

## TRAITEMENT DU PALUDISME DE L'ENFANT EN AFRIQUE : LES ACT EN QUESTION

J.F. FAUCHER, M.A. MISSINOU, P. BRASSEUR

*Med Trop* 2006 ; 66 : 292-294

**RÉSUMÉ** • Les Artemisinin-based Combination Therapies (ACT) représentent la majorité des alternatives aux antipaludiques de référence et sont sur le point d'être déployées largement en Afrique. Elles sont particulièrement attractives pour traiter les enfants. Les vertus annoncées de ces associations sont multiples : puissance accrue, rapidité d'action, stabilisation de la chimiorésistance et réduction de la transmission. L'abondante littérature consacrée aux ACT depuis quelques années permet de faire le point sur ces divers aspects, en insistant sur la question du confort des enfants malades.

**MOTS-CLÉS** • Paludisme - Enfants - ACT - Résistance - confort.

### TREATMENT OF PEDIATRIC MALARIA IN AFRICA: ACT AT ISSUE

**ABSTRACT** • Artemisinin-based combination therapies (ACT) have been proposed as alternatives to currently used antimalarials and are poised large-scale deployment in Africa. These combinations are particularly attractive for managing malaria in children. Expected benefits of ACT include enhanced efficacy, rapid action, stabilized antimalarial resistance growth and lower malaria transmission. This article discusses what can be reasonably expected of ACT in an African setting with emphasis on patient comfort.

**KEY WORDS** • Malaria - Children - ACT - Resistance - Patient comfort.

L'abondance de la littérature des 10 dernières années traduit un sursaut dans le domaine de la recherche clinique en paludologie. Le simple fait de proposer des traitements réellement efficaces dans la prise en charge des accès palustres devrait contribuer à lutter contre les conséquences des chimiorésistances en diminuant le risque d'échec thérapeutique et aussi limiter la dissémination des chimiorésistances. La puissance du traitement est cruciale dans la prise en charge du paludisme de l'enfant car en zone d'endémie, le risque d'échec thérapeutique est le plus élevé chez les enfants de moins de 5 ans. Parmi les alternatives aux traitements de première ligne (chloroquine, sulfadoxine-pyriméthamine (S/P) amodiaquine (AQ) et S/P-AQ), les ACT (Artemisinin-based Combination Therapies), associations comprenant un dérivé de l'artémisinine, occupent une place importante.

### POURQUOI LES DÉRIVÉS DE L'ARTÉMISININE ?

Ces antimalariques ont en commun leur puissance et leur rapidité d'action (réduction de la parasitémie en 48 h d'un facteur  $10^4$  environ). Cette vertu est liée à leur spectre d'action sur les hématozoaires qui est plus large que celui des sels de quinine par exemple et qui se traduit presque toujours par une nette diminution du temps de disparition de la parasitémie lorsqu'un traitement comprenant un dérivé de l'artémisinine est utilisé comparativement à un traitement dépourvu de dérivé de l'artémisinine. L'artesunate (AS), associé à la méfloquine (c'est historiquement la première ACT) permet en 3 jours de réduire considérablement la biomasse parasitaire (d'un facteur  $10^6$  environ) (1). A partir du quatrième jour, la méfloquine dont la demi-vie est longue se retrouve seule active contre une biomasse parasitaire considérablement réduite, ce qui réduit d'autant le risque de voir la méfloquine sélectionner des souches résistantes parmi les isolats parasites présents au début du traitement. Les ACT constitueraient donc une protection contre la chimiorésistance (2). Une deuxième vertu reconnue aux dérivés de l'artémisinine est leur capacité à inhiber la production de gamétocytes au décours du traitement (3), ce qui devrait en principe diminuer la transmission du paludisme. Enfin, les temps de disparition de la fièvre observés avec les dérivés de l'artémisinine sont significativement diminués par rapport à ceux observés avec d'autres traitements. Voyons point par point où nous en sommes environ 5 ans après l'irruption des

- Travail du Service des maladies infectieuses et tropicales, (J.F.F., Praticien Hospitalier) CHU de Besançon, France, du Département de parasitologie (M.A.M., Chercheur) Institut de médecine tropicale de l'Université de Tübingen, Allemagne et de l'Unité de Recherche Médicale, Hôpital Albert Schweitzer, Lambaréné, Gabon, de l'Unité de Recherche de Paludologie Afro-tropicale, (P.B., Directeur de recherche) IRD de Dakar, Sénégal.
- Correspondance : J.F. FAUCHER, Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Saint-Jacques, 25030 Besançon cedex • Fax : 0381218772.
- Courriel : jffaucher@chu-besancon.fr •
- Article sollicité.

