

ETUDES CLINIQUES DE L'ASSOCIATION ATOVAQUONE-PROGUANIL EN PROPHYLAXIE DU PALUDISME CHEZ LES VOYAGEURS ADULTES ET ENFANTS NON-IMMUNS

D. CAMUS, E. DUTOIT, V. MASSON, P. INGLEBERT, L. DELHAES

Med Trop 2002; **62** : 225-228

RESUME • La chimioprophylaxie du paludisme, destinée aux voyageurs réalisant de courts séjours en zone d'endémie, connaît des difficultés de deux ordres. D'une part, celles liées à la baisse d'efficacité des antipaludéens actuellement disponibles car le parasite dispose de moyens extrêmement puissants pour s'adapter à la pression médicamenteuse. D'autre part, celles liées au caractère fortement contraignant des schémas d'administration et aux effets secondaires des médicaments utilisés, d'autant plus mal acceptés qu'ils s'adressent à des sujets «non-malades». L'association atovaquone/proguanil (Malarone®) apparaît capable de répondre à ces critiques en raison de son action contre les souches multirésistantes de *Plasmodium falciparum*, de la simplification de son schéma d'administration et de sa bonne tolérance aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

MOTS-CLES • Paludisme - Chimioprophylaxie - Atovaquone - Proguanil.

CLINICAL TRIALS USING ATOVAQUONE PLUS PROGUANIL FOR PROPHYLAXIS OF MALARIA IN NON-IMMUNE ADULT AND CHILD TRAVELLERS

ABSTRACT • Prophylaxis for short-term travel in malaria-endemic areas can be difficult for two reasons. The first is that currently available antimalarial drugs are becoming less effective because of the ability of the parasite to adapt to drug pressure. The second involves poor compliance with chemoprophylactic regimens due to the highly restrictive conditions of administration and adverse drug side-effects, especially in «healthy» subjects. The combination of atovaquone/proguanil (Malarone®) could provide an answer to both these problems since it is not only effective on multiresistant strains of *Plasmodium falciparum* but also simplifies the conditions of administration and shows good tolerance in adults and children.

KEY WORDS • Malaria – Chemoprophylaxis – Atovaquone – Proguanil.

La remarquable propension des parasites du genre *Plasmodium* à résister aux agressions immunitaires ou chimiques auxquels ils peuvent être soumis, explique d'une part, la difficulté à mettre au point un vaccin antipaludique efficace et, d'autre part, le phénomène des multirésistances médicamenteuses observé dans de nombreux pays. La recherche de nouveaux médicaments actifs sur ces parasites reste donc d'actualité. Cet objectif comporte, au premier chef, un volet thérapeutique pour les populations victimes du paludisme, mais également un volet prophylactique, en particulier pour les voyageurs se rendant en zone d'endémie.

La conférence de consensus de 1999, avait entériné un schéma prophylactique spécifiquement français avec, en

particulier, la recommandation de l'association chloroquine/proguanil pour les voyages en zone 2, alors que le «*Center for Disease Control* (Atlanta, USA) no longer lists chloroquine + proguanil as an option for travel to areas with chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*». Cette position du CDC est en accord avec les résultats observés par R. Steffen qui, dans une étude rétrospective réalisée chez 145 003 voyageurs européens revenant d'Afrique de l'Est, constate une efficacité de l'association Chloroquine/proguanil de 72 % alors que celle de la méfloquine est de 91 % (1). Il est donc nécessaire de pouvoir disposer de nouveaux médicaments plus efficaces en prophylaxie.

En ce qui concerne la méfloquine, préconisée aux voyageurs se rendant en zone 3 (sauf dans certaines régions du Sud-Est asiatique), les auteurs chargés de la préparation du texte de la Conférence de consensus ont souligné les effets indésirables de ce médicament :

- «en terme de tolérance, les effets secondaires sont fréquents et doivent être confrontés aux données sur l'observance et aux taux de sorties d'études qui sont plus importants lorsque la méfloquine est comparée aux placebos. Les effets neuro-psychologiques déclarés sont des sensations de

• Travail du Service de Parasitologie-Mycologie (D.C., professeur des universités - praticien hospitalier, chef de service; E.D., maître de conférences des universités - praticien hospitalier; L.D., maître de conférences des universités - praticien hospitalier) CHU de Lille et de l'Institut Pasteur de Lille (C.D., E.D., L.D., cités plus haut; V.M., P.I., médecins attachés Institut Pasteur de Lille), Lille, France.

