

TRAITEMENTS DU PALUDISME : **efficacité, résistances,** **stratégies thérapeutiques**

Martin DANIS

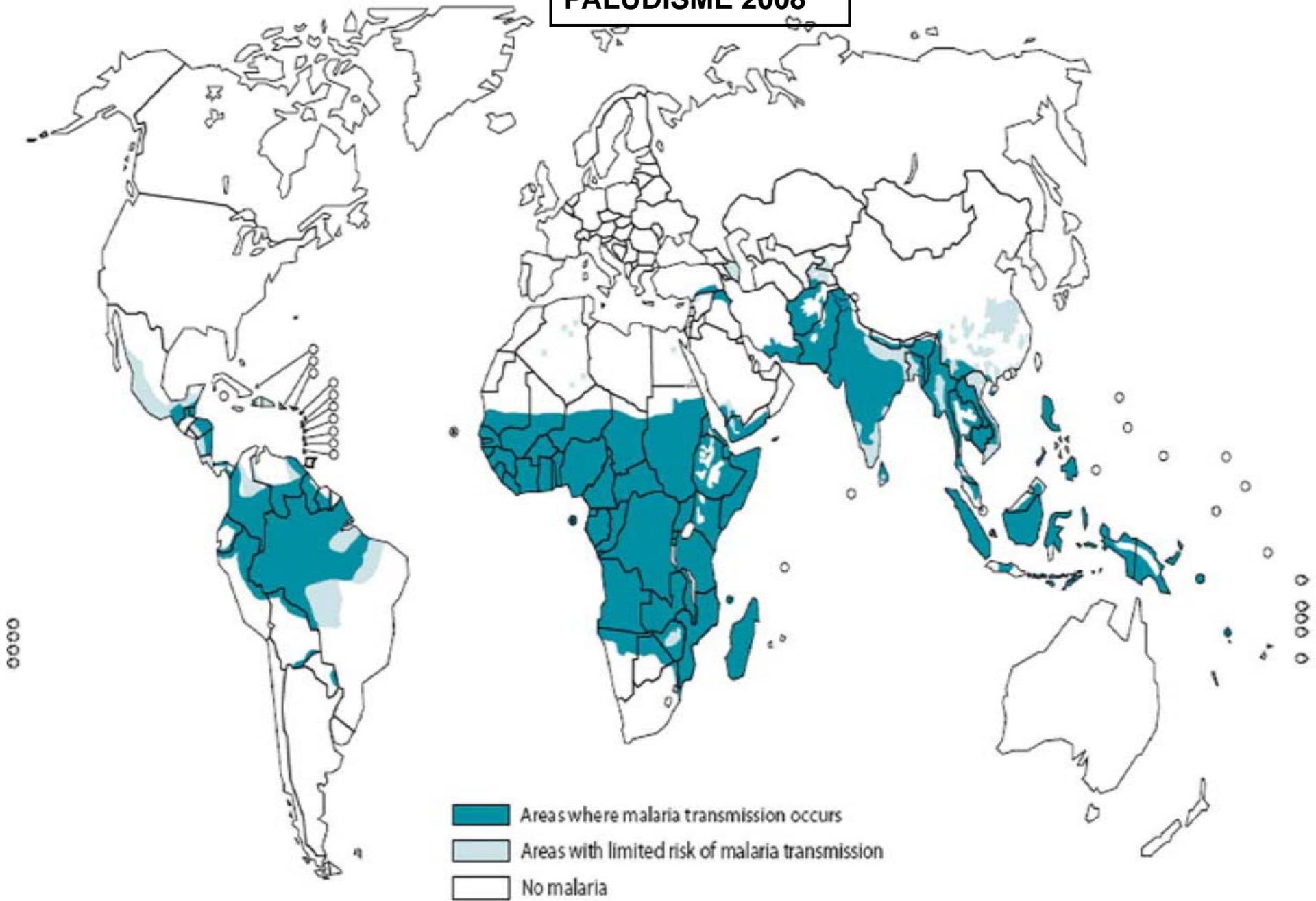
Parasitologie-Mycologie,

Département des Maladies Infectieuses, Parasitaires et
Tropicales,

UMR S945 Inserm , CHU Pitié-Salpêtrière, CNR du Paludisme
Université P. & M. Curie - Paris 6.

DESC de Pathologies Infectieuses et Tropicales, clinique et biologique

PALUDISME 2008



Situation mondiale
Rapport publié en
septembre 2008

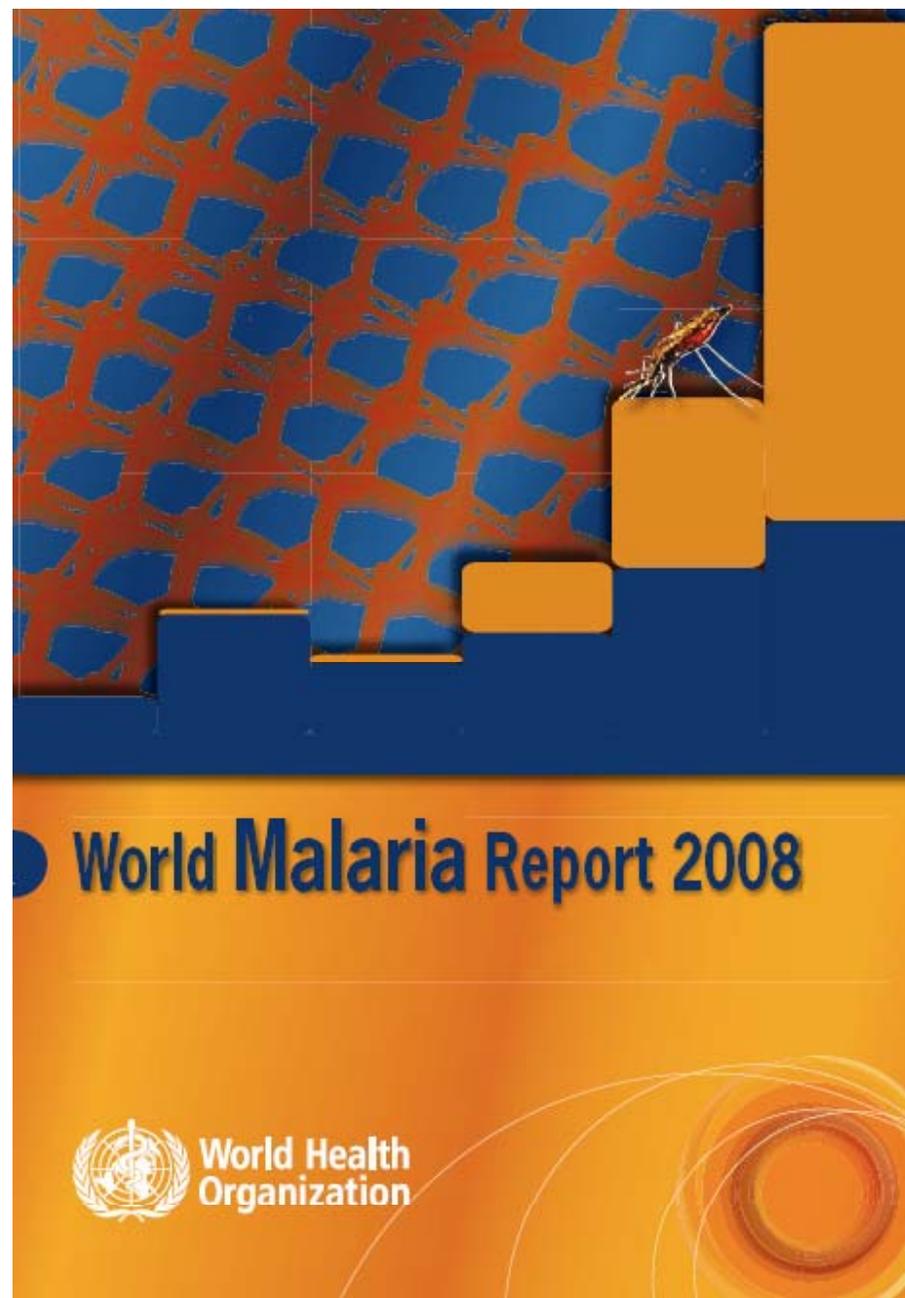
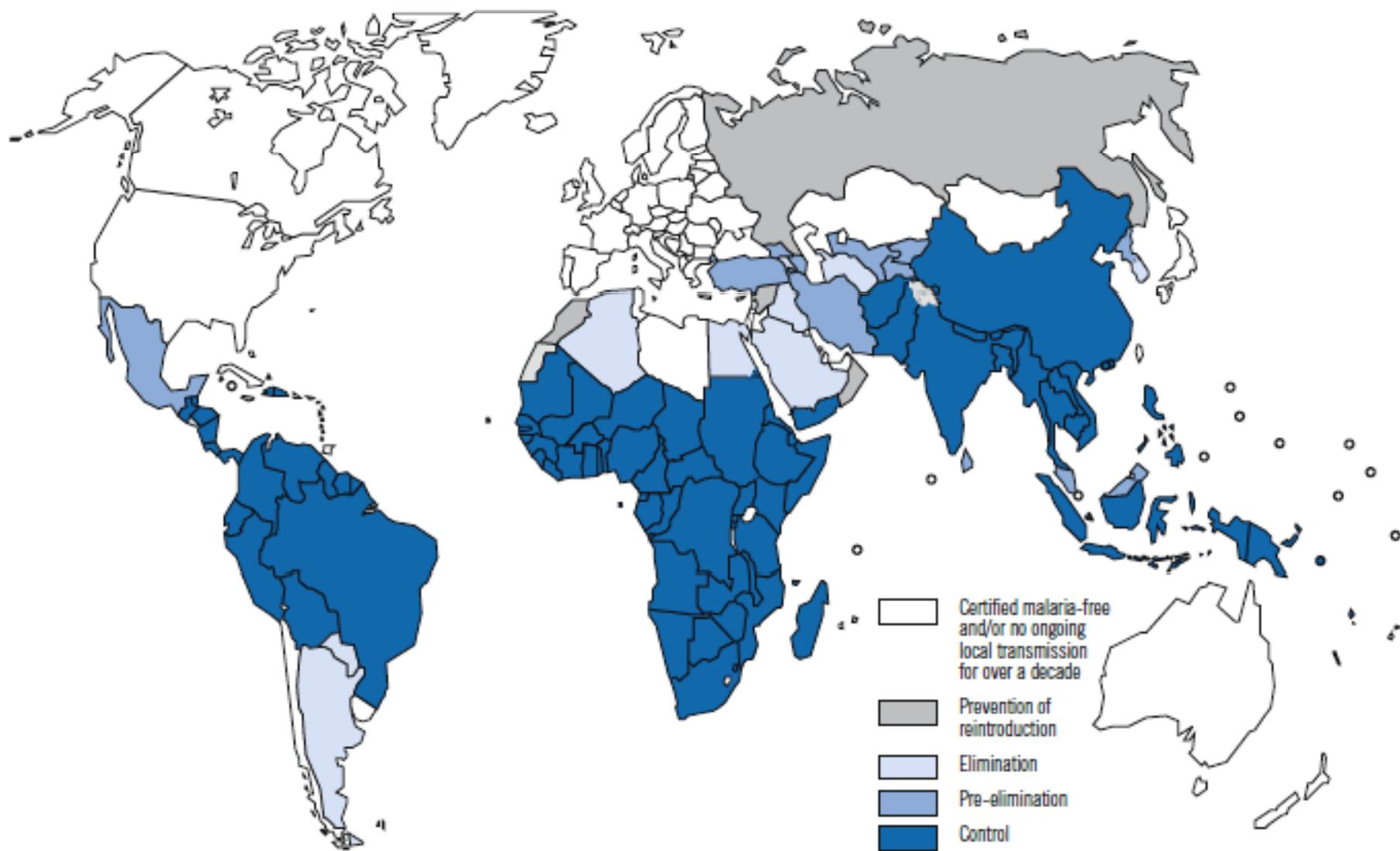


Fig. 3.1 Malaria-free countries and malaria-endemic countries in phases of control, pre-elimination, elimination and prevention of reintroduction, end 2007



* China, Indonesia, Philippines, Solomon Islands, Sudan, Vanuatu and Yemen have subnational elimination programmes.

LA LUTTE ANTIPALUDIQUE

- 1992 : Déclaration mondiale (Conférence ministérielle – OMS): situation mauvaise, extension des **pharmaco-résistances**, prévenir la mortalité, réduire la morbidité par un diagnostic précoce et un **traitement rapide**, prévention sélective
- 1998 : Programme OMS « **Faire reculer le paludisme** » (Roll back malaria): réduire de moitié le poids (mortalité ?) du paludisme dans la population d'ici 2010.

23 avril 2005:Editorial, Lancet 2005;365:1439: pessimiste !!

Espoir en 2009 ?

SITUATION DU PALUDISME DANS LE MONDE

OMS SITUATION 1997-2003

- **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 controversées...

EVOLUTION 2004-2007

World Malaria Report 2008. *World Health Organization*,
Sept 2008 :

250 million cases of malaria each year (190 à 330) with about **1 million dead**, most of this mortality occurs among children under 5 years of age in sub-Saharan Africa.



Depuis 2004 diminution de l'endémie due aux moyens de lutte préconisés par l'OMS ?

