

L'actualité dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* est fortement marquée par le développement d'associations thérapeutiques :

Jean-François Faucher
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Saint-Jacques
CHU de Besançon

1) Prophylaxie :

En zone d'endémie, la chloroquino-résistance amoindrit l'efficacité de la prévention du paludisme par la chloroquine pendant la grossesse. Sous l'impulsion d'équipes exerçant en Afrique anglophone, des stratégies de traitements intermittents (une cure à la fin du premier et du deuxième trimestre de grossesse) par l'association sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®) sont actuellement en cours de validation (1). Ce type de schéma a le grand avantage de permettre une supervision des traitements.

En France, l'actualité a été marquée par l'enregistrement fin 2001 de l'association atovaquone-proguanil (Malarone®) pour l'adulte et l'enfant de plus de 40 kg. La Malarone® est la première prophylaxie causale commercialisée en France. On peut la prescrire en alternative à l'association chloroquine-proguanil, pour les séjours dans les pays du groupe 2 ou bien en alternative à la méfloquine (ou à la doxycycline) pour les séjours dans les pays du groupe 3, en fonction des contre-indications, précautions d'emploi et interactions respectives identifiées chez le voyageur concerné. L'avantage que représente un schéma thérapeutique permettant d'interrompre la prophylaxie 7 jours après le retour doit être mis en balance avec le coût élevé de ce traitement. Il est vrai aussi que dans les essais contrôlés comparatifs, la Malarone® est légèrement mieux tolérée que le Lariam® et la Savarine® (2,3).

En France toujours, la grossesse n'apparaît plus comme une contre-indication d'une prophylaxie par la méfloquine (Lariam®). L'utilisation chez la femme enceinte de la méfloquine à titre prophylactique ne doit cependant être envisagée qu'en l'absence d'alternative d'efficacité équivalente.

Hors hexagone, un regain d'intérêt pour les amino-8-quinoléines (prophylaxies causales) est illustré par la part non négligeable donnée aux USA à la primaquine (non enregistrée actuellement dans cette indication) dans les perspectives thérapeutiques concernant la prévention du paludisme (4), ainsi que par le développement (Glaxo Smith Kline) de la tafénoquine, un dérivé de la primaquine bien toléré cliniquement et d'élimination lente (5).

2) Traitement curatif :

La fosfidomycine (dérivé de la fosfomycine) est probablement la seule nouvelle molécule en cours de développement clinique. Si on tient compte du fait que l'artémisinine et ses dérivés ont été découverts il y a plus d'un quart de siècle, bien des « nouveautés » de ces dernières années sont en fait des associations de molécules connues. Citons à titre d'exemple les derniers antipaludiques enregistrés en France :

- L'atovaquone-proguanil (Malarone®), indiquée dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* de l'adulte et de l'enfant à partir de 12 ans. Le schéma thérapeutique comporte une prise par jour pendant 3 jours.
- L'artéméther-benflumétol (Riamet® en Europe, Co-artéméther® en Afrique francophone), indiqué dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* de l'adulte et de l'enfant à partir de 12 ans (et à partir de 35 kg). Le schéma thérapeutique comporte deux prises par jour pendant 3 jours. La bio-disponibilité à jeun est faible.

L'association proguanil-dapsone (Lapdap®) est en cours de développement pour l'Afrique anglophone. Certes, ce produit n'est pas dénué d'efficacité et son schéma d'administration est simple. On peut cependant s'étonner de l'utilisation indiscriminée de la dapsone dans une région où le déficit en G-6-PD est fréquent. La réponse est à trouver dans le très faible coût de ce médicament. On remarque toutefois que l'avantage du coût, bien réel, est réversible puisque politique-dépendant, alors que le désavantage constitué par de possibles accidents hémolytiques chez les sujets déficitaires en G-6-PD ne l'est pas.