• Correspondance : D. CAMUS, Service de Parasitologie-Mycologie, CHU et U de Lille, 1 place de Verdun, 59037 Lille cedex, France • Fax : +33 (0) 3 20 44 42 64 • e-mail : daniel.camus@pasteur-lille.fr •

fatigue, des céphalées et des insomnies. Les troubles digestifs, nausées, majorent le discomfort des patients sous méfloquine. Les effets secondaires graves psychiatriques sont rares». (Sylvie Lariven).

- «L'incidence d'effets secondaires relatifs à la prise de méfloquine est importante puisque estimée entre 47 % et 90 % chez l'adulte. La plupart de ces effets sont minimes ou modérés et l'incidence tend à diminuer avec la poursuite du traitement... D'après une grande enquête par courrier et téléphone menée auprès de voyageurs britanniques adultes, le pourcentage d'effets secondaires est similaire au cours d'une chimioprophylaxie soit par chloroquine/proguanil (n= 1181) soit par méfloquine (n= 1214), mais il existe un plus grand nombre d'effets neuro-psychiatriques dans le groupe méfloquine (333 vs 189)» (Bénédicte Lebrun-Vignes).

Or, il est bien connu que tout événement indésirable que le voyageur/touriste impute à la prise d'une prophylaxie aboutit, le plus souvent, à une suspension de celle-ci, et donc à un risque accru de contracter un paludisme.

Il faut également rappeler que la prise de méfloquine est contre-indiquée chez la femme enceinte (sa prescription doit s'accompagner de celle d'un moyen contraceptif chez la femme en état de procréer) et qu'elle ne peut être associée à la prise de valproate de sodium (Valproate®, Dépakine®...) ou de β -bloquants.

Ces effets secondaires et restrictions d'utilisation de la méfloquine justifient, là encore, la recherche de nouveaux médicaments utilisables en chimioprophylaxie du paludisme. Dans cette optique l'association atovaquone-proguanil a récemment été proposée.

LE BIEN FONDE ET L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE DE L'ASSOCIATION ATOVAQUONE-PROGUANIL

Les essais expérimentaux sur animaux (2) et chez l'homme ont montré la rapidité d'action de l'atovaquone puisqu'une clairance parasitaire et une nette régression des symptômes peuvent être obtenus, respectivement, en environ 60 heures et 2 jours (3). Toutefois, la crainte de l'apparition d'une résistance du parasite à l'atovaquone (4) en relation avec des mutations ponctuelles sur le gène du cytochrome b (5) a conduit à une stratégie d'utilisation en association.

Une série de tests réalisés *in vitro* ont montré que si l'atovaquone et certains médicaments comme la méfloquine ou l'Artésunate pouvaient avoir un effet antagoniste, d'autres associations révélaient un effet synergique, en particulier avec le proguanil (6).

Aux doses retenues pour la mise sur le marché de Malarone® (1 000 mg d'atovaquone et 400 mg de chlorhydrate de proguanil, 1 fois/jour, 3 jours de suite chez l'adulte), l'efficacité thérapeutique globale est de plus de 98 % chez des patients présentant des accès palustres non compliqués à *Plasmodium falciparum*, infectés en Asie du Sud-Est, en Amérique du Sud ou en Afrique. Dans les groupes contrôles correspondants, l'efficacité de la méfloquine était de 86 %, de l'Amodiaquine de 85 % et de la chloroquine de 8 à 30 %. Par contre, une efficacité comparable a été obtenue avec la

Sulfadoxine/Pyriméthamine, la Quinine, la Tétracycline ou l'Halofantrine (7).

Malgré cette efficacité, restait quand même posée la question de la raison des 2 % de rechutes observées 15 à 25 jours après l'arrêt du traitement par Malarone®. S'agissait-il d'une rechute par inefficacité thérapeutique ou d'une réinfection ?

* Une première réponse rassurante vient de l'observation de patients qui, après traitement, ont quitté la zone d'endémie palustre et n'ont donc pu être réinfectés. Dans ces cas, aucune recrudescence n'a été observée (8).

* Une deuxième réponse figure dans le travail de K. Kain, rapporté lors du congrès de L'American Society of Tropical Medicine and Hygiene de 2001 (Atlanta, USA) où le suivi de sujets vivant en zone d'endémie (Kenya et Uganda), chez lesquels des parasites sont réapparus dans les 28 jours après un traitement par Malarone, a montré que les génotypes des souches collectées après traitement étaient différents de ceux obtenus avant le traitement et qu'aucune mutation ponctuelle sur 7 sites différents du gène codant pour le cytochrome b, n'avait été observée.

