

RIAMET® : UN NOUVEL ANTIPALUDIQUE POUR LE TRAITEMENT CURATIF DU PALUDISME

L. DELHAES, E. FREALLE, E. DUTOIT, D. CAMUS

- Travail du Laboratoire de parasitologie-mycologie, (L.D., E.F., E.D., D.C.), Faculté de Médecine, Lille Cedex 2, France.
- Correspondance : Dr L. Delhaes, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Faculté de Médecine, 1 place de Verdun, 59045 Lille Cedex 2, France. • Fax : 03 20 44 42 64 • E-mail : l-delhaes@chru-lille.fr •

L'étroitesse de la gamme des médicaments antipaludéens disponibles, la diminution de l'efficacité du plus utilisé d'entre eux : la chloroquine, et l'extension de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux autres antipaludéens plaident pour un renforcement urgent de la recherche de nouvelles molécules. Par ailleurs, les perspectives vaccinales annoncées ne semblent pas devoir se concrétiser dans un avenir immédiat et la lutte antivectorielle, aujourd'hui pratiquement abandonnée, se trouve confrontée à l'accroissement de la résistance des vecteurs aux insecticides. Face à cette situation alarmante, la mise au point de nouvelles thérapeutiques est amplement justifiée. A l'instar de ce qui se passe pour

le traitement de la tuberculose ou du sida, l'utilisation de combinaisons médicamenteuses présente un intérêt manifeste en terme d'efficacité thérapeutique antipaludique mais aussi de prévention de la chimiorésistance. A ce titre, l'association artéméther-luméfantine, commercialisée par les laboratoires Novartis Pharma (en France sous le nom de Riamet®-AMM du 27 août 2001), vient efficacement compléter la pharmacopée des antipaludéens à visée thérapeutique. Sa présentation en comprimés réduit la prescription aux formes cliniques non compliquées (accès palustre simple). Actuellement Riamet®, comme tous les dérivés de l'artémisine, n'est pas proposé en prophylaxie.

COMPOSITION ET MODE D'ACTION

Le bien-fondé du développement d'un médicament associant artéméther et luméfantine repose sur un enchaînement logique d'arguments. Le paludisme à *P. falciparum* peut être mortel chez les sujets non-immuns, en particulier les enfants (1), et bien souvent dans un délai relativement bref après admission à l'hôpital (2). S'il est vrai que la quinine reste le médicament de choix, elle agit relativement lentement ; de plus, elle s'est avérée inefficace dans un certain nombre de cas (3). Dans certains pays comme la Thaïlande, le problème de la résistance aux médicaments est crucial, avec la constatation de résistances importantes *in vivo* et *in vitro* vis-à-vis de la chloroquine, de la pyriméthamine-sulfadoxine, de la quinine, de l'halofantrine et de la méfloquine (3-5). Pour répondre à ce besoin de nouveaux médicaments, l'artémisine et ses dérivés semi-synthétiques (dihydroartémisine, artésunate, artéméther, artéether, acide artélinique) sont particulièrement intéressants mais il a été constaté que ces produits, lorsqu'ils sont administrés seuls, sont à l'origine d'un taux important de rechutes à l'arrêt du traitement (6, 7). L'idée a donc été de combiner ces molécules avec d'autres, à demi-vie plus longue, capables d'assurer une élimination totale de la population parasitaire portée par le sujet infecté. L'association artémisine-méfloquine répond à cet objectif et a été largement utilisée (6,7). Mais, devant la crainte de son inefficacité, en raison d'une augmentation prévisible de la résistance des parasites à la méfloquine, la recherche d'une nouvelle association s'est trouvée justifiée. L'association artéméther-luméfantine a pour objectif d'utiliser la synergie de ces 2 molécules (8), en combinant le bénéfice de l'action puissante et brève de l'artéméther à celle plus lente mais plus prolongée de la luméfantine. Elle a ainsi été proposée et testée avec succès dans les accès aigus non-complicés à *P. falciparum* en Chine (9), Thaïlande (10-12), Tanzanie (13), Gambie (14), ainsi qu'en Europe dans le traitement du paludisme d'importation à *P. falciparum* (accès simple) (15). Aucune résistance à cette association n'a encore été documentée *in vivo*.