- Moustiquaires imprégnées longue durée
- Associations médicamenteuses à base d'artémisinine (ACT), un peu plus disponibles grâce au Fonds Mondial
- Traitement préventif intermittent (TPI) pendant la grossesse (discussion sur le TPI enfants ?)
- Pulvérisations intra-domiciliaires d'insecticides
- Les changements climatiques et mouvements de populations y sont-ils aussi pour quelque chose ?
- La notification des cas a-t-elle changé (cas = TDR+) ?

Au sein des 45 pays d'Afrique :

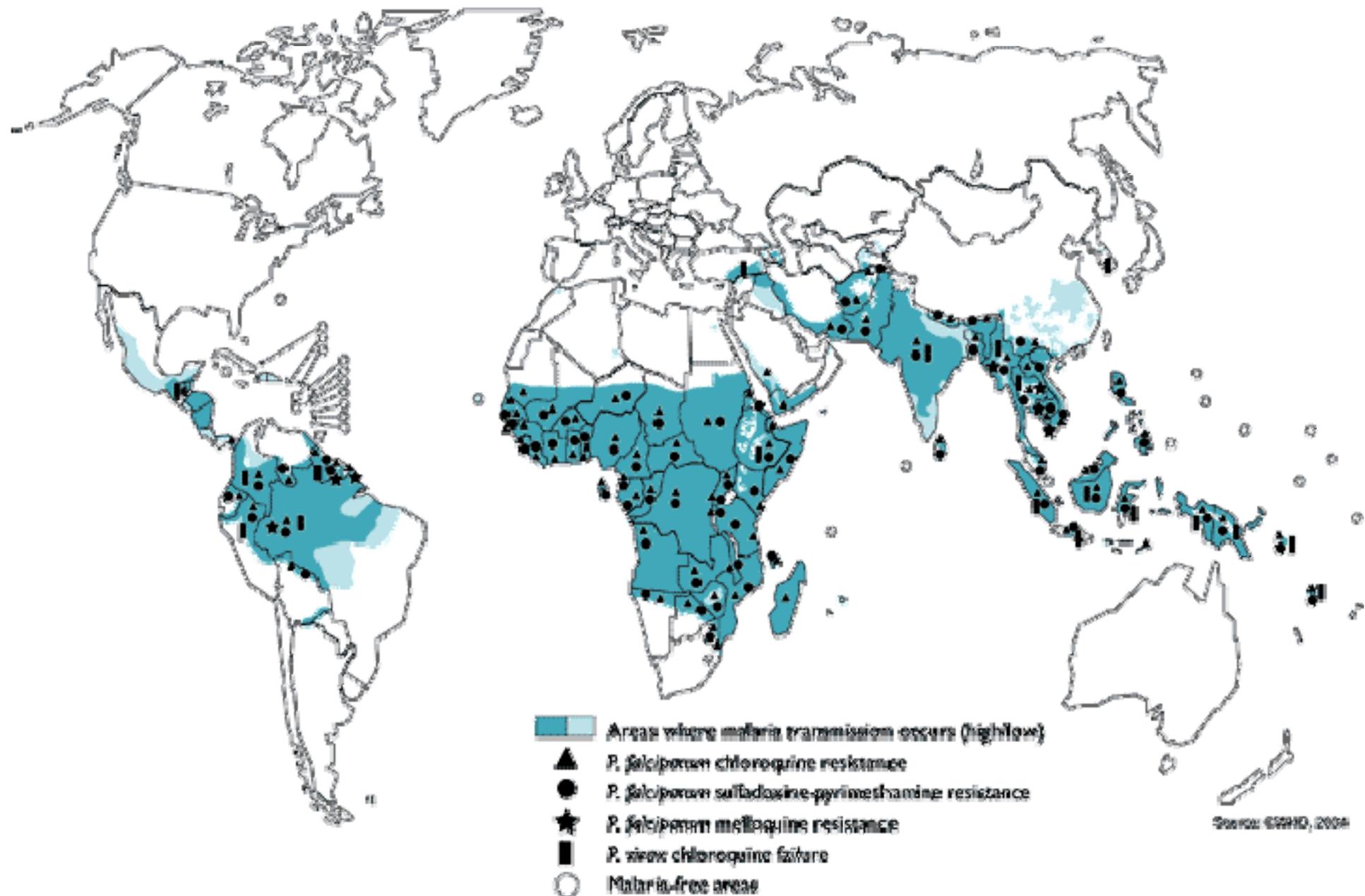
- La surveillance s'améliore
- La couverture de certaines interventions a permis dans 7 pays de réduire de 50 % la morbidité et la létalité entre 2000 et 2007

Dans 22 pays du Monde le nombre de cas de paludisme a chuté de 50 % au moins entre 2000 et 2006

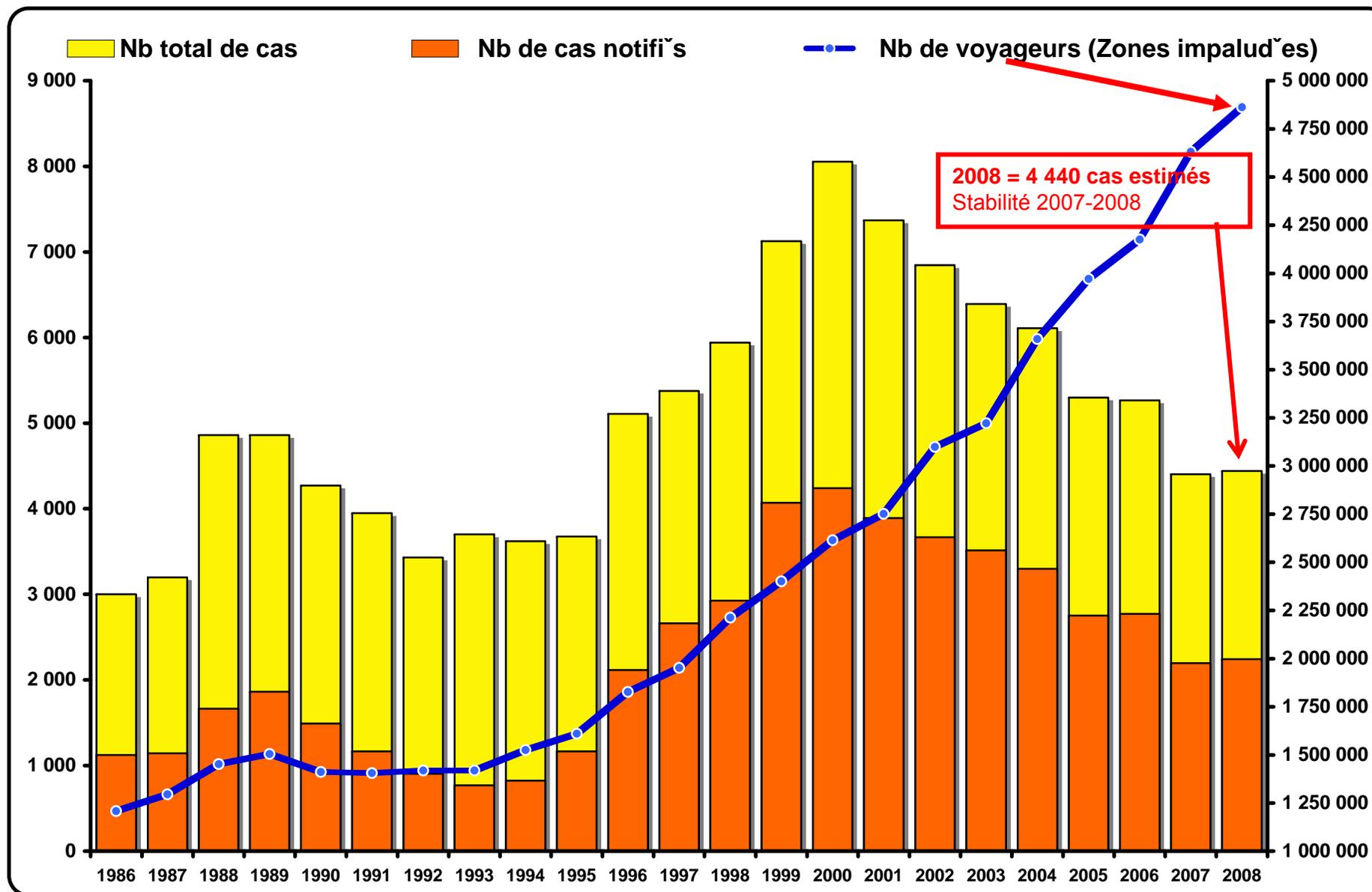
29 des 109 pays concernés seraient en voie d'atteindre les cibles d'ici 2010

Mais dans certains pays n'a-t-on pas changé l'outil de notification des cas ? (TDR versus clinique)

Malaria transmission areas and reported drug resistance, 2004



Évolution du nombre de cas notifiés et estimés



PALUDISME D'IMPORTATION EN FRANCE METROPOLITAINE 1986-2008

Paludisme: diagnostic rapide !

Quelles exigences pour le diagnostic biologique
d'accès palustre ?

- Accès palustre ? Formes **asexuées** de *Plasmodium* dans le sang
- Espèce en cause ? *Plasmodium falciparum*
ou autre espèce
- Quelle charge parasitaire ? Parasitémie < **4%**
- Quel délai de rendu de résultat ? < **2 heures**

Recommandations de la Conférence de Consensus
révisée 2007



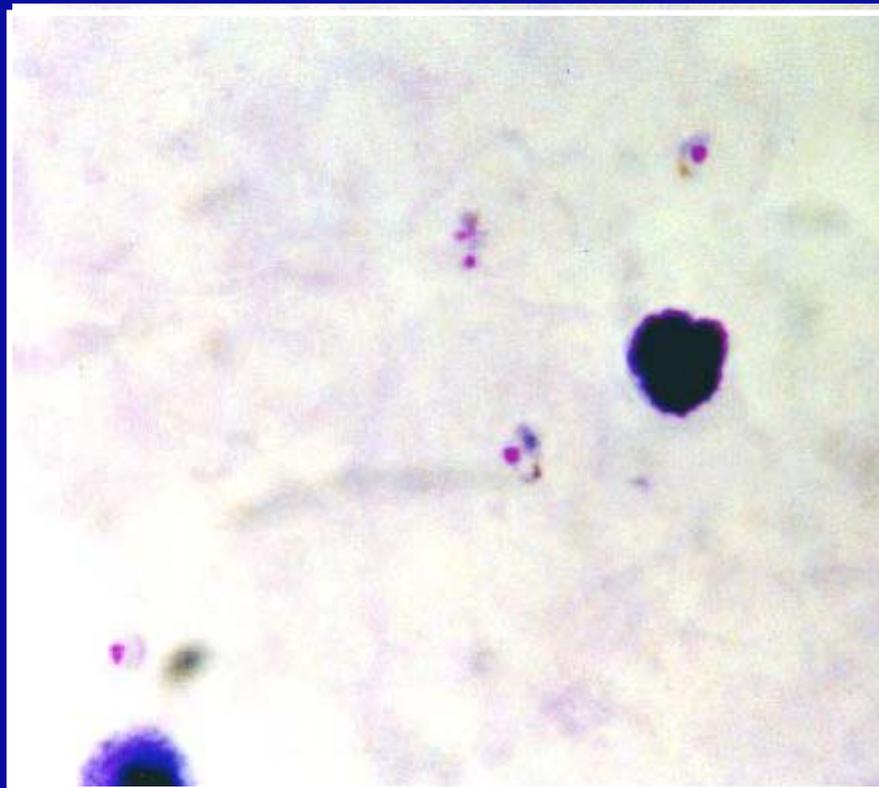
Frottis sanguin mince coloré au Giemsa. Sensibilité : 100-150 parasites/ μ L



ANOFEL

La Goutte épaisse « rapide »

Mise au point et évaluation d'une technique de goutte épaisse rapide: séchage à 37°C, hémolyse-fixation par saponine-formol.



- ✉ Réalisation technique < 10 min.
- ✉ Meilleur aspect des parasites
- ✉ Moins d'artefacts
- ✉ Parasitémies mesurées plus élevées (sensibilité=10-15 p/μL)
- ✉ Personnel peu expérimenté
- ✉ Coût modéré : 0,012 €

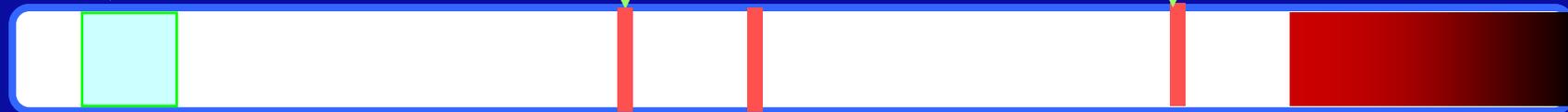
Danis et al. Journées de biologie praticiennes Paris, décembre 2001r- Thellier et al. Société Française de Parasitologie, Maison Alfort, janvier 2002. Thellier et al. Annals of Tropical Medicine and Parasitology , 2002.