ACT en paludologie et à l'heure où le déploiement de diverses associations d'antipaludiques est mis en œuvre en Afrique.

### ACT ET STABILISATION DES CHIMIORÉSISTANCES

Le profil pharmacodynamique de l'association méfloquine-AS (Fig. 1)) montre que la méfloquine se retrouve en monothérapie dès le quatrième jour après le début du traitement, ce qui est en principe un désavantage dans la perspective d'une protection contre la chimiorésistance. Pour certains, une association idéale pour protéger vis-à-vis des sélections de chimiorésistances devrait être puissante et associer 2 molécules à demi-vies d'élimination comparables (4). De plus, il serait en principe souhaitable d'utiliser exclusivement des molécules de demi-vie courte en vue de limiter considérablement le temps de contact entre les parasites et les médicaments présents à des concentrations sub-inhibitrices et par conséquent de diminuer le risque d'émergence de souches résistantes. Cependant, l'utilisation d'association de molécules de demi-vie courte n'est pas d'actualité parce qu'il n'existe pas encore parmi de telles associations de solution applicable pour un traitement simple et de courte durée (<3j).

Les ACT contribueront certainement à freiner l'émergence des chimiorésistances pour les isolats parasites présents en début de traitement et vis-à-vis des molécules partenaires dont la demi-vie d'élimination est longue (méfloquine, AQ, luméfantine, pipéraquline, S/P). C'est ce qui a été observé sur le terrain à la frontière de la Thaïlande et du Myanmar avec l'association méfloquine/AS (2) et certains pensent que d'autres ACT peuvent également freiner l'émergence de la chimiorésistance. Peu d'études ont comparé diverses associations pour les risques de sélection de mutants résistants au décours du traitement. Une étude comparant S/P-AS et S/P-AQ montre que l'association sans dérivé de l'artémisinine (S/P-AQ) ne sélectionne pas davantage de chimiorésistances (en l'occurrence des mutations sur les gènes de la DHFR et de la DHPS parasites) que l'ACT (S/P-AS), dans un contexte où les 2 associations sont de puissance globalement équivalente (5). Ce qui semble donc protéger les isolats primaires (en contact avec les médicaments dès le premier jour du traitement) contre la chimiorésistance, c'est la puissance globale du traitement quelle que soit sa composition.

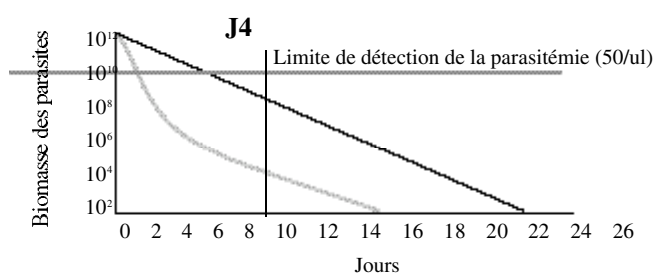


Figure 1 - Evolution de la biomasse parasitaire au cours du temps après un traitement par méfloquine (courbe noire) et artésunate plus méfloquine (courbe grise). D'après N.J. White. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 1997; **41** : 1413-22.

Lorsque la transmission du paludisme est intense, une partie importante de la sélection des chimiorésistances peut provenir d'isolats parasites qui sortent de la schizogonie hépatique plusieurs jours à plusieurs semaines après le début d'un traitement, et qui sont en contact avec des concentrations sub-inhibitrices d'antimalariques. L'intensité de la transmission pourrait donc constituer un facteur limitant du bénéfice conféré par les ACT vis-à-vis de la sélection des chimiorésistance et l'impact des ACT sur l'émergence de la chimiorésistance est donc globalement difficile à prédire lorsque la transmission est intense.

### ACT ET TRANSMISSION

Une réduction de l'infectivité des anophèles après traitement par ACT a été démontrée expérimentalement avec l'association S/P-AS versus S/P (6) et plus récemment, le même type d'observation a été faite dans le cadre d'une comparaison entre atéméther-luméfantine et S/P-Chloroquine (7). Néanmoins, tout reste à démontrer sur cette question dans le contexte africain où, à un instant donné, seule une petite minorité des porteurs de gamétocytes sont symptomatiques (en raison de la présence concomitante de trophozoïtes) et donc susceptibles d'être traités. Une étude de terrain de très grande envergure a testé l'impact sur la transmission du paludisme d'un traitement de masse comprenant un dérivé de l'artémisinine (S/P-AS). On pouvait en effet espérer une réduction de la transmission par réduction de la biomasse parasite et du portage des gamétocytes observés après un tel traitement. Cette étude, effectuée en Gambie (S/P-AS versus placebo en double aveugle), n'a pas montré d'impact significatif de l'association S/P-AS sur la transmission du paludisme (8).