Le projet qui unit depuis 1994 l'Institut de microbiologie et d'épidémiologie de Pékin, Kunming pharmaceutical corporation, Citech et Novartis, a permis le développement du Co-artémeter ou Riamet® qui associe ces 2 molécules aux modes d'action différents et complémentaires. L'artéméther est un dérivé liposoluble de l'artémisine (ou quinghaosu) qui est le principe actif isolé en

1971 d'une plante, *Artemisia annua* (ou quinghao). Le quinghaosu, préparé à partir de feuilles de cette armoise, est connu dans la pharmacopée traditionnelle chinoise pour ses propriétés antipyrétiques depuis environ deux mille ans. En 1976, la structure de la molécule, caractérisée par la présence d'un pont endoperoxyde, a été établie. La fonction lactone spécifique, mise en évidence au cours de la détermination de la structure, a ouvert la voie à la synthèse de dérivés plus actifs et plus solubles dans l'huile ou dans l'eau, dont l'artéméther (16). L'artéméther est donc un endoperoxyde du groupe des sesquiterpènes-lactones, appartenant à la famille des trioxanes. Son activité antimalarique dépend de l'intégrité du pont endoperoxyde et passe, selon toute probabilité, par la production de radicaux libres de l'oxygène à la suite de la fixation à l'hème et à son atome de fer (17-18). L'artéméther, comme tous les dérivés de l'artémisine, provoque chez le parasite une dénaturation des protéines et la formation de ponts amino-iminopropènes (AIP) par peroxydation lipidique au niveau des membranes (19). Il est actif sur le parasite en situation intra-érythrocytaire en raison de la formation du complexe dérivé de l'artémisine-hème dans la vacuole digestive du parasite (5,18). Parmi les antipaludéens, l'artémisine et ses dérivés sont ceux qui possèdent la plus grande rapidité d'action tout en étant bien tolérés (20). Les études pharmacocinétiques montrent que les doses plasmatiques maximales d'artéméther sont atteintes rapidement (21), que la demi-vie est de l'ordre de quelques heures et que le métabolisme aboutit à la formation de dihydro-artémisine qui possède une activité antiparasitaire marquée (21). Aujourd'hui, l'artéméther est inclus dans la liste des antipaludéens définis comme majeurs par l'OMS ("List of Essential Drugs for severe multiresistant malaria treatment") (6). La luméfantine (ou benflumétol), synthétisée à l'origine par l'Académie militaire des sciences médicales de Pékin, comprend les énantiomères dextrogyre et lévogyre du 2-dibutylamino-1-[2,7-dichloro-9-(4-chlorobenzylidène)-9H-fluoren-4-yl]-ethanol. Sa conformation est proche de celle des aryl-amino-alcools à propriétés antipaludiques, tels que la quinine, la méfloquine ou l'halofantrine. Sa structure laisse supposer que son mécanisme d'action serait proche de celui des autres antipaludéens du même groupe (inhibition de la polymérisation de l'hème) avec une demi-vie d'environ 4 à 5 jours (21).