Les tests immunochromatographiques sur bandes ou tests de détection rapide (TDR) : interprétation des résultats

AcM* anti AgP
(IgX de Y)

AcM
anti HRP2

AcM
anti IgX de Y

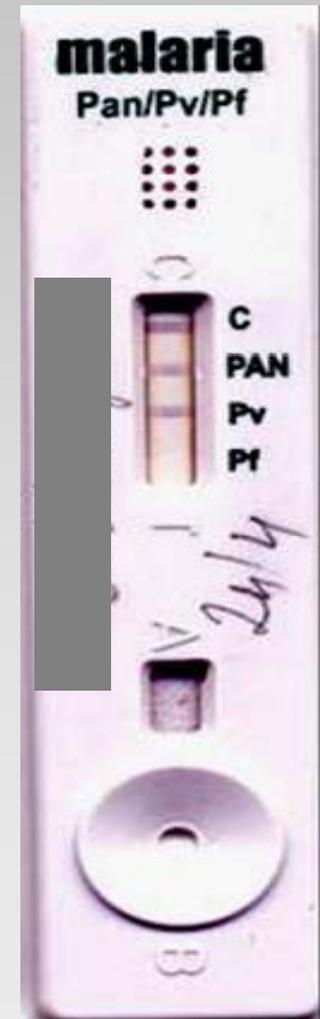
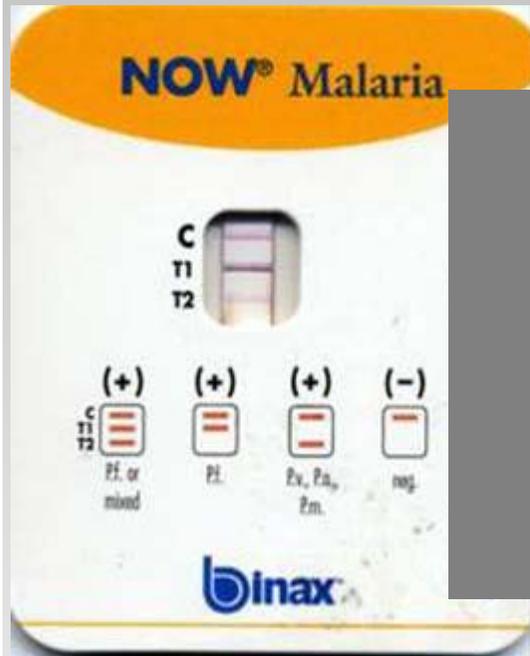


*Test positif, espèce
Plasmodium falciparum
ou co-infection*

AcM
anti *Plasmodium* spp.

*anticorps monoclonal

Les tests immunochromatographiques sur bandelettes (TDR): exemples



Détection antigénique d'HRP2 **sensible** et spécifique de *P. falciparum* : **utile en zone rurale** ?
Détection antigénique de genre *Plasmodium* (pLDH, pAldolase) moins sensible
Détection antigénique *P. vivax* (PvLDH, ...) peu sensible.

Médicaments

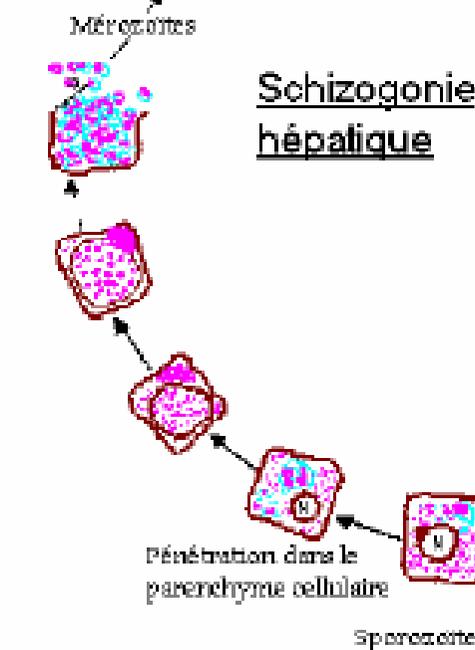
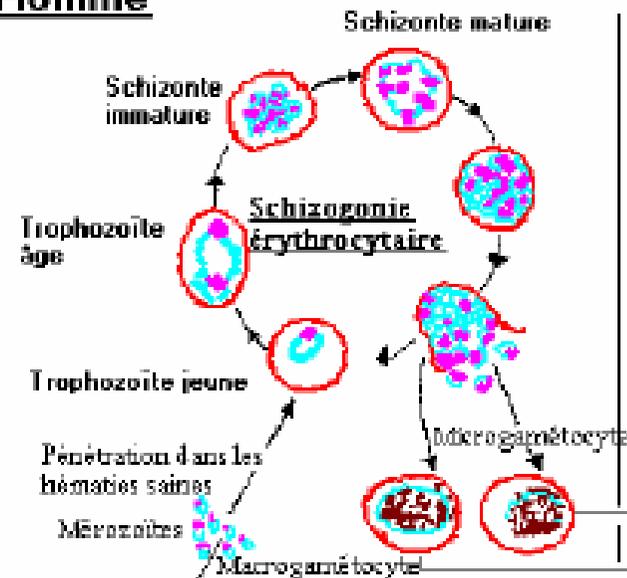
Schizontocides érythrocytaires

Gamétocytocides

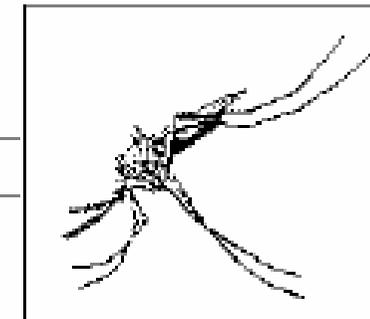
et

Schizontocides hépatiques

Homme



Moustique



Anopheles spp

Cycle sexué
sporogonie

Macrogamétocyte

Exflagellation
microgamétocyte

Oocyste contenant
des sporozoïtes

Schéma du cycle de *Plasmodium falciparum* (NCDC, site Web: <http://www.malaria.org>)

PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES (1)

- I- SCHIZONTOCIDES ERYTHROCYTAIRES

- 1) ANTIPALUDIQUES NATURELS:

- ALCALOÏDES DU QUINQUINA*

- Quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine

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

- DERIVES DU QINGHAO (armoïse)*

- Qinghaosu ou artémisinine, artéméther, artésunate

- (Paluther®, Coarsucam®, Riamet®, Coartem®, Eurartesim®...)

(*actifs en bloquant l'utilisation de l'hémoglobine par le plasmodium)

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®*, *Eurartesim®*)

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

- Méfloquine** (Lariam®),

- Halofantrine** (Halfan®),

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

(*actifs en bloquant l'utilisation de l'hémoglobine par le plasmodium)

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®)~~

(*inhibiteurs de la DéHydro-Ptéroate-Synthase (DHPS) ou de la DéHydro-Folate-Réductase (DHFR) et bloquent la synthèse des acides nucléiques du plasmodium)

PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES (4)

- **I- SCHIZONTOCIDES ERYTHROCYTAIRES**

- 3) AUTRES ANTIPALUDIQUES

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

- Pyronaridine (+artésunate = *Pyromax*™)

- 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 cp (*Arsumax*®),~~
artéméter IM (*Paluther*®)
artésunate IV (ATU)

• Traitements prophylactiques

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

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

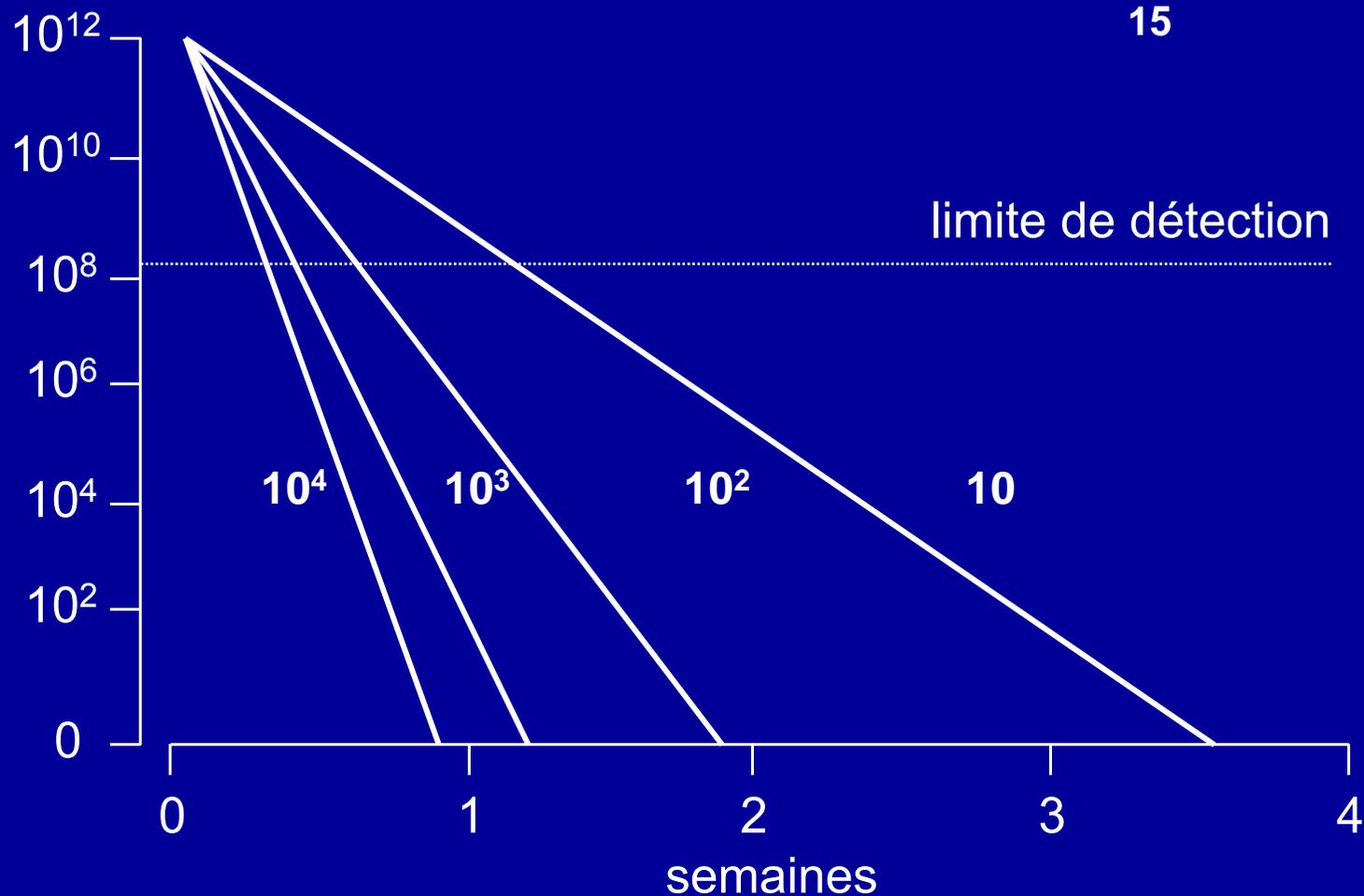
Quinine, méfloquine, Sulfadox.-Pyriméth.: $10-10^3$

Antibiotiques antipaludiques (cyclines): 5-10

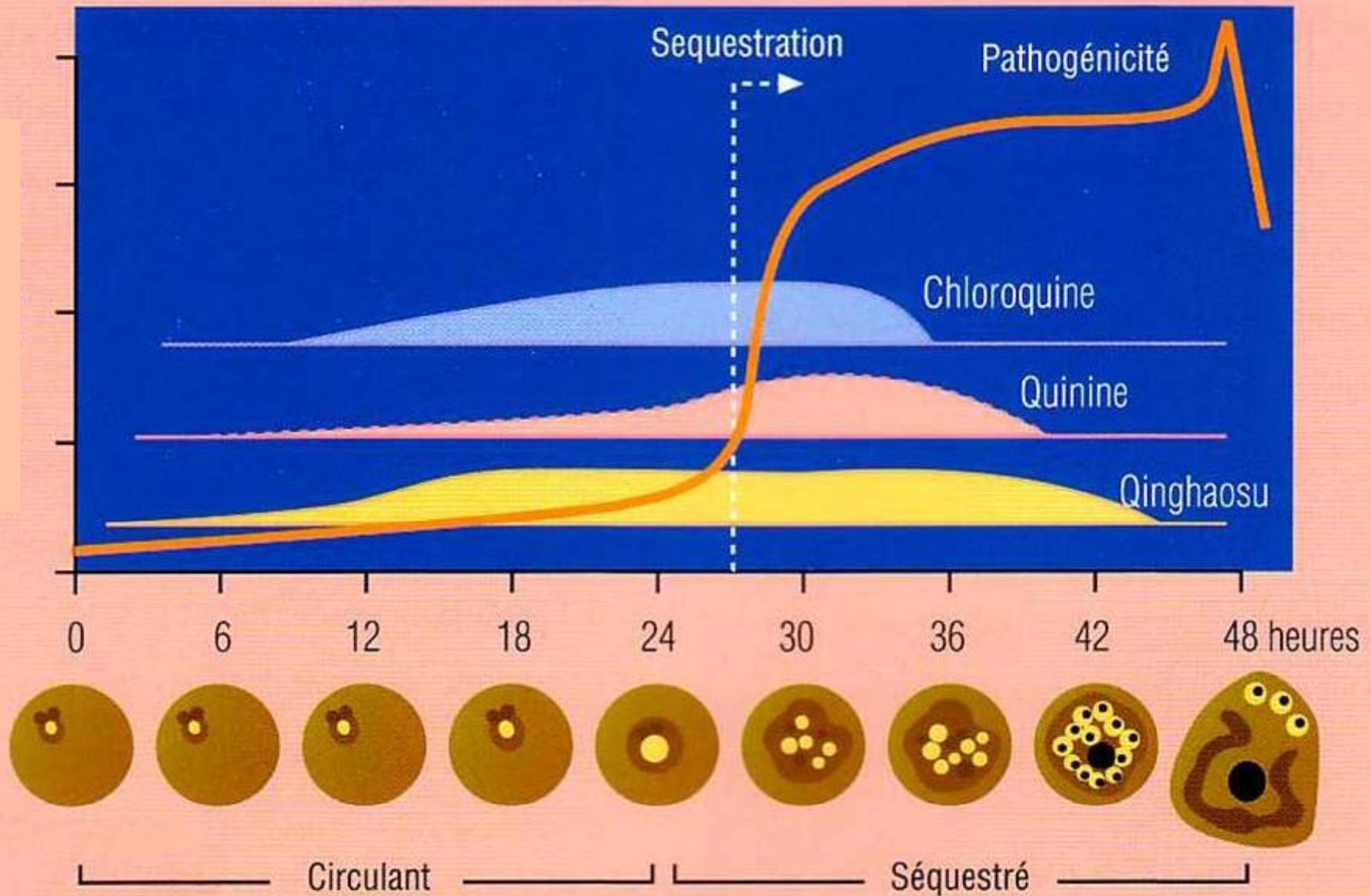
Clairance parasitaire selon différents antimalariques

