

EXPERIENCE DE L'ASSOCIATION ATOVAQUONE-PROGUANIL EN TRAITEMENT DU PALUDISME NON COMPLIQUE A *PLASMODIUM FALCIPARUM* - A PROPOS DE 112 CAS

D. MALVY, F. DJOSSOU, R. VATAN, TH. PISTONE, G. ETIENNE, M. LONGY-BOURSIER, M. LE BRAS

Med Trop 2002; 62 : 229-231

RESUME • L'activité et la tolérance de l'association atovaquone-proguanil (Malarone®) au cours du paludisme d'importation non compliqué à *Plasmodium falciparum* du sujet adulte non immun ont été évaluées dans une étude rétrospective ouverte non comparative, conduite en 1999-2001 chez 112 patients. La réponse clinique et parasitologique était excellente et atteinte dans les quatre jours suivant l'initiation du traitement. Aucune récurrence parasitaire n'a été retrouvée au terme des 28 jours de suivi individuel. La tolérance était satisfaisante, à l'exception de troubles gastro-intestinaux rares et sans gravité. Le traitement par Malarone® était efficace, bien toléré et adapté à la prise en charge en routine du paludisme d'importation non compliqué à *Plasmodium falciparum*.

MOTS-CLES • Paludisme - Malarone - Paludisme - *Plasmodium falciparum* - Thérapeutique antipaludique.

.....
ATOVAQUONE PLUS PROGUANIL FOR TREATMENT OF UNCOMPLICATED PLASMODIUM FALCIPARUM MALARIA: A 112 CASE SERIES

ABSTRACT • The purpose of this open non-comparative retrospective study was to evaluate the efficacy and tolerance of Malarone for management of uncomplicated imported *Plasmodium falciparum* malaria. A total of 112 non-immune adult patients were included between 1999 and 2001. Excellent responses in terms of both clinical symptoms and parasite control were achieved within 4 days after the beginning of treatment in all cases. No recurrence was observed after 28 days of individual follow-up. Tolerance was satisfactory with no adverse events except for occasional, minor gastrointestinal upset. Based on our experience, Malarone appears to be effective, well-tolerated, and suitable for routine management of uncomplicated imported *Plasmodium falciparum* malaria.

KEY WORDS • Malarone - Malaria - *Plasmodium falciparum* - Antimalarial therapy.

Le paludisme à *Plasmodium falciparum* est la cause la plus fréquente des fièvres du retour de zone tropicale. Un diagnostic précoce permet l'administration sans délai d'un traitement adapté au statut non immun propre au voyageur, avec l'objectif d'éradication du parasite et de prévention vis-à-vis de l'évolution vers une forme compliquée potentiellement mortelle.

Les agents thérapeutiques susceptibles d'être prescrits en situation d'accès palustre simple ont souvent montré des limites en terme d'observance par le patient, en rapport avec les contraintes de la durée d'administration requise ou avec la survenue d'effets indésirables réels ou attribués (1, 2).

La combinaison de deux antipaludiques, l'atovaquone et le proguanil, individuellement connus depuis les années

1940, a objectivé récemment une activité synergique *in vitro* et *in vivo* pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum*, y compris vis-à-vis des souches multi-chimiorésistantes (3). La disponibilité de cette association dans la spécialité Malarone®, administrable par voie orale avec un profil de tolérance et d'utilisation attrayant, nous a encouragé à l'utiliser dans la prise en charge du paludisme d'importation.

Nous rapportons les résultats de l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité de Malarone® dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez le voyageur non immun admis dans un service de Médecine tropicale d'un Centre Hospitalier Universitaire en France.

PATIENTS-METHODES

Une étude rétrospective a été conduite à l'échelle du Service de Médecine interne et des Maladies tropicales de l'Hôpital Saint-André au CHU de Bordeaux. La période d'étude allait de septembre 1999 à décembre 2001.

