

« Florilège » 2003- 04 en parasitologie

Martin DANIS, CHU Pitié-Salpêtrière

- **Paludisme :**
 - Epidémiologie: 2
 - Accès graves, physiopathologie: 2
 - Antipaludiques: 6
 - >nouvelles molécules
 - >nouvelles bithérapies
- **Cysticercose : 1**
- **Cryptosporidioses : 1**

Potential effect of climate change on malaria transmission in Africa
Tanser FC, Sharp B, Le Sueur D. Lancet 2003; 362: 1792-98

- 3 scénarios selon les modifications d'émission de gaz à effet de serres: **tous les 30 ans**
 - augmentation de la température de 1,1 à 2,5°C
 - variation importante de la pluviosité annuelle: + 2 à - 55 mm
 - augmentation modérée des aires de transmission: 5-7%
- Dans toutes les hypothèses augmentation de 16 à 28% du nombre de « personne-mois » d'exposition au paludisme
- Mais variation importante selon les pays:
 - ↗ plus de 100% au Zimbabwe, en Ethiopie et Afrique du Sud
 - ↘ au Mali, Burkina Faso, Ghana (sécheresse !)
- La pullulation des moustiques est cruciale : **eau** et chaleur



© WHO-TDR

SINGH N, NAGPAL AC, SAXENA A, SINGH MP.
 Changing scenario of malaria in central India, the replacement
 of *Plasmodium vivax* by *Plasmodium falciparum* (1986-2000).
 Trop Med Intern Health 2004; 9: 364-71. (Jabalpur, Inde)

- Etat de Madhya Pradesh (57,7 millions d'habitants),
 district de Mandla (1,5 m d'h.), surveillance du paludisme
 goutte épaisse à tous les sujets fébriles par passage
 tous les 15 jours dans 5 villages, chaque année:

	Nb lames examinées	% P. vivax	% P. falcip.
1986	1209	74	26
1988	2950	63	36
1993	2256	24	75
2000	583	10	90

SINGH N, NAGPAL AC, SAXENA A, SINGH MP.
Changing scenario of malaria in central India, the replacement
of *Plasmodium vivax* by *Plasmodium falciparum* (1986-2000).
Trop Med Intern Health 2004; 9: 364-71. (Jabalpur, Inde)

- Pas de lien avec les variations de la pluviosité
- Pas de lien avec la densité anophélienne des 2 vecteurs (*A. culicifacies*, *A. fluviatilis*), dont la résistance aux organochlorés a cependant cru
- Mise à disposition gratuite de chloroquine (+primaquine) à partir de 1992, renforcée en 1997 ?
- **Chloroquino-résistance présente dès 1987 (35%), augmente en 1994 (55%), jusqu'à 95% sur un échantillon limité en 1996. Explication principale donnée à cette modification.**

GRAU GE, MACKENZIE CD,...MOLYNEUX ME.
Platelet accumulation in brain microvessels in fatal pediatric cerebral malaria.
J Infect Dis. 2003; 187: 461-6. (Marseille, France, Blantyre, Malawi)

- Incertitudes sur le déterminisme du neuropaludisme: défaut d'immunité, chimiokines, cytokines (TNF α ?), molécules d'adhésion (ICAM1 ?), cellules endothéliales, cyto-adhérence,...thrombopénie périphérique classique dans tous les accès palustres
- Etude anatomopathologique et immunohistochimique (Ag monoclonal antiplaquettes) de prélèvements cérébraux chez des enfants décédés
 - groupe 1:accès palustres avec anémie grave (n=5)
 - groupe 2 : neuropaludisme (n=7)
 - groupe 3: encéphalopathies non palustres (n=5)
- Accumulation de plaquettes dans les microvaisseaux, colocalisées avec l'hémozoïne et parfois des leucocytes, chez les neuropaludismes, pas ou significativement moins dans les 2 autres groupes: rôles dans la pathologie ? Constatation semblable dans le neuropaludisme murain.
- **Piste pour une thérapeutique adjuvante dans les accès graves ?**

TAYLOR TE, FU WJ, CARR RA, et al.

Differentiating the pathologies of cerebral malaria by *postmortem* parasite counts. Nature Medicine 2004; 10: 143-5. (Blantyre, Malawi, East Lansing, USA, Liverpool, RU)

- Comparaison autopsique de 31 neuropaludismes, cliniquement parfaitement définis, et 11 décédés après coma non palustre
- **Lésions cérébrales:** -séquestration d'hématies parasitées dans les microvaisseaux -séquestration + anomalies intra et périvasculaires -pas de séquestration
- 7 sur 31 « neuropaludismes cliniques » n'ont pas d'anomalies spécifiques (erreur diagnostique: Reye, rupture d'anévrisme, hépatites fulminantes, méningite,...)
- 24 sur 31 sont confirmés neuropaludismes: 6 avec séquestration seulement, 18 avec séquestration + lésions vasculaires
- Des anomalies évocatrices au fond d'œil étaient présentes chez tous les neuropaludismes histologiques (sauf 1)
- Confirmation que la séquestration d'hématies parasitées dans les microvaisseaux cérébraux est toujours observée dans les neuropaludismes fatals: **pistes préventives et/ou thérapeutiques ?**

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

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; pipéraqune (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 ≤ 0,20 \$
 - Artésunate + méfloquine ≈ 6 \$
 - Artéméther + luméfantrine (visa OMS) ≥ 2,40 \$
 - **DHA + P (Holleykin Pharmaceutical) ≈ 1 \$**

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.
- Analyse autopsique de 21 cerveaux de sujets entrés dans l'étude 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%):
-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**

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 sont rapportés depuis 2001: résistance 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)

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 ?
- Combinaison fixe, peu onéreuse
- A quand le Lapdap +artésunate ou « CDA »™?

BORRMANN S, ADEGNKA 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 parasitémiques 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

GARCIA HH, PRETELL EJ, GILMAN RH, et al.

A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis.

N Engl J Med 2004; 350: 249-58. (Lima, Pérou)

- Etude de 120 patients: cysticercose cérébrale active avec crises convulsives, sous antiépileptique, suivis pendant 30 mois
- 60 → albendazole 800mg/j + dexaméthasone 6mg/j X 10 j
- 60 → 2 placebos X 10 j
- Critère de jugement: diminution du nombre de crises convulsives

Epilepsie	Traitement	% de réduction	IC 95%
Toutes crises	Albendazole	46%	-74 - 83%(NS)
Crises partielles	Albendazole	41%	-124 - 84%(NS)
Crises généralisées	Albendazole	67%	20 – 86 (S)
Survenues de crises généralisées	Placebo	22 sur 59	RR= 1,63 IC 95: 0,91-2,92
	Albendazole	13 sur 57	