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)



MODES D'ACTION DES ANTIPALUDIQUES

- Inhibition de la digestion de l'hémoglobine dans la vacuole nutritive du plasmodium:

1- chloroquine, amodiaquine, *pipéraquline*

2- quinine, méfloquine, halofantrine, luméfantrine

- Alkylation des métabolites de l'hémoglobine, production de radicaux libres: artémisinines (dihydro-)

- Blocage de la fabrication des acides nucléiques:

1- cytochrome b \rightarrow ATP \searrow : atovaquone

\approx { 2- inhibition de la DHPS: sulfadoxine, dapsonne (antifoliques)
3- inhibition de la DHFR: pyriméthamine, cycloguanil (antifoliniques)

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 et 2003

- 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)

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:

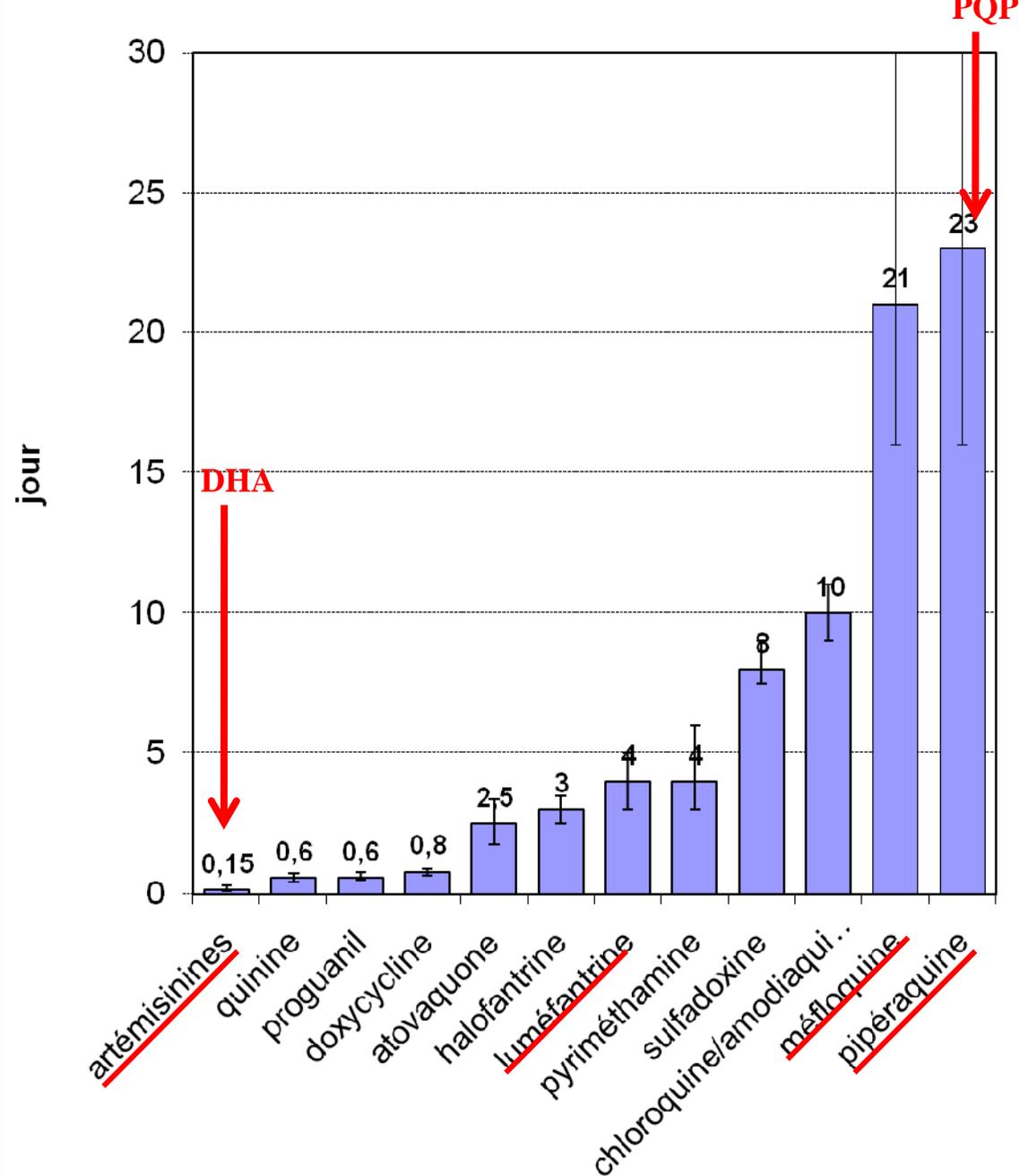
- 2 molécules à mode d'action différent (synergie ?)
- Rapidement efficace sur *P. falciparum*
- Demi-vies d'élimination sanguine complémentaires ou coordonnées
- Bien tolérée
- Administrable en cure brève (1 à 3 jours)
- Coût modéré

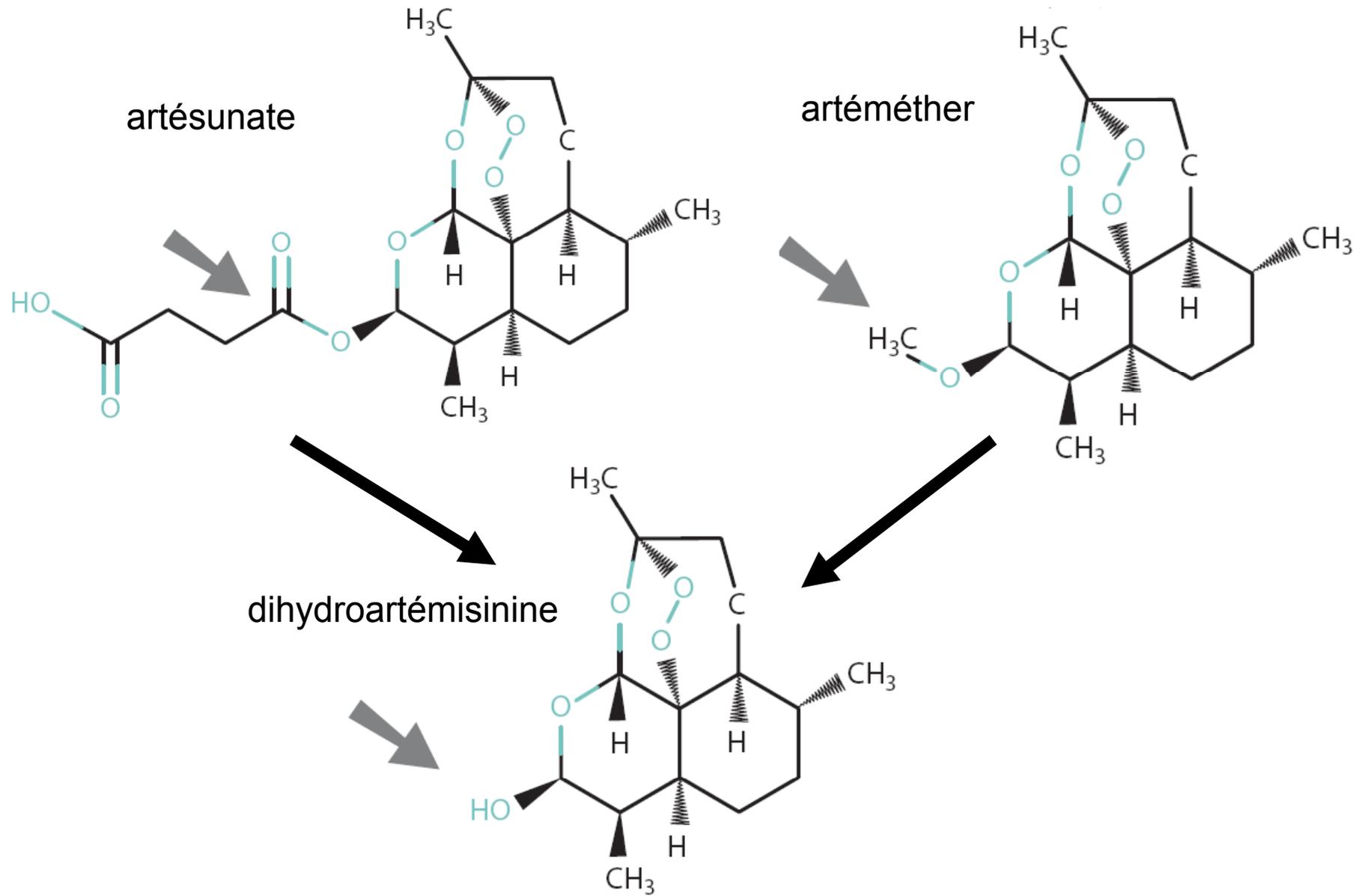
Pharmacocinétiques :
coordonnées
ou complémentaires ?

plutôt complémentaires pour
artéméther-luméfantrine,
artésunate- méfloquine,
DHA-PQP, !

Problèmes avec la PQP ?

Demi-vie d'élimination sanguine des antipaludiques





Dérivés de l'artémisinine (sesquiterpène lactone peroxyde),
 par héli synthèse d'extraits d'une plante : l'armoise *Artemisia annua*

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*
- Peu ou pas de résistance de *P. falciparum* cliniquement identifiée à ce jour (rare en 2007 en Asie SE)
- Demi-vie d'élimination courte: avantage / inconvénient
- Bonne tolérance (sauf pendant la grossesse, 1^{er} T ?)

Atovaquone-Proguanil (A-P)

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

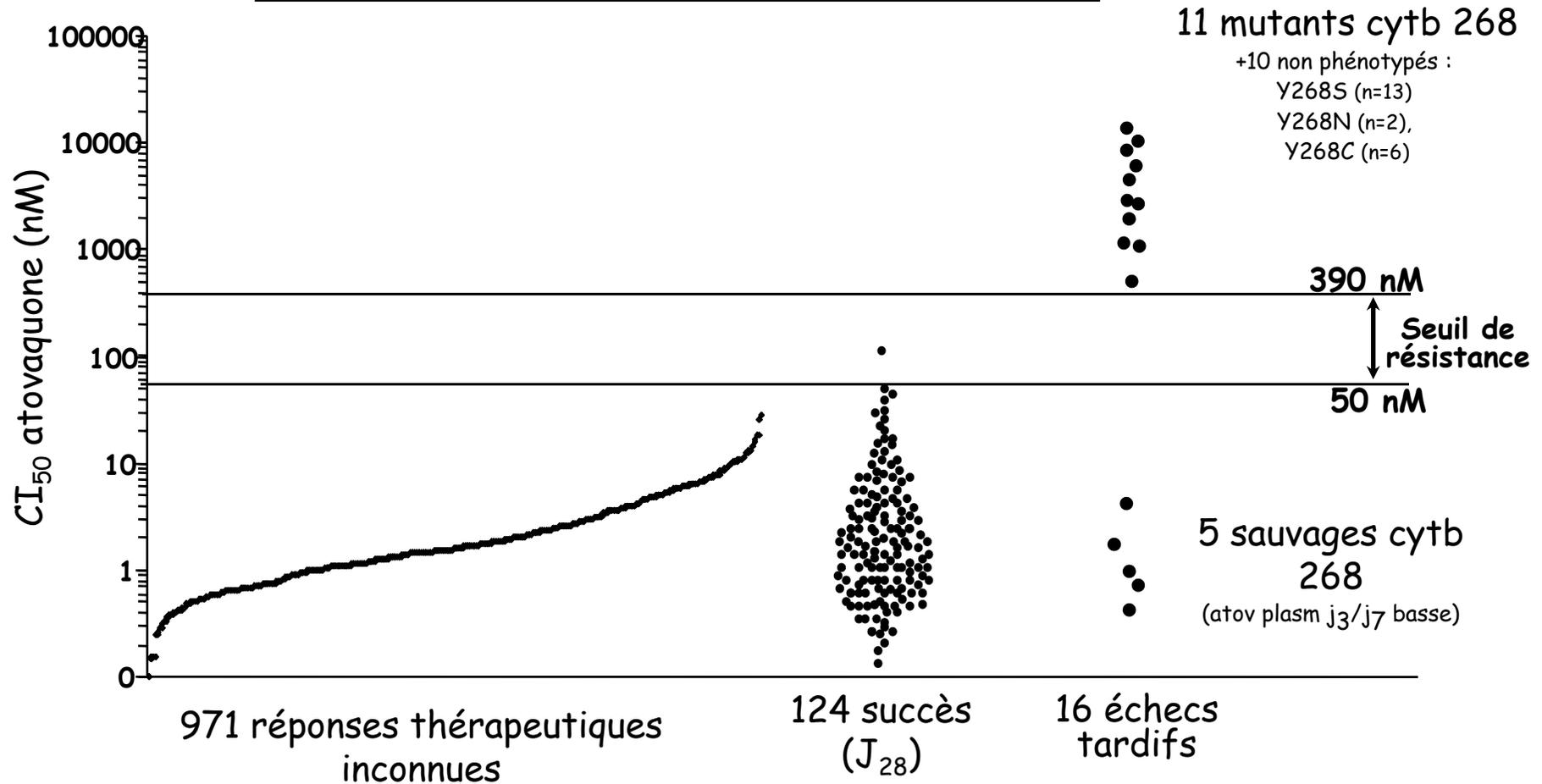
- Atovaquone: hydroxynaphtoquinone: inhibe la synthèse d'ATP (cytochrome b) Biodisponibilité médiocre (20-23%), $t_{1/2} = 50-70h$
Activité schizonticide lente: TDP= 60-70h (~18% + à J3)
- Proguanil: inhibiteur de la DHFR, cycloguanil métabolite actif, $t_{1/2} = 19h$, Activité schizonticide lente.
- Association **synergique** minimisant l'émergence des résistances: **le proguanil lui-même amplifie l'activité de l'atovaquone**. Peu (mutation Cyt b) de résistance actuellement (1-5%)
- 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
- Soumise à l'Afssaps en 2007
- AMM européenne obtenue en 2008