Près de la frontière entre la Thaïlande et le Myanmar, véritable Mecque de la chimio-résistance, l'association méfloquine-artésunate, mise en place en 1993 a permis de sortir de l'impasse thérapeutique auquel conduisait l'inexorable progression des chimiorésistances (6). Il semble en effet que l'action combinée d'un dérivé de l'artémisinine, dont l'action est à la fois puissante, rapide, mais brève et d'un antipaludique «classique» de demi-vie d'élimination lente, non seulement accroisse l'efficacité thérapeutique, mais aussi diminue le risque d'émergence de souches résistantes à l'antipaludique d'élimination lente (figure 1). De plus, avec ce type d'association, les parasites ne sont à aucun moment exposés au dérivé de l'artémisinine seul, limitant considérablement l'émergence de résistances à ce produit. La théorie pharmacodynamique est séduisante et les données de terrain (non comparatives) en Thaïlande sont compatibles avec cette théorie (6). Enfin, le spectre parasitaire des dérivés de l'artémisinine est large, incluant les jeunes gamétocytes. En conséquence, la production de gamétocytes habituellement observée au décours d'un traitement antipaludique est réduite par l'utilisation d'un de ces dérivés. Il est possible que cette vertu thérapeutique ait un impact sur la transmission (en la réduisant), plus volontiers dans un contexte de paludisme instable (saisonnier).

L'OMS s'est récemment impliquée dans le développement de telles associations en Afrique (7), en réponse à la progression, elle aussi inexorable quoique moins spectaculaire qu'en Asie, des chimiorésistances. Du concept précédemment décrit, peuvent découler de nombreuses associations : sulfadoxine-pyriméthamine-artésunate, amodiaquine-artésunate, chloroquine-artésunate, pyronaridine-artésunate.

L'action rapide et puissante des dérivés de l'artémisinine a fait, en vain, spéculer il y a quelques années sur leur supériorité par rapport à la quinine pour traiter les paludismes sévères. Le développement des dérivés de l'artémisinine se fait désormais en association avec d'autres molécules pour traiter des paludismes non compliqués, en vue notamment de freiner l'émergence des chimiorésistances. Un paradoxe et un pari aussi, puisque ce postulat, dont les fondements pharmacodynamiques sont solides, découle non pas d'un essai contrôlé, mais d'une étude d'observation (6).

Références :

- 1) Goodman CA, Coleman PG, Mills AJ. The cost-effectiveness of antenatal malaria prevention in sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 2001 Jan-Feb;64(1-2 Suppl):45-56.
- 2) Hogg B, Clarke PD, Camus D, et al. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: a randomised, double-blind study. *Malaria International Study Team. Lancet.* 2000 Dec 2;356(9245):1888-94.
- 3) Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U, et al. Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in non-immune travelers: results from a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis.* 2001 Oct 1;33(7):1015-21.
- 4) Shanks GD, Kain KC, Keystone JS. Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. II. Drugs that may be available in the future. *Clin Infect Dis.* 2001 Aug 1;33(3):381-5.
- 5) Lell B, Faucher JF, Missinou MA, et al. Malaria chemoprophylaxis with tafenoquine: a randomised study. *Lancet.* 2000 Jun 10;355(9220):2041-5.
- 6) Nosten F, van Vugt M, Price R, et al. Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study. *Lancet.* 2000 Jul 22;356(9226):297-302.
- 7) Adjuik M, Agnamey P, Babiker A, et al. Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in African children: a randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2002 Apr 20;359(9315):1365-72.

Citation suggérée:

Faucher JF. L'actualité dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* est fortement marquée par le développement d'associations thérapeutiques. *Infections en Ligne* 2002;2:12-4. Accessible sur: www.infectiologie.com/public/documents/editos/2002/paludisme.pdf

Figure 1 : Impact de l'association artésunate-méfloquine sur la cinétique de décroissance de la charge parasitaire *in vivo* (dans une région où sévit la méfloquino-résistance) : A J4, alors que l'artésunate n'agit plus (élimination rapide), la charge parasitaire résiduelle exposée à la méfloquine (élimination lente) est approximativement de 10^{10} parasites dans le groupe monothérapie et de 10^5 parasites dans le groupe bithérapie, réduisant le risque d'émergence de souches résistantes à la méfloquine. D'après N.J. White, *Antimicrob. Agents Chemoth.* 1997. 41 : 1413-22.

Charge parasitaire d'un paludisme non compliqué : 10^{10} – 10^{12} parasites