Les patients éligibles étaient des sujets adultes de plus de 16 ans, ayant réalisé un séjour en zone d'endémie palustre

• Travail du Service de Médecine interne et des Maladies tropicales (D.M, Maître de Conférences des Universités, praticien hospitalier; F.D, T.P, praticiens hospitaliers; R.V, chef de clinique-assistant; G.E, chef de clinique-assistant; M.L-B, professeur des Universités, praticien hospitalier; M.L.B, professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service) Hôpital Saint-André, Bordeaux, France.

• Correspondance : D. MALVY, Service de Médecine interne et des Maladies tropicales, Hôpital Saint-André, 1 rue Jean-Burguet, 33 075 Bordeaux cedex • Fax. 05 56 79 58 15 • e-mail : jean-marie-denis.malvy@chu-bordeaux.fr •

à la faveur d'un voyage touristique, professionnel ou familial, admis pour la prise en charge d'un accès palustre à *Plasmodium falciparum* documenté et sans signes de gravité.

Le diagnostic, évoqué devant la survenue d'une fièvre du retour, était affirmé par l'examen microscopique du frottis sanguin mince.

La présentation clinique devait exclure l'existence de nausées ou vomissements interdisant l'administration d'une médication par voie orale.

Le régime thérapeutique consistait en 1000 mg d'atovaquone et 400 mg de chlorhydrate de proguanil (4 tablettes de Malarone® contenant chacune 250 mg d'atovaquone et 100 mg de proguanil) administrés *per os* au cours d'un repas une fois par jour pendant trois jours.

Le suivi clinique et parasitologique, ainsi que les examens hématologiques et biochimiques sanguins ont été réalisés au 2^e, 3^e, 4^e et 28^e jour après le début du traitement.

RESULTATS

Cent douze patients non immuns, atteints de paludisme importé, non compliqué à *Plasmodium falciparum* ont été inclus pendant la période de l'étude, 17 en 1999, 48 en 2000 et 47 en 2001.

Ils étaient répartis en 75 hommes et 37 femmes (sex-ratio: 2,03). Les pays d'endémie visités les plus fréquents étaient le Sénégal (21 %, n=23), la Côte d'Ivoire (19 %, n=21) et la Cameroun (15 %, n=17). Les autres zones d'endémie étaient représentées par d'autres pays d'Afrique subsaharienne (37 %, n=42) et l'Asie du Sud-Est (8 %, n=9).

Le motif du séjour était principalement celui du voyage touristique (70 %), suivi par le voyage professionnel ou d'affaires (20 %). Près de la moitié des patients ne recevaient pas de chimioprophylaxie antipalustre et 17 % déclaraient en recevoir une sans compliance.

A l'admission, l'hyperthermie était retrouvée chez tous les patients. Au niveau biologique, la majorité des patients (81 %, n=91) avaient une parasitémie inférieure à 1 %.

Efficacité

Chez l'ensemble des 112 patients, l'administration de Malarone® a été suivie d'une disparition des signes cliniques en moins de cinq jours après le début du traitement. La clearance thermique était objectivée au 2^e jour dans 30 % des cas, et dans les 54 % et 16 % restants aux 3^e et 4^e jours, respectivement. Aucune rechute n'a été notifiée, ni au 28^e jour, ni ultérieurement.

La clearance parasitaire était atteinte dans 35 % des cas au 2^e jour. Parmi les autres cas, 53 % l'ont atteinte au 3^e jour et 12 % au 4^e jour. Aucune recrudescence de la parasitémie n'a été objectivée au cours des 28 jours de suivi.

Tolérance

Des événements indésirables imputés à l'exposition au traitement ont été repérés chez dix des 112 patients. Ils regroupaient des troubles d'expression digestive : nausées ou

vomissements chez quatre patients (ayant encouragé l'administration d'une dose supplémentaire dans deux cas), douleurs abdominales chez quatre patients, troubles du transit chez deux patients. Ces événements ont été transitoires ou spontanément résolutifs, sans gravité et sans impact sur la réalisation de l'ensemble de la cure.

Aucune anomalie biologique de la fonction hépatique imputable n'a été repérée.