Résistance à l'atovaquone-proguanil

Incidence de la R parasitaire à l'A-P : 0.019-0.14
Incidence de la R clinique à l'A-P : 0.01-0.08



Musset J Antimicrob Chemother 2006 ; Musset Micro Infect 2007 ; Pradines Antimicrob Ag Chemother 2008 + données CNR Palu 2007-08

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...**

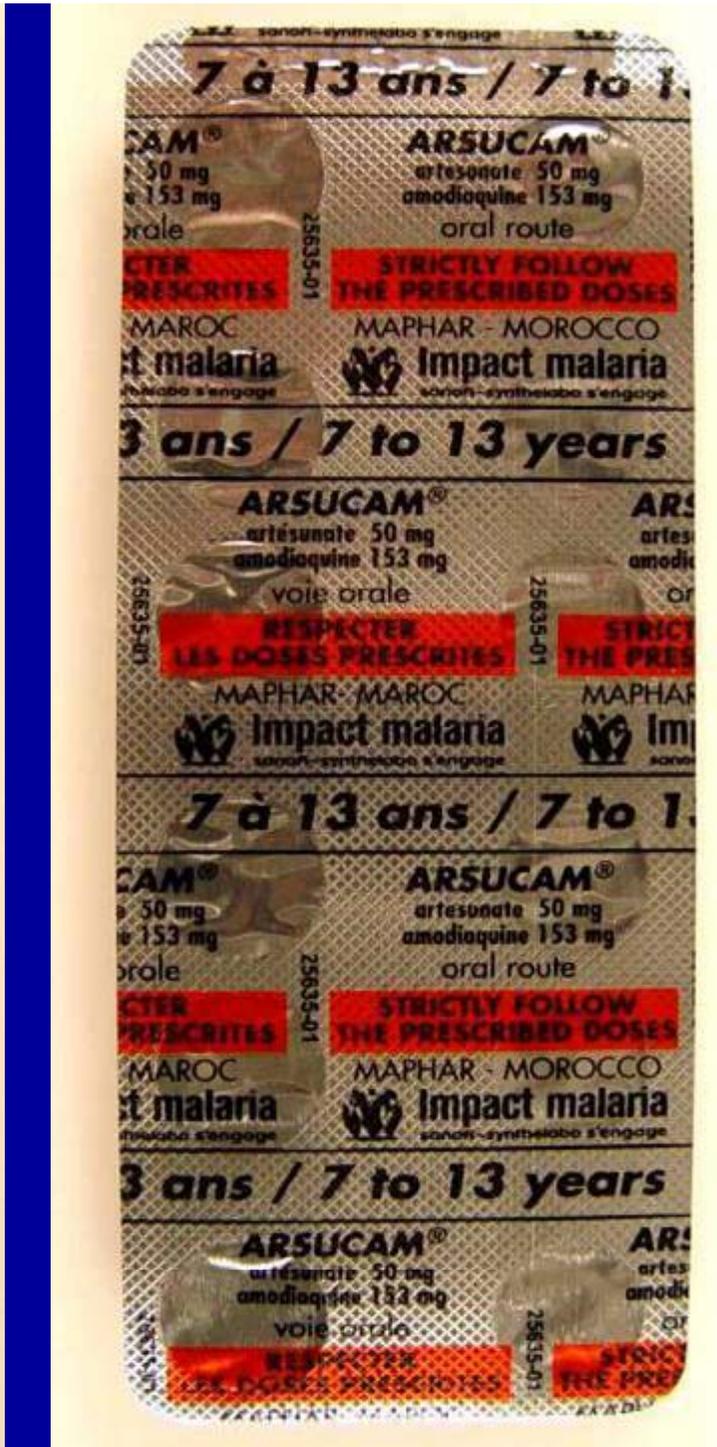
Amodiaquine-Artésunate versus Amodiaquine chez 941 enfants en Afrique

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(A-L)

Riamet® ou Coartem® : cp à A=20mg + L=120mg
(Riamet disponible en France sur prescription hospitalière depuis 2008)

- **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.
Activité schizonticide lente, TDP \approx 54h
- Posologie adulte: 4 cp à H0, H8, H24, H36, H48, H60 ou 2 fois/jour X 3 jours =6 prises en 3 jours, (et non 4 en 2 jours) (+ repas riche en lipides)

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 !

Supervised versus unsupervised intake of six-dose artemether-lumefantrine for treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Mbarara, Uganda: a randomised trial.

Piola P et al. Lancet 2005; 365: 1467-73

- Artéméther-luméfántrine 6 prises en 3 jours: 2 prises par jour et problèmes d'absorption (luméfántrine) en prise à jeun, améliorée par un repas riche en graisse.
- Etude sur le terrain, en consultation externe, d'efficacité, tolérance et pharmacocinétique:
 - 313 sujets 6 prises supervisées + repas gras, 303 à J28
 - 644 sujets 6 prises, la 1ère supervisée + explications, les autres à la maison, 615 à J28
- Résultats: supervisé: 97,7% guérison à J28,
non supervisé: 98% guérison à J28
bonne tolérance: 15 effets indésirables modérés
pourtant taux sanguins de luméfántrine plus faibles à J3 et J7 dans le groupe non supervisé.
- Conclusion: combinaison utilisable sur le terrain sans supervision....

Artéméther-Luméfantrine enfants de 5 à 25 kg: tolérance et efficacité

- ≈ 300 enfants, dont 50% 2 mois à 3 ans, en Afrique
- 6 prises
- Tolérance , bonne ?
- 94 % guérison à J28
- Demande d'extension d'indication obtenue à l'agence européenne du médicaments
- Comprimés dispersibles dans l'eau pour les jeunes enfants aussi efficaces: étude dans 5 pays d'Afrique*

*Abdulla S et al. Lancet 2008; 372: 1819-27 (22 nov)

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
- Pipéraquline (PQP): utilisée en Chine depuis 1978, active sur les souches chloroquinorésistantes, mais résistances apparues en 3 ans d'utilisation massive;
- plusieurs combinaisons avec DHA + 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 – PQP-T | 157 | 153 (97,4%) | 2% |
| DHA – PQP | 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-PQP 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 + luméfantine (visa OMS) $\geq 2,40$ \$
 - **DHA + PQP (Holleykin Pharmaceutical) ≈ 1 \$ (?)**

Etude complémentaire en Thaïlande (Ashley EA et al.

CID 2005; 41: 425-32): 499 accès, 3 bras: DHA-PQP: 4 prises v 3 prises (1/j X 3j) v Arté-méflo. DHA-PQP 4 v 3: équivalent, 100% v 99,4%, supérieur à Arté-méflo 95%.

Nouveaux antipaludiques associés

(successeurs de pyriméthamine-sulfadoxine, Fansidar®)

- **Associations fixes** (composants dans un seul comprimé) :
 - atovaquone-proguanil (Malarone®)
 - **artéméther**-luméfantrine (Riamet®, Coartem®)
 - **artésunate** + amodiaquine (CoArsucam® ou ASAQ™, co-formulation en 1 seul comprimé partenariat DNDI)
 - **dihydroartémisinine**-pipéraquline (Artekin®, Duo-Cotecxin®, Eurartesim®) 2008-2010
 - **artésunate** + pyronaridine (Akos → Pyromax®) en 2010 ?
- **Associations libres** (composants dans 2 comprimés, co-blister) :
 - **artésunate** + méfloquine (Mepha → Artequin®) 1 cp en cours
 - **artésunate** + sulfadoxine-pyriméthamine (Sanofi → Arsudar™ ?)
 - **artésunate** + atovaquone-proguanil

« ACT » = 1 dérivé de **l'artémisinine** + 1 autre

Critères de prise en charge en ambulatoire chez l'adulte

Tous les critères suivants doivent être vérifiés :

- disponibilité d'un diagnostic parasitologique fiable (contact direct entre le médecin et le biologiste),
- absence de situation d'échec d'un premier traitement
- paludisme simple, sans aucun signe de gravité clinique ou biologique,
- absence de trouble digestif (vomissements, diarrhée importante...),
- parasitémie < 2%,
- plaquettes > 50 000/mm³, hémoglobine > 10 g/dl,
- créatininémie < 150 μmol/L,
- absence de facteur de risque : sujet physiologiquement âgé, sujet fragilisé par une pathologie sous-jacente, notamment cardiopathie, patient splénectomisé,
- absence de grossesse

Critères de la prise en charge en ambulatoire chez l'adulte

Tous les critères suivants doivent être vérifiés (suite) :

- patient entouré
- garantie d'une bonne observance et d'une bonne compréhension des modalités du traitement (déficit intellectuel, difficultés linguistiques...),
- garantie d'une délivrance immédiate du traitement à la pharmacie (enquête économique auprès du patient, disponibilité d'un stock d'antipaludiques dans les pharmacies de proximité),
- résidence à proximité d'un établissement hospitalier, contact médical identifié, n° de téléphone fourni,
- possibilité d'une consultation de suivi à H72 (J3), J7 et J28 (à défaut, possibilité d'appel téléphonique pour s'enquérir d'une évolution favorable).

Critères de prise en charge en ambulatoire chez l'enfant

- une hospitalisation durant toute la durée du traitement est recommandée
- chez le grand enfant, pour des traitements d'une durée > 24 h
 - traitement à domicile possible après prise en charge initiale dans une unité d'hospitalisation de courte durée
 - conditions :
 - bon déroulement des premières prises de traitement
 - fiabilité du milieu familial
 - possibilité de revoir l'enfant en consultation à :
 - H72 (J3)
 - J7 (si parasitologie + à J3)
 - et J28
 - tous les critères adultes sont réunis

Schémas de traitement (adulte)

- 1^{ère} intention :
 - atovaquone-proguanil (Malarone®)
 - ou artéméther-luméfantrine (Riamet®, Coartem®)