L'ASSOCIATION ATOVAQUONE-PROGUANIL EN CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME

L'efficacité de l'association atovaquone-proguanil a également été évaluée pour la chimioprophylaxie du paludisme. Plusieurs études ont d'abord été réalisées chez des sujets vivant en zone d'endémie. En regroupant les résultats obtenus sur un ensemble de 568 participants, il a été constaté que l'efficacité prophylactique dépassait les 97 % (9).

Sur la base de ces résultats, la chimioprophylaxie pouvait être envisagée pour les voyageurs non-immuns se rendant en zone d'endémie palustre avec, cependant, un schéma prophylactique sensiblement différent de ceux adoptés habituellement, caractérisé par un arrêt de la prise de Malarone® 7 jours après avoir quitté la zone d'endémie. La justification de ce schéma J-1 à J+7, pouvait trouver une justification dans les travaux expérimentaux de Davies et collaborateurs (10), de même que dans ceux de Shapiro et collaborateurs (11) qui mentionnaient que le proguanil est non seulement actif sur les parasites en situation intra-érythrocytaire mais également sur le stade hépatique et les gamétocytes (12, 13). Cependant, l'élément le plus probant est supporté par les investigations cliniques de Berman et collaborateurs (14). Dans ce travail, des sujets volontaires placés sous Malarone® ou placebo ont été soumis à la piqûre d'anophèles infectés par *Plasmodium falciparum*. La chimioprophylaxie a été arrêtée 7 jours après la piqûre. Aucun des 12 sujets placés sous Malarone® n'a présenté de parasites dans le sang alors que des parasites ont été observés chez les 4 sujets soumis au placebo. Cette activité « causale » de Malarone® justifie donc de suspendre la prise du produit 7 jours après avoir quitté la zone d'endémie (et non 3 ou 4 semaines, tel qu'avec les autres chimioprophylaxies).

Ces études ont été complétées d'observations effectuées chez des voyageurs se rendant occasionnellement en

zone d'endémie, avec comme objectifs de confirmer l'efficacité du médicament dans des populations non-immunes, mais surtout d'évaluer la tolérance (15, 16).

En ce qui concerne la tolérance, il ressort de deux études menées sur un total d'environ 2 000 voyageurs, que celle de l'association atovaquone-proguanil a été supérieure à celle de la méfloquine (16) ou de l'association chloroquine/proguanil testée (15). En particulier, si l'on prend en compte la fréquence de survenue d'effets indésirables liés au traitement et ceux ayant nécessité l'arrêt du traitement, on constate que Malarone® est mieux toléré que l'association chloroquine/proguanil testée et que la méfloquine. Une étude plus récente, non encore publiée, réalisée chez des enfants, souligne également la bonne tolérance de Malarone® comparée à celle de l'association chloroquine/proguanil testée, avec, en particulier, 50 % de moins de survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux, en raison, en particulier, d'une moindre fréquence des nausées et des vomissements (Camus D. et Coll., *American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Atlanta, USA, 2001).

En ce qui concerne l'efficacité, les résultats rapportés jusqu'alors sont encourageants puisque sur trois études (2 *versus* une association chloroquine/proguanil - dont une chez des enfants - et 1 *versus* méfloquine) aucun cas de paludisme clinique n'a été rapporté chez les sujets soumis à Malarone®. Par ailleurs, un relevé de rapports spontanés, portant sur une prise estimée de plus de 7 millions de comprimés par environ 250 000 voyageurs, révèle une incidence de survenue de cas de paludisme de 0,002 pour 100 personnes-semaine (De Boever E.H. et Coll., *European Congress of Travel Medicine*, Florence, 2002).

Le dossier concernant les études cliniques menées avec Malarone® s'étoffe régulièrement et il nous semble intéressant de rapporter ici 2 observations collatérales aux études classiques sur l'efficacité et la tolérance.

La première a trait à la réalisation d'une vaccination contre la typhoïde au moment de la prise de Malarone® (Faucher J.F. et Coll., *American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Atlanta, USA, 2001). Cette étude était justifiée par le fait que le proguanil est capable de diminuer la réponse anticorps vis-à-vis d'un vaccin dirigé contre *Salmonella typhi*. Il s'est avéré que, chez des enfants, la réponse anticorps n'est pas affectée (et même un peu meilleure) chez les enfants recevant Malarone® par rapport à ceux recevant un placebo.

La seconde se rapporte à l'influence de la survenue d'une diarrhée sur l'efficacité de Malarone® car il avait déjà été rapporté que la survenue d'une diarrhée chez des sujets traités par l'atovaquone pour une pneumocystose, diminue les taux sériques du médicament. Dans la mesure où les diarrhées sont fréquentes chez les voyageurs, l'on pouvait donc se poser la question du retentissement de ce type de pathologie sur l'efficacité de Malarone®. Que ce soit dans le cadre d'un traitement ou dans celui d'une prophylaxie par Malarone®, la survenue d'une diarrhée n'a pas diminué l'efficacité du médicament (17).

