

NOUVELLES BITHERAPIES DU PALUDISME A *PLASMODIUM FALCIPARUM* :

une réponse aux chimiorésistances

Martin DANIS

Service de Parasitologie-Mycologie et Unité INSERM 511
Département des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Pitié-Salpêtrière – AP-HP – Université Paris 6

SITUATION DU PALUDISME DANS LE MONDE

- **R.E.H. OMS 1997:** Population exposée: 2,3 milliards (41% du monde), 300 à 500 millions de cas de paludisme par an (90% en Afrique tropicale), 1,5 à 2,7 millions de mort (1 million d'enfants <5 ans).
- **Snow RW et al. Bull. OMS, 1999.** Évaluation de la mortalité, de la morbidité...en Afrique: 220 millions de cas en 1995, 1 million de mort (75% enfants <5ans); en 10 ans 3000 cas de séquelles neurologiques et 19 000 nouveaux infectés par le VIH après transfusion.

LA LUTTE ANTIPALUDIQUÉ

- 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
- 1999 : Initiative OMS « **Faire reculer le paludisme** » (Roll back malaria): réduire de moitié le poids du paludisme dans la population d'ici 2010.

PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES

- Traitements curatifs

- Quinine
- **Chloroquine**
- Amodiaquine
- **Méfloquine**
- Halofantrine
- Sulfadoxine+pyriméthamin.
- **Cyclines** (hors AMM)
- **Atovaquone-proguanil**
- Artéméther-luméfantrine
- Artésunate, artéméther (ATU)

- Traitements prophylactiques

- **Chloroquine**
- Proguanil
- Chloroquine+proguanil
- **Méfloquine**

- **Doxycycline**
- **Atovaquone-proguanil**
- Tafénoquine (à l'étude ?)

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 bc→ATP \searrow : atovaquone
 - 2- inhibition de la DHPS: sulfadoxine, dapsons (antifoliques)
 - 3- inhibition de la DHFR: pyriméthamine, cycloguanil (antifoliniques)

Résistance aux antifoliniques (pyriméthamine, cycloguanil, chlorcycloguanil)

- **Mutations modifiant la configuration de la DHFR :**
- Fréquente et majeur : S108N
- Autres, augmentant la résistance : N51I, C59R
- 4ème mutation, rare en Afrique: I164M

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

Nouveaux antipaludiques associés (successeurs de pyriméthamine-sulfadoxine, Fansidar®)

- **Associations fixes :**
 - atovaquone-proguanil (Malarone[®])
 - artéméther-luméfantrine (Riamet[®], Coartem[®])
 - chlorproguanil-dapsone (Lapdap[®]) ± artésunate
 - dihydroartémisinine-pipéraquine (Artekin[™])
- **Associations libres :**
 - artésunate + méfloquine (Mepha → Artequin[®])
 - artésunate + amodiaquine (Sanofi → Arsucam[™])
 - artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (Sanofi → Arsudar[™])
 - artésunate + pyronaridine (OMS → Corée)
 - artésunate + atovaquone-proguanil

Atovaquone-Proguanil (A-P) Malarone[®] : cp. adulte A=250mg + P=100mg, cp. enfant ¼

- Atovaquone: hydroxynaphtoquinone: inhibe la synthèse d'ATP (cytochrome C)
Biodisponibilité médiocre (20-23%), $t_{1/2} = 50-70h$
Activité schizonticide lente: TDP= 60-70h
- 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.
- Posologie adulte: 4 cp/jour en 1 prise X 3 jours (+repas)

Atovaquone-proguanil (A-P):
taux de guérison à J28 ou J35

Artéméther-Luméfantrine(A-L)

Riamet[®] ou Coartem[®] : cp à A=20mg + L=120mg

- **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≈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 ≈ 54h
- Posologie adulte: 4 cp X 2/jour X 3 jours (6 prises en 3 jours, et non 4 en 2 jours)

Artéméther-Luméfantrine (A-L) :

étude européenne, versus halofantrine (1996-97)

Posologie: A-L=80mg+480mgX 4 en 48h; H=500mgX3 en 18h+ 2ème

Amodiaquine-artésunate versus amodiaquine chez 941 enfants en Afrique

(Adjuik M et al. Lancet 2002; 359: 1365-72 (20/4/02)

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,
- 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 ? méthémoglobinémie, hémolyse.
- Combinaison fixe, peu onéreuse
- A quand le Lapdap +TM ou « CDA »(+artésunate) ?

Nouvelles thérapeutiques antipaludiques : perspectives (en phase préclinique)

- Trioxanes, peroxydes (J. Mayrargue, P Bégué, UFR Pharmacie, Chatenay-Malabry)
- Ferroquine (chloroquine+ferrocène) J. Brocard, Lille
- Trioxaquine (trioxane+chloroquine) B. Meunier, Toulouse
- G25 (inhibiteur de la phosphatidylcholine)
H. Vial, Montpellier (Science, 15/02/02).
- Fosmidomycine (isoprénoïde) (H. Jomaa, PG. Kremsner, 2002)
- Fluoro quinolones (apicoplaste) N. Mahmoudi, 2003

Stratégie thérapeutique en zone tropicale

- Actuellement en Afrique:
 - 1ère intention: chloroquine (sauf 5 pays)
 - 2ème intention: sulfa.-pyrim.
- Si les « échecs thérapeutiques » précoces ou tardifs (test standardisé de l'OMS) $\geq 25\%$
 - changer le Tt de 1ère intention
 - préférer une association
 - beaucoup choisissent SP...déjà ± efficace
 - incitation à préférer artésunate+amodiaquine ou +SP ou encore artéméther+luméfántrine,...
 - mais \$!

Stratégie hors des zones d'endémie

- Paludisme d'importation, faible nombre (6000 à 6500 *P. falciparum* par an en France métropolitaine), pas de problème de coût (?)
- Disponibilité de monothérapies efficaces dans la majorité des cas (pas de problème de sélection de résistance): **quinine, méfloquine, halofantrine**, mais tolérance ?
- Choisir l'une des bithérapies enregistrées (AMM) pour améliorer la facilité d'administration et la tolérance: **atovaquone-proguanil ou artéméther-luméfántrine** (choix obligatoire en Guyane et à Mayotte, département et territoire français endémiques).