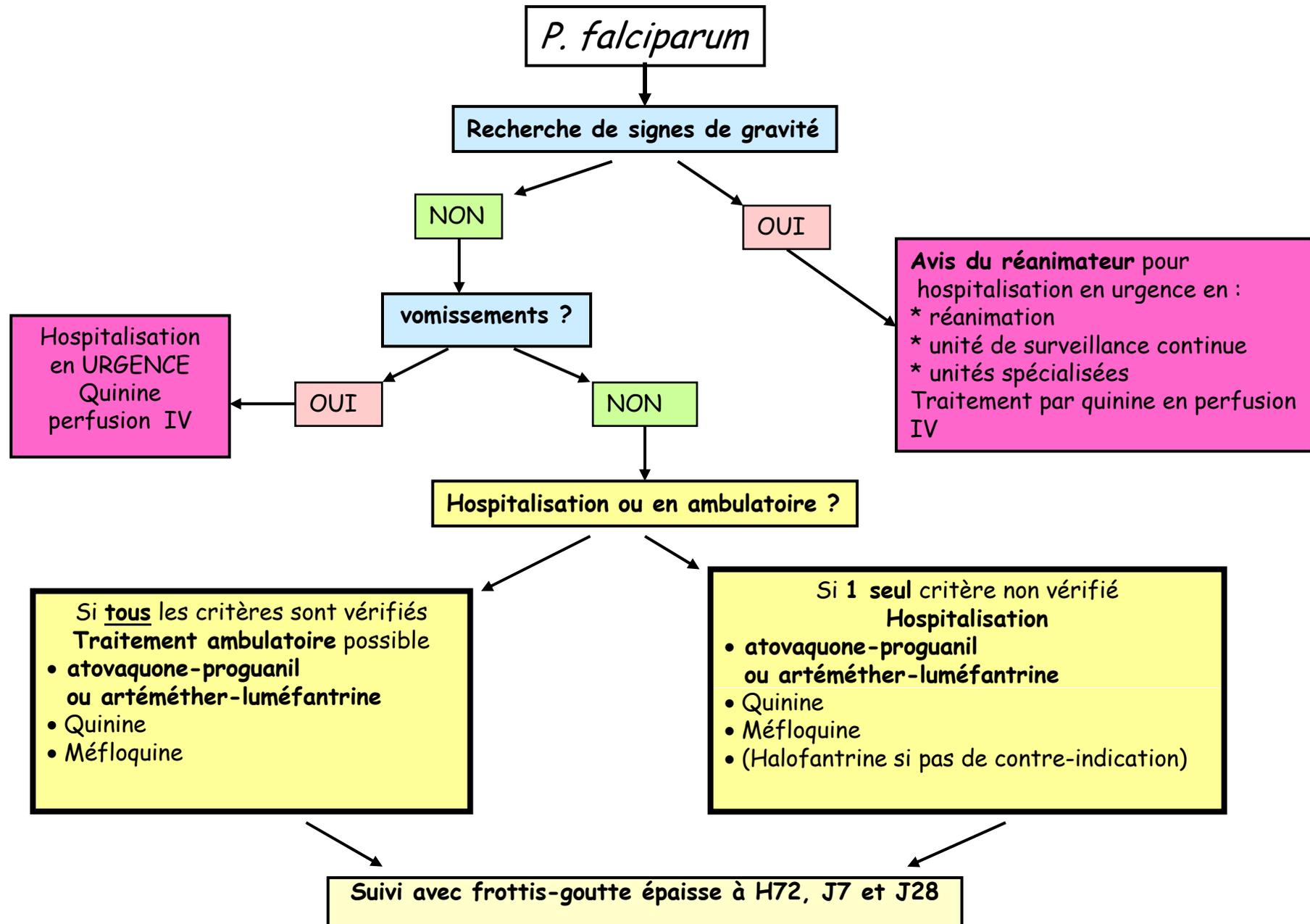
- 2^{ème} intention :
 - quinine (Quinimax®, Surquina®)
 - ou méfloquine (Lariam®)

- 3^{ème} intention, dans des situations particulières et uniquement en hospitalisation :
 - halofantrine (Halfan®)

Antipaludiques (adultes)

| antipaludique | choix | posologie |
|---|------------------------|--|
| atovaquone-proguanil (Malarone®) | 1 ^{ère} ligne | - 4 cp en 1 prise/jour, au cours d'un repas, pendant 3j consécutifs à 24 h d'intervalle - à partir de 12 ans |
| artéméther-luméfantrine (Riamet®, Coartem®) | 1 ^{ère} ligne | - 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras - à partir de 12 ans et pour un poids de 35 kg et plus |
| quinine (Quinimax®, Surquina®, Quinine Lafran®) | 2 ^{ème} ligne | - 8 mg/kg /8 heures pendant <u>7 jours</u> (= 1 cp à 500mg x3/j chez l'adulte de poids moyen ; ne pas dépasser 2,5 g/j) - perfusion IV si vomissements (même posologie) |
| méfloquine (Lariam®) | 2 ^{ème} ligne | - 25 mg/kg en 3 prises espacées de 8 heures - en pratique: 3 cp, puis 2 cp, puis 1 cp (si > 60 kg) |
| halofantrine (Halfan®) | 3 ^{ème} ligne | - 25 mg/kg en 3 prises espacées de 6 heures, à jeun (en pratique 2 cp x 3) + 2 ^{ème} cure à J7-J10 chez le non immun (à dose réduite) - en milieu hospitalier (surveillance ECG notamment entre 2 ^{ème} et 3 ^{ème} prise) |

Conduite à tenir devant un paludisme à *P. falciparum* de l'adulte



Schémas de traitement (enfant)

- 1^{ère} intention :

- méfloquine (Lariam®)
- ou atovaquone-proguanil (Malarone®)
- ou artéméther-luméfantrine (Riamet®, Coartem®)

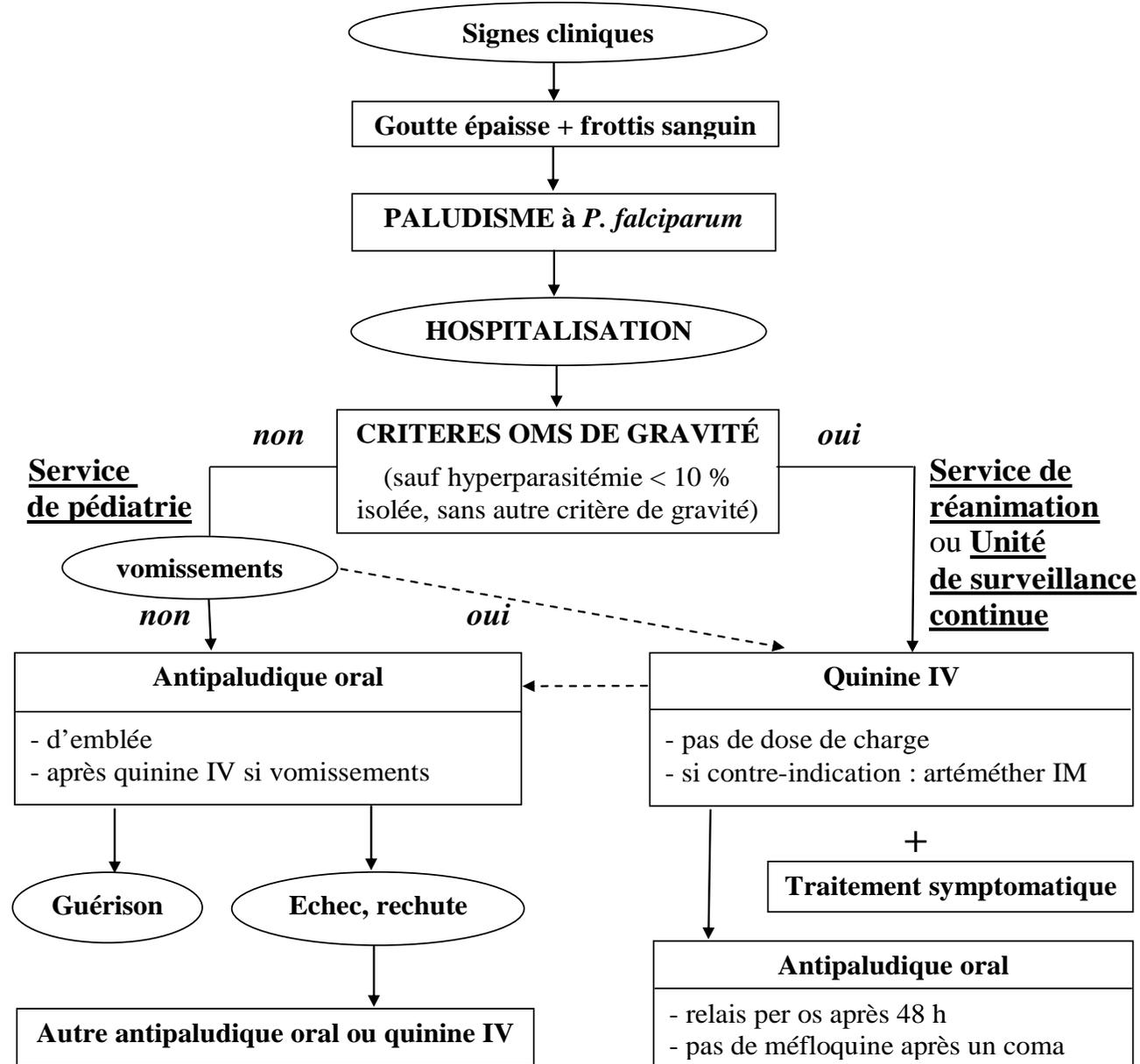
- 2^{ème} intention :

- halofantrine (Halfan®)
- ou quinine orale (Quinimax®, Surquina®)

Antipaludiques (enfants)

| antipaludique | choix | posologie | précautions d'emploi |
|---|------------------------|--|---|
| méfloquine Lariam® Cp à 250 mg | 1 ^{ère} ligne | 25 mg/kg Répartition en : 15 mg/kg H0 et 10 mg/kg H12 ou 8 mg/kg H0, H6-8, H12-16 | Traitement préalable de la fièvre Traitement antiémétique avant la prise orale Ecraser le comprimé avant 6 ans Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure |
| atovaquone-proguanil Malarone® cp adultes à 250mg /100mg cp enfants à 62,5 mg/25 mg | 1 ^{ère} ligne | 20/8 mg/kg/j pendant 3 jours (prise unique quotidienne) 5-8 kg : 2 cps enfants / j * >8-10 kg : 3 cps enfants / j * >10-20 kg : 1 cp adulte / j * >20-30 kg : 2 cps adultes / j * >30-40 kg : 3 cps adultes / j * > 40 kg : 4 cps adultes / j * : hors AMM | Ecraser le comprimé avant 6 ans Faire prendre avec un repas ou une collation lactée Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure |
| artéméther-luméfantrine Riamet® ou Coartem® cp à 120 mg / 20 mg | 1 ^{ère} ligne | 6 prises orales à H0, H8-12, H24, H36, H48, H60 5-15 kg : 1 cp / prise >15-25 kg : 2 cps / prise >25-35 kg : 3 cps / prise >35 kg : 4 cps / prise | Ecraser le comprimé avant 6 ans Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure |
| halofantrine Halfan® Suspension à 100 mg / 5 ml cp à 250 mg | 2 ^{ème} ligne | 1 ^{ère} cure : 24 mg/kg soit 8 mg/kg à H0, H6, H12 2 ^{ème} cure à J7 (si pratiquée, faire une dose réduite) | Respect strict des contre-indications ECG avant et sous traitement lors des 2 cures |
| quinine orale Quinimax® (cp à 500 et 125 mg) Surquina® (cp à 250 mg) | 2 ^{ème} ligne | 8 mg/kg trois fois par jour pendant 7 jours | Ecraser le comprimé avant 6 ans Nécessité d'une compliance parfaite Limiter le recours à la voie injectable |

Modalités du traitement du paludisme à *P. falciparum* chez l'enfant en France



Antipaludique oral : 1^e intention : méfloquine, atovaquone-proguanil, artéméther-luméfantine
2^e intention : halofantrine, quinine

Et les résistances aux dérivés de l'artémisinine ?

Aucune de 1990 à 2004

Craintes en 2005 ?

Réalité en 2009 ?



Artemisia annua L → Artémisinine

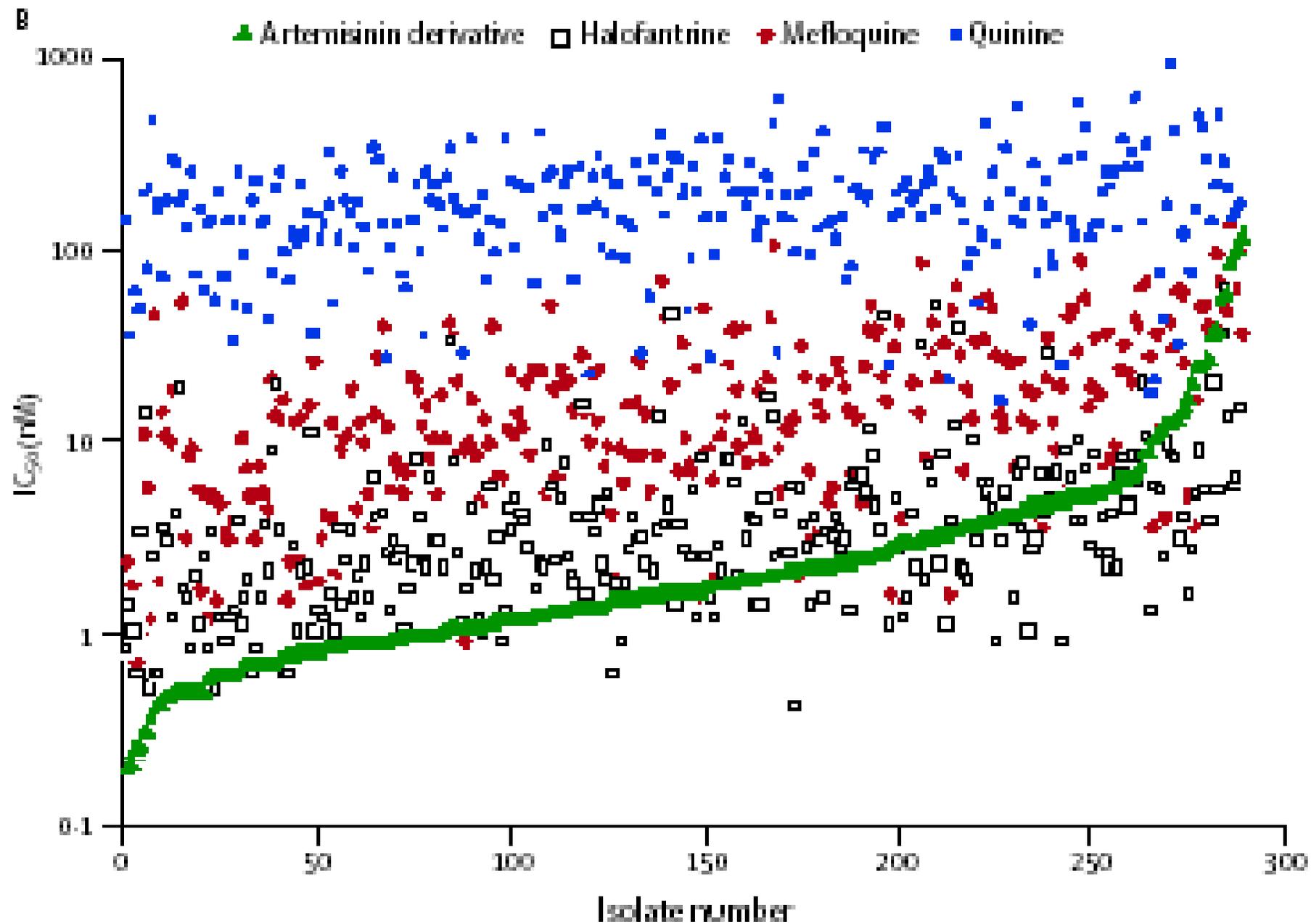
Lancet 2005; 366: 1960–63 (3 dec)

ALERTE !?