En conclusion, la diminution de l'efficacité des anti-paludéens actuellement disponibles, la longueur des schémas

d'administration des chimioprophylaxies, la survenue d'effets indésirables toujours mal acceptés par les voyageurs, la banalisation des séjours touristiques en zone d'endémie palustre, justifient la recherche de nouveaux médicaments. L'activité de l'association atovaquone-proguanil reconnue contre les souches multirésistantes, rend Malarone® utilisable par les voyageurs séjournant aussi bien en zone 2 qu'en zone 3, ce qui devrait faciliter le travail du prescripteur. Par ailleurs, la durée du traitement, limitée à 7 jours après le retour, rend cette présentation attractive et devrait permettre d'améliorer la compliance.

REFERENCES

- 1 - STEFFEN R - Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourist visiting East Africa. *Lancet* 1993; **341** : 1299-1303.
- 2 - HUDSON AT, DICKINS M, GINGER CD *et Coll* - 566C80 : a potent broad spectrum anti-infective agent with activity against malaria and opportunistic infections in AIDS patients. *Drugs Exp Clin Res* 1991; **17** : 427-435.
- 3 - LOOAREESUWAN S, VIVARAN C, WEBSTER HK *et Coll* - Clinical studies of atovaquone alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1996; **54** : 62-66.
- 4 - CHIODINI PL, CONLON CP, HUTCHINSON DB *et Coll* - Evaluation of atovaquone in the treatment of patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *J Antimicrob Chemother* 1995; **36** : 1073-1078.
- 5 - WILSON CM, LE BLANC SB, KYLE DE - Atovaquone resistance in clinical isolates of *Plasmodium falciparum* is associated with point mutations in the cytochrome b gene. Molecular basis for drug resistance in bacteria, parasites and fungi : the Keystone symposia on molecular biology 1996. Park City, UT, 11-17 march 1996.
- 6 - CANFIELD CJ, PUDNEY M, GUTTERIDGE WE - Interactions of atovaquone with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Exp Parasitol* 1995; **80** : 373-381.
- 7 - LOOAREESUWAN S, CHULAY JD, CANFIELD CJ, HUTCHINSON DBA - Malarone (atovaquone and proguanil hydrochloride) : a review of its clinical development for treatment of malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60** : 533-541.
- 8 - BOUCHAUD O, MONLUN E, MUANZA K - Atovaquone plus proguanil versus halofantrine for the treatment of imported acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in non-immune adults : a randomized comparative trial. *Am J Trop Med Hyg* 2000; **63** : 274-279.
- 9 - SHANKS GD, KREMSNER PG, SUKWA TY - Atovaquone and proguanil hydrochloride for prophylaxis of malaria. *J Travel Med* 1999; **6 Suppl** : S21-S27.
- 10 - DAVIES CS, PUDNEY M, NICHOLAS JC, SINDEN RE - The novel hydroxynaphthoquinone 566C80 inhibits the development of liver stages of *Plasmodium berghei* cultured *in vitro*. *Parasitology* 1993; **106** : 1-6.
- 11 - SHAPIRO TA, RANASHINA CD, KUMAR N, BARDITCH-CROVO P - Prophylactic activity of atovaquone against *Plasmodium falciparum* in humans. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60** : 831-836.
- 12 - OLLIARO PL, YUTHAVONG Y - An overview of chemotherapeutic targets for antimalarial drug discovery. *Pharmacol Ther* 1999; **81** : 91-110.
- 13 - CHULAY JD - Challenges in the development of antimalarial drugs with causal prophylactic activity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; **92** : 577-579.

- 14 - BERMAN JA, NIELSEN R, CHULAY JD *et Coll* - Causal prophylactic efficacy of atovaquone - proguanil (Malarone) in a human challenge model. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001 ; **95** : 429-432.
- 15 - HOGH B, CLARKE PD, CAMUS D *et Coll* - Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2000 ; **356** : 1888-1894.
- 16 - OVERBOSCH D, SCHILTHUIS H, BIENZLE U *et Coll* - Atovaquone-proguanil versus méfloquine for malaria prophylaxis in non-immune travellers : results from a randomised, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2001 ; **33** : 1015-1021.
- 17 - BEERAHEE M, SADLER B, CHULAY JD - Diarrhea does not influence the efficacy of Malarone for prophylaxis or treatment of malaria. Proc ISTM 7, Innsbruck 2001, 114 p.