Pharmatrop

POSOLOGIE, INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Cette association est commercialisée en dosage unique, sous forme de comprimés contenant 20 mg d'artéméter et 120 mg de luméfántrine par comprimé (Tableau I). Depuis 1992, des études cliniques ont été conduites et ont permis de tirer un certain nombre d'enseignements sur la valeur et les limites d'utilisation du Riamet®. Cette association est un schizonticide sanguin qui réduit plus rapidement la parasitémie que la pyriméthamine-sulfadoxine (14), la méfloquine (11) ou l'halofantrine (15) et la fièvre que la méfloquine (11) ou l'halofantrine (15). Il n'y a, en revanche, pas de différence notable par rapport à l'association artésunate-méfloquine (10, 12). Le suivi prolongé des patients a révélé une plus grande fréquence de la réapparition de parasites chez ceux traités par le Riamet® que dans les autres cas (11, 12, 14, 15, 22). Mais, lorsque des expériences de génotypage ont pu être réalisées, elles montrent que ces réapparitions de parasites sont, pour une large part, imputables à une réinfection des sujets en raison d'une élimination relativement rapide de la luméfántrine (12, 14). Une diminution de la fréquence des rechutes a d'ailleurs été observée lorsque les doses sont augmentées (22-24). Aussi, le schéma recommandé actuellement correspond à la prise de 4 comprimés, répétée 6 fois en 60 heures (Tableau I) pour un adulte ; en l'absence de données permettant d'établir les modalités d'emploi, Riamet® n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg.

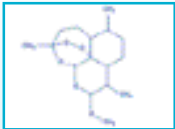
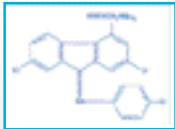
Le Riamet® est proposé pour le traitement des accès à *P. falciparum* résistants aux autres médicaments sur la base d'observations cliniques de son efficacité en Thaïlande, où les souches du parasite sont connues pour être multirésistantes (11, 12, 22, 24). Toutefois, sa présentation en comprimés réduit la prescription aux formes cliniques non-complicquées. Le Riamet® doit se prendre au cours d'un repas ou avec un verre de lait, ce qui améliore l'absorption des 2 molécules (artéméter et luméfántrine). Enfin, le Riamet® n'est pas proposé en prophylaxie.

En pratique, le Riamet® est indiqué : (i) dans le traitement curatif de l'accès simple dans les régions de multirésistance connue (telle que la Thaïlande ou la Guyane) et chez le patient non immunisé, (ii) comme traitement de réserve, lorsqu'une automédication d'urgence est recommandée.

Son utilisation en toute sécurité au cours de la grossesse n'a pas été établie.

Compte tenu de la parenté de la luméfántrine avec l'halofantrine, une attention toute particulière doit être apportée à l'induction possible d'un allongement de l'espace QTc à l'ECG. Ce phénomène a été observé chez certains patients mais sans traduction clinique (10, 25, 26). Toutefois, l'administration concomitante de Riamet® avec des médicaments prolongeant l'intervalle QTc, notamment d'autres antipaludéens tels que l'halofantrine ou la quinine, est contre-indiquée à ce jour (Tableau I).

Tableau I - Traitement de l'accès simple à *Plasmodium falciparum*. Caractéristiques du Riamet®* d'après la fiche technique des laboratoires Novartis Pharma (Rueil-Malmaison, France).

Riamet®	
Artéméter (20 mg)	+ luméfántrine (120 mg)
	
Indication et schéma thérapeutique	
Indication : Traitement curatif de l'accès palustre non compliqué à <i>Plasmodium falciparum</i> Schéma thérapeutique : Cure totale : 24 cps sur 3 jours 4 cps à 0 h. - 4 cps à 8 h. - 4 cps à 24 h. - 4 cps à 36 h. - 4 cps à 48 h. - 4 cps à 60 h.	
Contre-indications	
Contre-indications : <ul style="list-style-type: none">- Hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients- Prophylaxie du paludisme- Traitement curatif du paludisme compliqué- Traitement curatif du paludisme en association avec d'autres antipaludéens, certains pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QTc (halofantrine, quinine)- Traitement concomitant par des médicaments prolongeant l'intervalle QTc ou terrain favorisant le risque d'allongement de l'intervalle QTc- Traitement concomitant par un médicament inhibiteur du cytochrome CYP3A4 (érythromycine, azolés, inhibiteurs des protéases du VIH, ...) ou par un médicament métabolisé par le cytochrome CYP2D6 (métropolol, imipramine, ...)	
Utilisation déconseillée : <ul style="list-style-type: none">- Grossesse, allaitement- Enfant de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg	
Précautions particulières d'emploi : <ul style="list-style-type: none">- Traitement du paludisme à <i>P. vivax</i> (Riamet® est inactif sur les hypnozoïtes intra-hépatiques)- Insuffisances cardiaque, rénale et hépatique sévères	
Effets indésirables	
<ul style="list-style-type: none">- Système nerveux central : céphalées, étourdissements (++)** ; troubles du sommeil (+)**- Appareil cardio-vasculaire : palpitations (+)- Système gastro-intestinal : douleurs abdominales, anorexie (++) ; diarrhées, nausées, vomissements (+)- Peau et annexes : prurit, éruption cutanée (+)- Appareil respiratoire : toux (+)- Système ostéo-musculaire : arthralgies, myalgies (+)- Autres : asthénie, fatigue (+)	
* Formulation adaptée aux adultes et enfants à partir de 12 ans, de plus de 35 kg.	
** Estimation de la fréquence des effets indésirables : (++) = 10% ; (+) = 1% et < 10%.	