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 289 isolats de *P. falciparum* en **Guyane Française** en 2002-03

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 ? L'artéméther se conserve mal...
- Mais corrélation avec une mutation sur *PfATPase6* en Guyane ? Que personne n'a retrouvé ailleurs...

Fausse alerte ?

Injonction immédiate de l'OMS aux firmes pharmaceutiques: cesser de commercialiser des artémisinines orales sous forme isolée !

Dondorp AM *et al.* Artemisinin-Resistant *Plasmodium falciparum* Malaria

N Engl J Med 2009; 361: 455-67.(july 30)

Nord-Ouest de la Thaïlande

Ouest du Cambodge

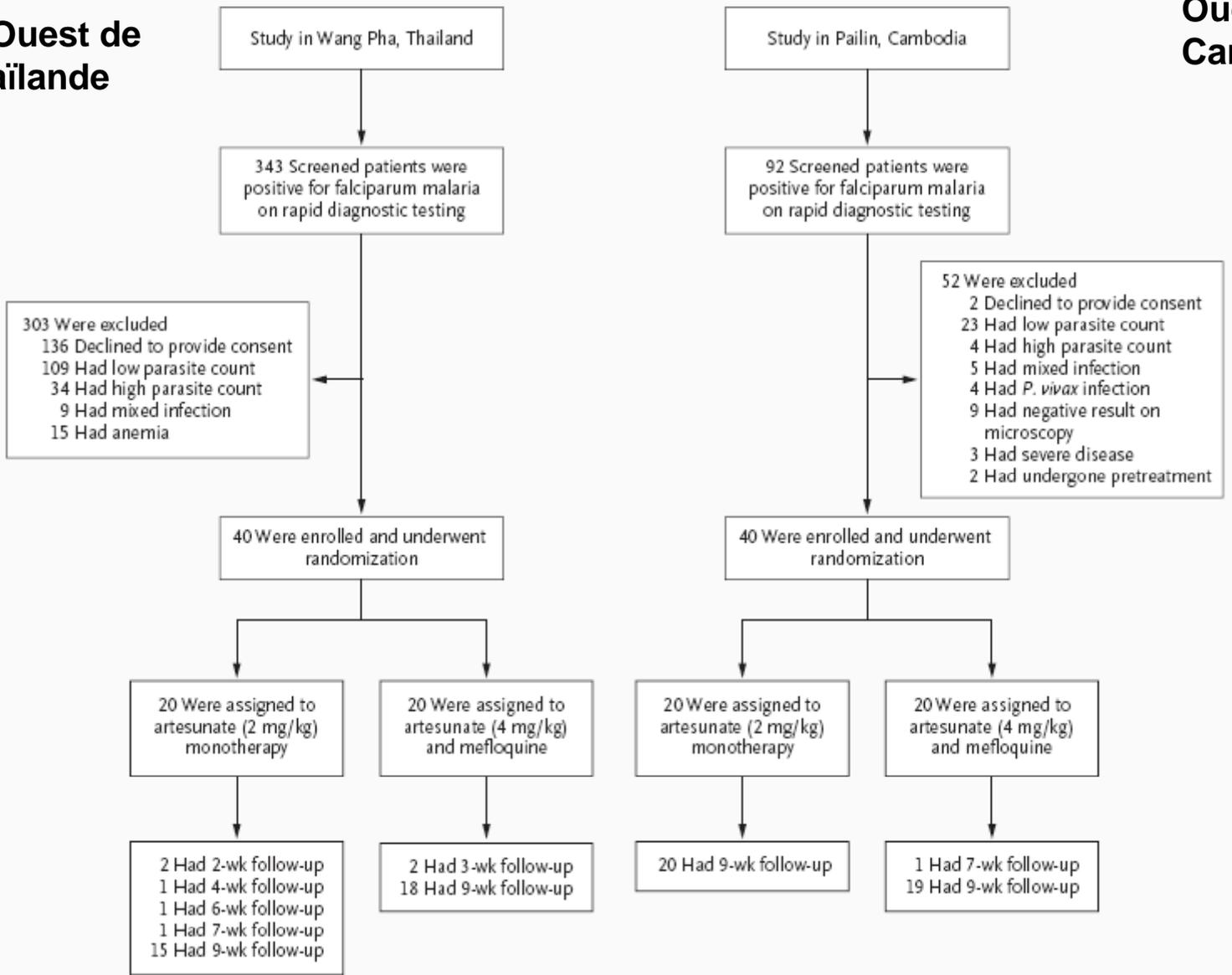


Figure 1. Enrollment, Randomization, and Follow-up of the Patients in the Two Studies.

Mixed infection was infection with *Plasmodium vivax* and *P. falciparum*.

Dondorp AM *et al.* Artemisinin-Resistant *Plasmodium falciparum* Malaria

N Engl J Med 2009; 361: 455-67 (july 30)

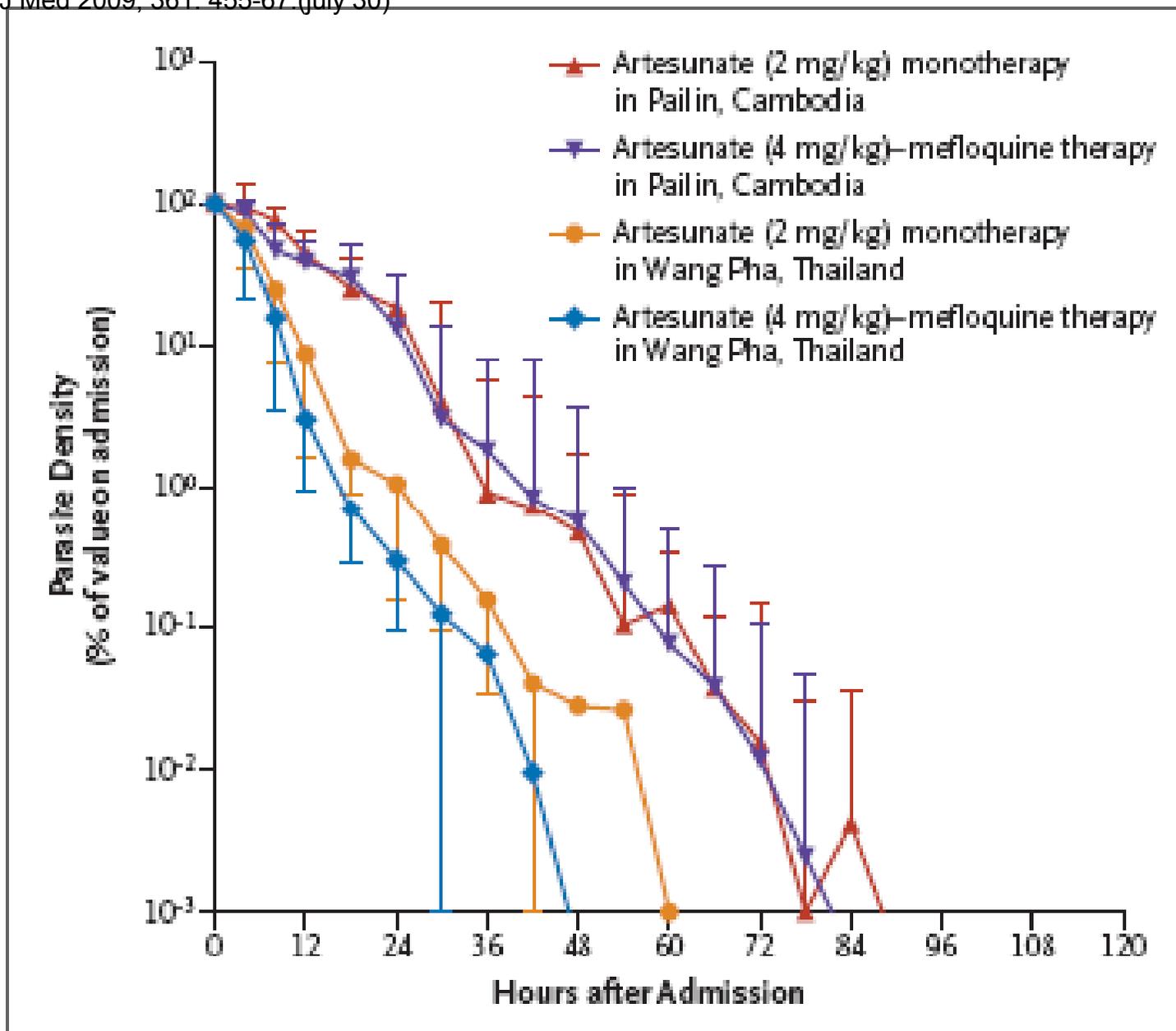


Figure 2. Parasite Clearance Curves.

TESTS in vitro : phénotypage en culture: Concentration inhibitrice 50% à 48 h.

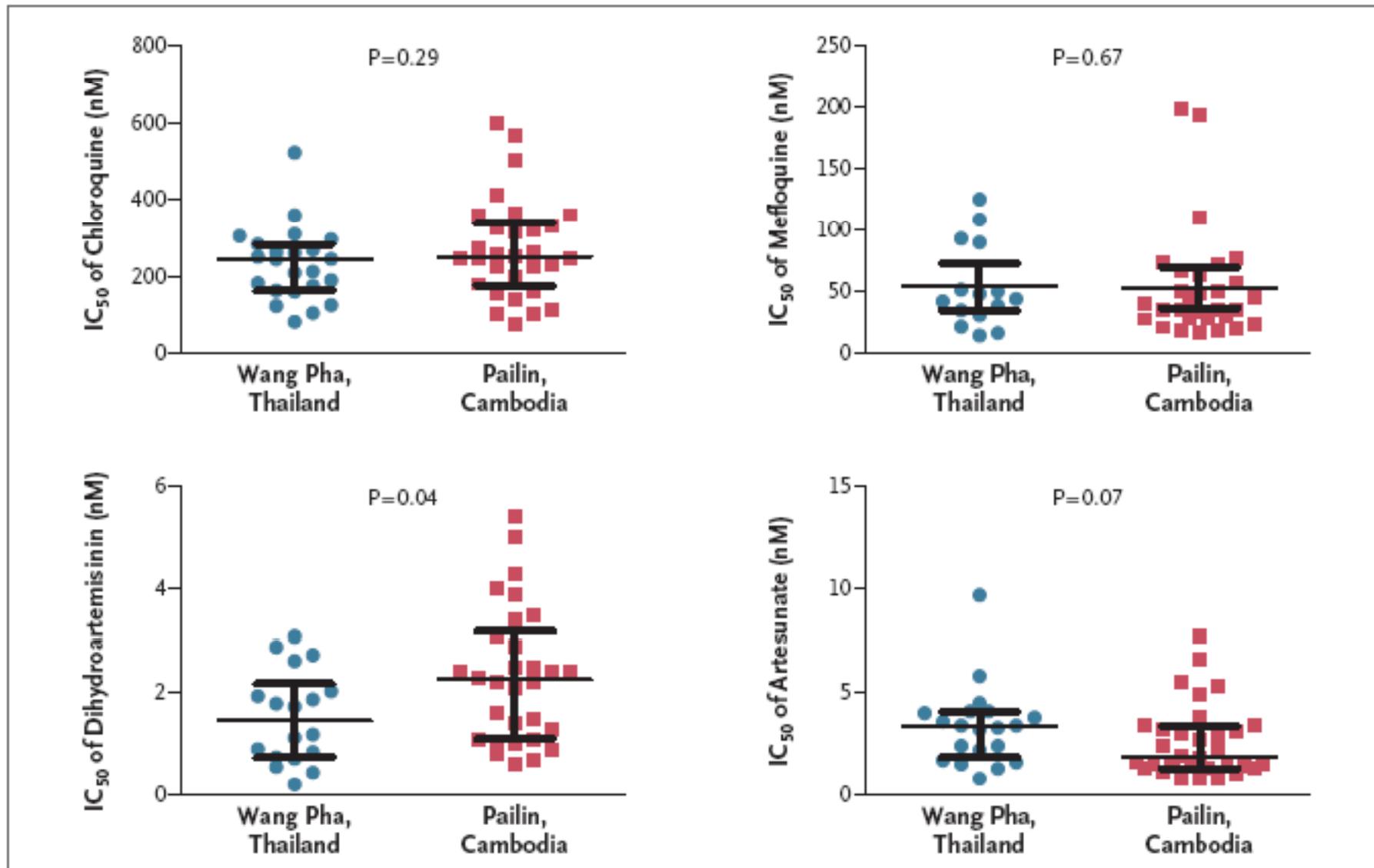


Figure 3. The 50% Inhibitory Concentration (IC₅₀) for *Plasmodium falciparum*, According to Antimalarial Drug.