DISCUSSION

Le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* nécessite le développement de nouvelles molécules actives sur les souches chimiorésistantes du parasite. Les enjeux de recherche de nouveaux antimalariques sont, à la fois, fonction de l'origine géographique de la souche contaminante, de l'objectif thérapeutique individuel (degré de prémunition du patient), des déterminants du risque d'apparition de résistances, et du coût les rendant accessibles aux pays d'endémie. La meilleure connaissance des mécanismes d'action et de résistance a permis le développement de nouvelles approches thérapeutiques et la mise au point de combinaisons efficaces de molécules (3,4). Ces dernières ont l'avantage de préserver l'activité de principes actifs pour la plupart desquels une résistance apparaît plus ou moins rapidement en situation de monothérapie (3,5) et d'améliorer l'observance des patients, tant en terme de mode et de durée d'administration que de gestion des effets indésirables.

Ces critères s'appliquent à la prise en charge du paludisme d'importation. Ce dernier est caractérisé par (i) l'augmentation du nombre de patients concernés, témoin du poids des voyages vers les zones d'endémie à niveau de transmission élevé, (ii) une adhésion souvent médiocre aux mesures de protection, (iii) la large part des infections dues à *Plasmodium falciparum*, (iv) la possible évolution péjorative imposant un traitement éradicateur du parasite, initié sans délai et rapidement efficace (2).

Les modalités d'administration de ce traitement doivent tenir compte des troubles gastro-intestinaux fréquemment associés au paludisme non compliqué (vomissements ou nausées dans environ 20 % des cas). En l'absence de vomissements, la voie d'administration de choix est la voie orale. Enfin, l'application de certains régimes administrables *per os* dans le cadre du paludisme à *Plasmodium falciparum* peut être limitée compte tenu d'effets indésirables (cinchonisme, troubles neuro-psychiatriques).

Notre expérience est concordante avec les données de la littérature à propos de l'efficacité et du bon niveau de tolérance de Malarone® dans le traitement en routine du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*. Ces données sont issues d'études cliniques contrôlées, conduites tant en zone d'endémie vis-à-vis des paludismes à *falciparum* ou causés par d'autres espèces plasmodiales, qu'en situation de pathologie du retour (3). La convivialité du mode d'administration de la dose totale recommandée est un argument en faveur de l'adhésion du patient au traitement.

Dans le contexte permanent d'émergence de nouveaux mécanismes de résistance du parasite aux traitements antipaludiques (6), l'allocation de cette association doit néanmoins être accompagnée d'une surveillance performante et réactive, tant en zone d'endémie qu'en pathologie d'importation. Un suivi post-marketing et des études longitudinales devront, comme pour toute nouvelle stratégie thérapeutique contre les paludismes, concourir à optimiser l'usage rationnel et évaluer sur le moyen terme la pérennité de l'efficacité de cette association ainsi que sa potentialité à engendrer des résistances (6).

REFERENCES

- 1 - MALVY D, RECEVEUR MC, OZON P et Coll - Fatal cardiac incident after use of halofantrine. *J Trav Med* 2000 ; 7 : 215-216.
- 2 - MALVY D, DJOSSOU F, RECEVEUR MC, LE BRAS M - Plasmodies-Malaria: traitement, prévention. *Encycl Med Chir - Maladies infectieuses* 2000 ; 8-507-A-25, 17p.
- 3 - LOOAREESUWAN S, CHULAY JD, CANFIELD CJ, HUTCHINSON DB - Malarone® (atovaquone and proguanil hydrochloride): a review of its clinical development for treatment of malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 60 : 533-541.
- 4 - VAN AGTMAEL M, BOUCHAUD O, MALVY D et Coll - The comparative efficacy and tolerability of CGP 56697 (artemether+lumefantrine) versus halofantrine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in travellers returning from the tropics to the Netherlands and France. *Int J Antimicrobiol Agents* 1999 ; 12 : 159-169.
- 5 - CHIDIONI 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.
- 6 - FIVELMAN QL, BUTCHER GA, ADAGU IS et Coll - Malarone® treatment failure and *in vitro* confirmation of resistance of *Plasmodium falciparum* isolate from Lagos, Nigeria. *Malar J* 2002 ; 1 : 1.