EFFETS SECONDAIRES

La neurotoxicité des dérivés de l'artémisinine (20,21), d'une part, et la crainte d'une cardiotoxicité de la luméfantrine en raison de sa structure proche de celle de l'halofantrine, d'autre part, ont conduit à rechercher spécifiquement ces paramètres dans plusieurs études concernant l'innocuité du Riamet®. Les différentes études cliniques menées à ce jour ont montré que le Riamet® est bien toléré (21).

Des phénomènes neurologiques anormaux (troubles de la démarche, paresthésies, tremblements, nystagmus, troubles de la coordination, ataxie) ont été observés chez 3 % des 309 patients Thaïlandais traités, sans réaction neuropsychiatrique majeure, ni d'atteinte grave du système nerveux central. Des vertiges ont été rapportés dans 15% des cas et des troubles du sommeil dans 12 %

des cas (12). Quoique l'expérience soit encore limitée, la fréquence des effets secondaires avec le Riamet® ne semble pas plus élevée qu'avec les autres antipaludéens (12, 27). La fréquence des troubles n'apparaît pas augmentée entre les schémas à 4 et 6 comprimés par prise (24). Par ailleurs, toutes les études concordent pour affirmer une absence de cardiotoxicité de l'association artémether-luméfantrine (10,15,21,25-29).

Les principaux effets secondaires sont présentés dans le tableau I.

NB : L'association Artémether-Luméfantrine est commercialisée sous le nom Coartem® dans les pays suivants : Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Comores, Congo, Côte d'Ivoire, Gabon, Guinée, Madagascar, Mali, Niger, Togo, Sénégal ■