The panels show the concentrations of chloroquine, mefloquine, dihydroartemisinin, and artesunate resulting in the inhibition of hypoxanthine uptake by 50% after 48 hours of in vitro culture of freshly isolated *P. falciparum* from the study patients. The horizontal lines are the medians; the I bars represent the interquartile ranges.

Artemisinin Resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria

CONCLUSIONS

- *P. falciparum* has reduced in vivo susceptibility to artesunate in western Cambodia as compared with northwestern Thailand.
- Resistance is characterized by slow parasite clearance in vivo without corresponding reductions on conventional in vitro susceptibility testing.
- Containment measures are urgently needed.

Arjen M. Dondorp, M.D., François Nosten, M.D., Poravuth Yi, M.D., Debashish Das, M.D., Aung Phae Phyo, M.D., Joel Tarning, Ph.D., Khin Maung Lwin, M.D., Frederic Ariey, M.D., Warunee Hanpithakpong, Ph.D., Sue J. Lee, Ph.D., Pascal Ringwald, M.D., Kamolrat Silamut, Ph.D., Mallika Imwong, Ph.D., Kesinee Chotivanich, Ph.D., Pharath Lim, M.D., Trent Herdman, Ph.D., Sen Sam An, Shunmay Yeung, Ph.D., Pratap Singhasivanon, M.D., Nicholas P.J. Day, D.M., Niklas Lindegardh, Ph.D., Duong Socheat, M.D., and Nicholas J. White, F.R.S. **N Engl J Med 2009;361:455-67.**

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

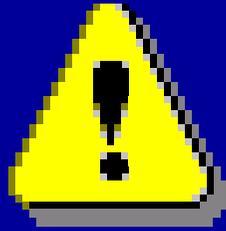
Dynamisme récent de la recherche

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, SR Meshnick, 2005
- Composés actifs sur la phase hépatique ? N. Mahmoudi, 2006
- Morphane extrait d'une plante malgache: schizontocide hépatocytaire M. Carraz, 2007, Paris U511



ACCES PALUSTRES GRAVES OU COMPLIQUES

(ou accès pernicioeux, ou neuropaludisme
pro parte)

Plasmodium falciparum

Absence de prémunition

Prédispositions génétiques:

- * du parasite
- * de l'homme

Traitement d'un paludisme grave

- **Quinine IV d'urgence** 24 mg base/kg/j en 3 fois (+ doxycycline ou clindamycine parfois)
- **Surveillance étroite et réanimation en USI**
- Si la voie IV est impossible
 - IM, diluée à 60 mg par mL, en 2 sites
 - Intra rectale ? 40 mg/kg/j en 2 fois¹

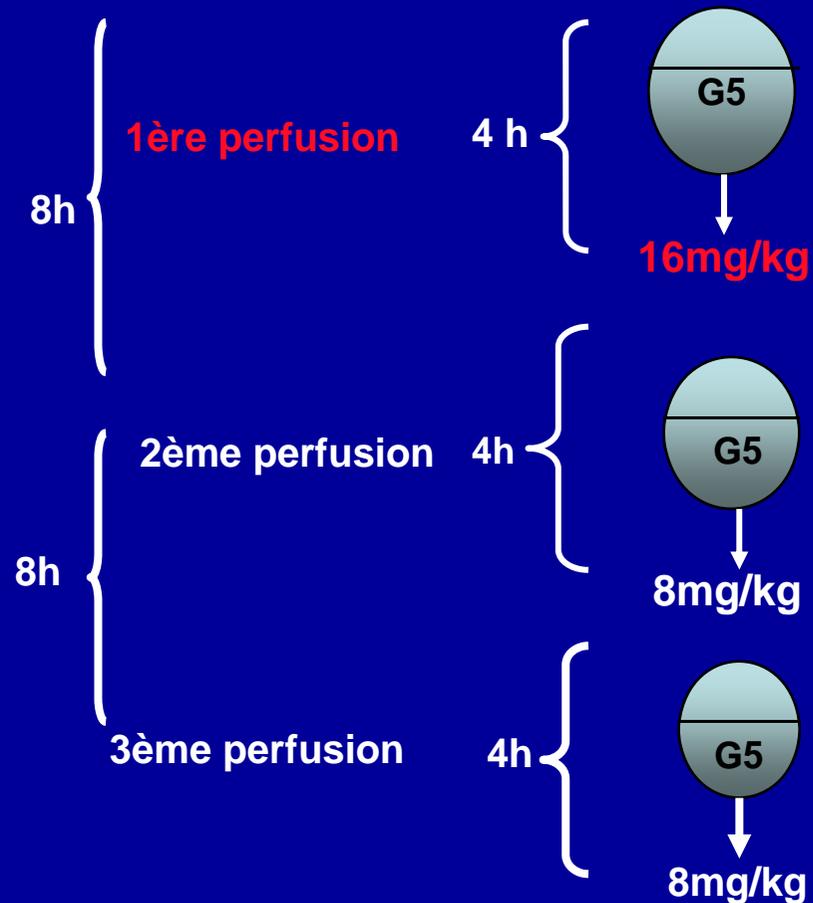
Si la quinine est inefficace ou contre indiquée : artéméther IM² (ATU) ou artésunate IV (ATU ?)

(¹ tolérance et efficacité de la quinine intrarectale comparée à l'IM. Barennes H et al. BMJ 2006; 332: 1055-59 (6 mai))

(²études comparatives artéméther/quinine : équivalence d'efficacité Boele van Hensbroek M et al. et Hien T et al. N Engl J Med 1996)

Traitement d'un paludisme grave : Modalités d'administration de la quinine

- 3 perfusions par jour d'une durée de 4 h, à 8 h d'intervalle, dans du sérum glucosé à 5%
- Dose de charge à la 1ère perfusion: 16 mg/kg
- Puis 8 mg/kg par perfusion, toutes les 8 h, jusqu'à ce que la voie orale soit possible.



Paludisme grave, évolution traité

- **Défavorable** par surinfection bactérienne, choc, défaillance multiviscérale dans
 - 20 à 30 % des cas en zone tropicale
 - ≤10 % des cas en France
- **Favorable** : sortie du coma rapide chez l'enfant (1-2 jours), plus lente chez l'adulte (2-4 jours ou plus)
- Sans séquelle habituellement chez l'adulte
- 10 % de séquelles neurologiques chez l'enfant, dont la moitié seulement régresse en 6 mois

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

South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group

(A Dondorp, F Nosten, N White et al.)

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)

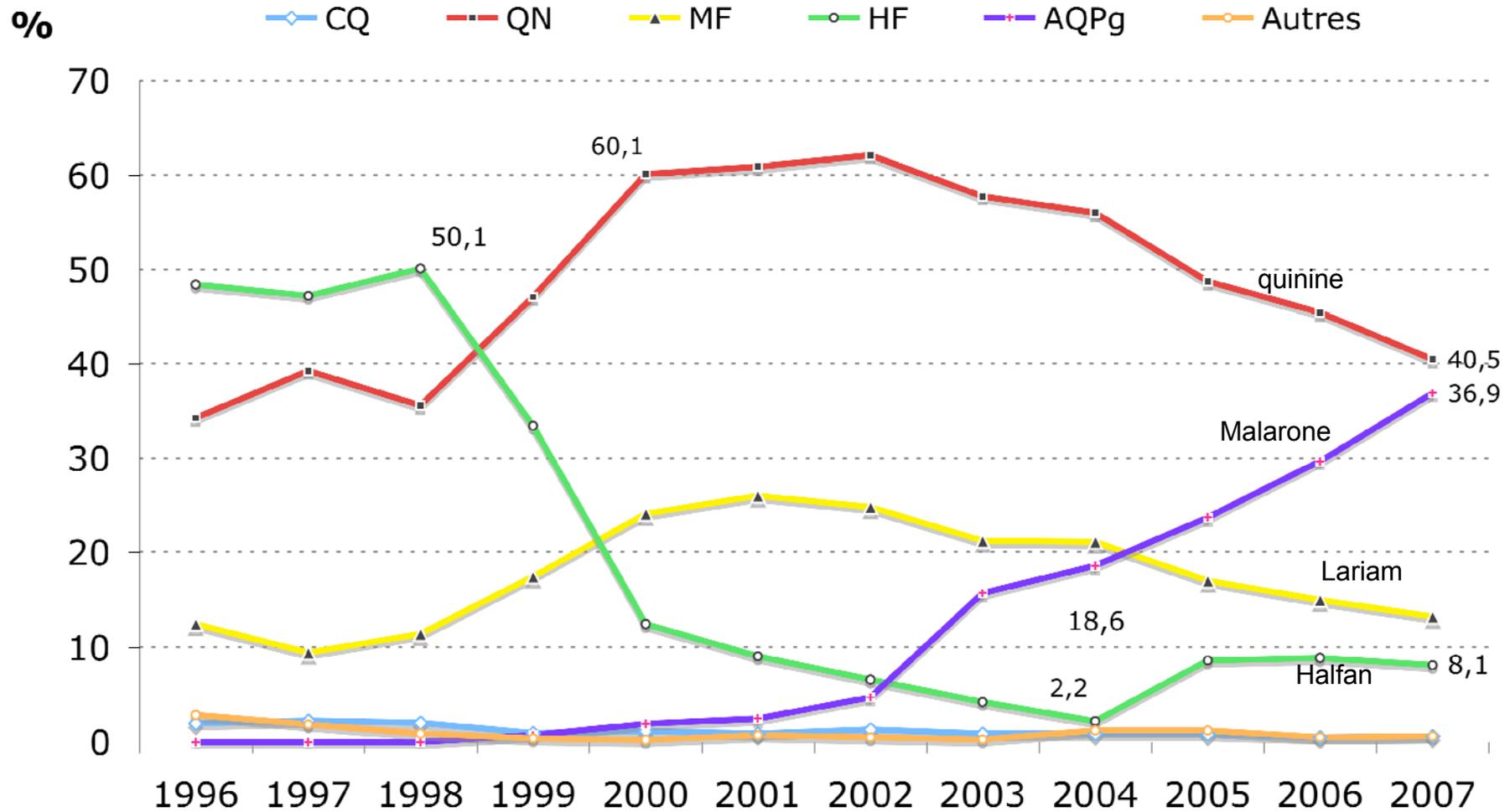
- Résultats:
 - artésunate: létalité 15% (107 sur 730)
 - quinine: létalité 22% (164 sur 731)
- **réduction de 34,7% (IC 95%: 18,5-47,6%) p=0,0002**
- Tolérance artésunate bonne, quinine hypoglycémie (RR=3,2 p=0,009)
- **Discussion:** études antérieures artéméter – quinine non significatives: pharmacocinétique 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 !

Artémisinines injectables disponibles en France ?

- Artéméther IM (Paluther®) par ATU nominative (stock tampon sur demande du pharmacien dans les CHU pour une mise à disposition en urgence)
- Demande en cours auprès de l'AFSSAPS d'approvisionnement d'un artésunate IV aux bonnes pratiques de fabrication (GMP), aux USA (WRAIR) ?, en Chine ?
- En attendant: accès grave à forte parasitémie de trophozoïtes jeunes: associer quinine IV et artéméther IM ou per os si possible Riamet

Paludisme d'importation en France métropolitaine

Evolution des traitements pour *P falciparum* chez l'adulte (CNR Palu 1996-2007)



Plasmodium knowlesi : risque en France ?

- Cinquième espèce de *Plasmodium* parasite de l'homme (et du singe macaque: zoonose)
- Endémique dans les régions **forestières** d'Asie, Malaisie (Bornéo ++), Philippines, Indonésie, Singapour, Thaïlande,...
- Diagnostic microscopique: risque de confusion avec *P. malariae* ou d'association *P. falciparum* + *P. malariae*
- La biologie moléculaire (PCR nichée, Singh B, Cox-Singh J et al. Lancet 2004) assure le diagnostic, TDR en développement ? (Réaction croisée +PfLDH+PvLDH: McCutchan TF, Maklher MT. EID 2008; 14: 1750-2)
- Possibilité de formes graves (voire mortelles), fièvre quotidienne (cycle érythrocytaire 24h)
- *Plasmodium* sensible à la chloroquine, quinine, méfloquine, atovaquone-proguanil,...
- **Risque d'observer un (des) cas en France, a priori faible**

Et le vaccin ?

- Anti sporozoïtes, anti stades hépatiques ?
 - CSP recombinante ou synthétique 1987: non
 - RTS, S/AS02**: 1997-2004 (P. Alonso) : phase 3 en cours¹
 - LSA3
- Anti mérozoïtes ?
 - SPf66 (M.E. Patarroyo) 1988-1996: non: inefficace
 - AMA1 (L.H. Miller et al) 1993-2008 : phase 1-2
 - MSP3** LSP (P. Druilhe) 1994-2005: en cours²
- Anti gamétocytes ? Altruiste...
 - Pfs25 (R. Carter, LH Miller) 2001-2008 : phase 1³

Dans 5 ans ? Dans 10 ans ?

Une arme de lutte parmi les autres

1: Alonso PL et al. Lancet 2004; 364: 1411-20 et 2005; 366: 2012-18; 2007; 368 (oct)

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

3: Wu Y et al. PLoS ONE 2008; 3: e2636