### ACT ET CONFORT DES ENFANTS MALADES

Il est toujours souhaitable dans une optique de prise en charge individuelle de soulager les patients au plus vite à condition de préserver leur sécurité. De plus, le poids économique du paludisme est tel que le gain économique engendré par des traitements qui diminuent significativement la durée des symptômes n'est certainement pas négligeable (9). La plupart des essais cliniques mesurent dans le cadre de leurs objectifs secondaires les temps de disparition de la fièvre après traitement. Pour des raisons essentiellement logistiques (prise en charge ambulatoire), les protocoles ne prévoient généralement qu'une prise de température par jour. Les courbes de température, à l'instar d'ailleurs des courbes d'évolution de la parasitémie, sont donc très approximatives. De plus, les mesures de disparition de la fièvre ne sont pas standardisées. Une étude clinique particulièrement soignée suggère, à partir d'observations faites sur un faible nombre de patients, que l'impact maximal sur le temps de disparition de la fièvre de l'AS oral est obtenu à partir d'une posologie de 2 mg/kg/j (10). Tous les essais effectués en Afrique et publiés ces dernières années montrent effectivement qu'une ACT permet d'obtenir une réduction du temps de disparition de la fièvre, sauf dans 2 publications (11, 12). Il serait juste de pondérer ces résultats avec ceux obtenus en comparant une association sans dérivé de l'artémisinine et une monothérapie, qui montrent aussi le plus souvent un bénéfice de l'as-

sociation sur la monothérapie. Le bénéfice de l'association AQ-AS sur S/P-AQ en terme de disparition de la fièvre est inconstant, ce qui appelle donc davantage de données. Les investigateurs de recherche clinique qui comparent l'efficacité de traitements dont la grande efficacité est prévisible en Afrique (AQ-AS, Artémether-luméfântrine, S/P-AQ) devraient prendre les moyens d'étudier avec davantage de précision les temps de disparition de la fièvre. Serait-ce que pour un sous-groupe de leurs patients. Une étude a montré récemment un bénéfice, inattendu, de l'association AQ-AS sur Artémether-Luméfântrine en terme de temps de disparition de la fièvre (13). Peut-être certaines ACT sont-elles plus performantes que d'autres dans ce domaine ? La rapidité d'action des ACT pourrait avoir comme effet pervers une rupture d'observance, car pour beaucoup de personnes, il y a confusion entre symptômes et maladie. Le déploiement des ACT devrait donc logiquement s'accompagner d'un effort important d'éducation des patients. Pour clore ce chapitre consacré au confort des patients, il est bon de noter que les dérivés de l'artémisinine ne sont pas émétisants, contrairement à d'autres antipaludiques.

### ACCÈS AUX ACT

La question de l'accès aux traitements est difficile à traiter en raison de la grande diversité des systèmes de santé à l'échelle du continent africain. Des efforts sans précédent sont annoncés pour permettre l'accès de certaines ACT aux populations les plus démunies (14). A titre d'exemple, 17 millions de traitement par artémether-luméfântrine auraient été délivrés jusqu'à présent dans le cadre de partenariats privé-public. Environ 30 millions de traitements ont été produits en 2005 et une production de plus de 100 millions de traitements (artémether-luméfântrine) est annoncée pour 2006 ([www.actupdate.org](http://www.actupdate.org)). Il est souhaitable que d'autres ACT soient disponibles. Un facteur limitant actuellement la production des ACT est la culture d'*Artemisia annua*, ces dérivés étant hémi-synthétiques. Cependant des essais de culture de la plante en Tanzanie et à Madagascar donnent actuellement des résultats très encourageants. Une étude récente en Casamance au Sénégal a montré que les coûts directs du traitement par les ACTs pourraient être diminués de 53 % si l'on ne traitait que les cas de paludisme confirmés par un examen microscopique et de 22 % en utilisant un diagnostic rapide par des bandelettes coûtant un US \$ pièce (15).

