

