### CONCLUSION

Les ACT par rapport aux monothérapies apportent presque toujours un plus en terme d'efficacité et de confort pour les enfants pris en charge pour paludisme non compliqué. Lorsque le médicament partenaire est très peu efficace, l'ACT (par exemple chloroquine-AS dans de nombreuses régions d'Afrique) ne permet cependant pas d'obtenir un niveau d'efficacité satisfaisant (16). La formule ACT n'est donc pas une panacée. Par rapport à l'association S/P-AQ, probablement encore puissante dans la plupart des régions d'Afrique, le bénéfice des ACT n'est pas évident en terme d'efficacité. En terme de confort du malade, le bénéfice des ACT par rapport à S/P-AQ est probable, mais davantage de

données seraient nécessaires pour l'affirmer. Il n'est pas évident que les ACT permettent de prévenir davantage de nouvelles chimiorésistances que d'autres traitements aussi puissants mais dépourvus de dérivés de l'artémisinine. De même, on peut mettre en doute l'impact des ACT sur la transmission du paludisme dans les régions où la transmission est intense. Les essais cliniques sur le paludisme devraient étudier de manière plus précise et mieux standardisée l'impact des traitements sur la courbe thermique. Il est enfin possible que, pour réduire le temps de disparition de la fièvre, les ACT ne soient pas toutes équivalentes.

### RÉFÉRENCES

- 1 - WHITE NJ - Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs *in vivo*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41** : 1413-22.
- 2 - NOSTEN F, VAN VUGT M, PRICE R *et Coll* - Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study. *Lancet* 2000; **356** : 297-302.
- 3 - PUKRITTAYAKAMEE S, CHOTIVANICH K, CHANTRA A *et Coll* - Activities of artesunate and primaquine against asexual- and sexual-stage parasites in falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; **48** : 1329-34.
- 4 - KREMSNER PG, KRISHNA S - Antimalarial combinations. *Lancet* 2004; **364** : 285-94.
- 5 - DORSEY G, VLAHOS J, KAMYA MR *et Coll* - Prevention of increasing rates of treatment failure by combining sulfadoxine-pyrimethamine with artesunate or amodiaquine for the sequential treatment of malaria. *J Infect Dis* 2003; **188** : 1231-8.
- 6 - TARGETT G, DRAKELEY C, JAWARA M *et Coll* - Artesunate reduces but does not prevent posttreatment transmission of *Plasmodium falciparum* to *Anopheles gambiae*. *J Infect Dis* 2001; **183** : 1254-9.
- 7 - SUTHERLAND CJ, ORD R, DUNYO S *et Coll* - Reduction of malaria transmission to anopheles mosquitoes with a Six-Dose Regimen of Co-Artemether. *PLoS Med* 2005; **2** : e92.
- 8 - VON SEIDLEIN L, *et Coll* - The effect of mass administration of sulfadoxine-pyrimethamine combined with artesunate on malaria incidence: a double-blind, community-randomized, placebo-controlled trial in The Gambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; **97** : 217-25.
- 9 - BREMAN JG, ALILIO MS, MILLS A - Conquering the intolerable burden of malaria: what's new, what's needed: a summary. *Am J Trop Med Hyg* 2004; **71** : 1-15.
- 10 - ANGUS BJ, THAIAPORN I, CHANTHAPADITH K *et Coll* - Oral artesunate dose-response relationship in acute falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; **46** : 778-82.
- 11 - ADJUIK M, AGNAMEY P, BABIKER A *et Coll* - Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in African children: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; **359** : 1365-72.
- 12 - YEKA A, BANEK K, STADKE SG *et Coll* - Artemisinin versus non-artemisinin combination therapy for uncomplicated malaria: randomised clinical trials from four sites in Uganda. *PLoS Med* 2005; **2** : p. e190.
- 13 - MARTENSSON A., *et Coll* - Efficacy of artesunate plus amodiaquine versus that of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated childhood *Plasmodium falciparum* Malaria in Zanzibar, Tanzania. *Clin Infect Dis* 2005; **41** : 1079-1086.
- 14 - NO AUTHORS - Why the world needs another malaria initiative. *Lancet* 2004; **364** : 389-90.
- 15 - AGNAMEY P, BRASSEUR P., Cisse M *et Coll* - Economic evaluation of a policy change from single-agent treatment for suspected malaria to artesunate-amodiaquine for microscopically confirmed uncomplicated falciparum malaria in the Ouassouye district of southwestern Senegal. *Trop Med Int Hlth* 2005; **10** : 926-33.
- 16 - ADJUIK M, BABIKER A, GARNER P *et Coll* - Artesunate combinations for treatment of malaria. *Lancet* 2004; **363** : 9-17.