REFERENCES

- 1 - WORLD HEALTH ORGANISATION - Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; **84 Suppl. 2** : 1-65.
- 2 - MARSH K, FORSTER D, WARUIRI C *et Coll* - Indicators of live-threatening malaria in African children. *N Engl J Med* 1995; **332** : 1399-1404.
- 3 - PUKRITTAYAKAMEE S, SUPANARANOND W, LOOAREESUWAN S *et Coll* - Quinine in severe falciparum malaria: evidence of declining efficacy in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; **88** : 324-327.
- 4 - MOCKENHAUPT FP - Mefloquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Parasitol Today* 1995; **11** : 248-253.
- 5 - OLLIARO P - Mode of action and mechanisms of resistance for antimalarial drugs. *Pharmacol Ther* 2001; **89** : 207-219.
- 6 - PRICE RN, NOSTEN F - Drug resistant falciparum malaria: clinical consequences and strategies for prevention. *Drug Resist Updat* 2001; **4** : 187-196.
- 7 - LOOAREESUWAN S - Overview of clinical studies on artemisinin derivatives in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; **88** : 9-11.
- 8 - HASSAN ALIN M, BJORKMAN A, WENS DORFER WH - Synergism of benflumetol and artemether in *Plasmodium falciparum*. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **61** : 439-445.
- 9 - XIUQUING J, GUANG-YU L, CHENG-QI S *et Coll* - Phase II trial in China of a new, rapidly acting and effective oral malarial CGP 56697, for the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997; **28** : 476-481.
- 10 - LEFEVRE G, LOOAREESUWAN S, TREEPRASERTSUK S *et Coll* - A clinical and pharmacokinetic trial of six doses of artemether-lumefantrine for multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2001; **64** : 247-256.
- 11 - LOOAREESUWAN S, WILAIRATANA P, CHOKEJINDACHAI W *et Coll* - A randomized, double-blind, comparative trial of a new combination of artemether and benflumetol (CGP 56697) with mefloquine in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60** : 238-243.
- 12 - VAN VUGT M, BROCKMAN A, GEMPERLI B *et Coll* - Randomized comparison of artemether-benflumetol and artesunate-mefloquine in treatment of multidrug resistant falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; **42** : 135-139.
- 13 - HATZ C, ABDULLA S, MULL D *et Coll* - Efficacy and safety of CGP 56697 (artemether and benflumetol) compared with chloroquine to treat acute malaria in Tanzanian children aged 1-5 years. *Trop Med Int Health* 1998; **3** : 498-504.
- 14 - VON SEIDLEIN L, BOJANG K, JONES P *et Coll* - A randomized controlled trial of artemether/benflumetol, a new antimalarial and pyrimethamine/sulfadoxine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in African children. *Am J Trop Med Hyg* 1998; **58** : 638-644.
- 15 - VAN AGTMAEL M, BOUCHAUD O, MALVY D *et Coll* - The comparative efficacy and tolerability of CGP 56697 (artemether+luméfantrine) versus halofantrine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in travellers returning from the tropics to the Netherlands and France. *Int J Antimicrob Agents* 1999; **12** : 159-169.
- 16 - DHINGRA, V, VISHWESHWAR RAO K, LAKSHMI NARASU M - Current status of artemisinin and its derivatives as antimalarial drugs. *Life Sci* 2000; **66** : 279-300.
- 17 - ROBERT A, CAZELLES J, MEUNIER B - Characterization of the alkylation product of heme by the antimalarial drug artemisinin. *Angew. Chem Int Ed* 2001; **40** : 1954-1957.
- 18 - POSNER GH, CUMMING JN, PLOYPRADITH P, OH CH - Evidence for Fe(IV)=O in the molecular mechanism of action of the trioxane antimalarial artemisinin. *J Am Chem Soc* 1995; **117** : 5885-5887.
- 19 - BERMAN PA, ADAMS P.A - Artemisinin enhances heme-catalysed oxidation of lipid membranes. *Free Rad Biol Med* 1997; **22** : 1283-1288.
- 20 - WHITE NJ - Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemisinin and derivatives. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; **88** : 41-43.
- 21 - WHITE NJ, VAN VUGT M, EZZET F - Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. *Clin Pharmacokinet* 1999; **37** : 105-125.
- 22 - VAN VUGT M, LOOAREESUWAN S, WILAIRATANA P *et Coll* - Artemether-lumefantrine for the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; **94** : 545-548.
- 23 - NA-BANGCHANG K, KARBWANG J, TASANOR U *et Coll* - Pharmacokinetics of benflumetol given as a fixed combination artemether-benflumetol (CGP 56697) in Thai patients with uncomplicated falciparum malaria. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999; **19** : 41-46.
- 24 - VAN VUGT M, WILAIRATANA P, GEMPERLI B *et Coll* - Efficacy of six doses of artemether-lumefantrine (benflumetol) in multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60** : 936-942.
- 25 - LEFEVRE G, CARPENTER P, SOUPPART C *et Coll* - Interaction trial between artemether-lumefantrine (Riamet) and quinine in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2002; **42** : 1147-1158.
- 26 - BINDSCHEDLER M, LEFEVRE G, DEGEN P, SIOUFI A - Comparison of the cardiac effects of the antimalarials coartemether and halofantrine in healthy participants. *Am J Trop Med Hyg* 2002; **66** : 293-298.
- 27 - BAKSHI R, HERMELING-FRITZI, GATHMANN I, ALTERI E - An integrated assessment of the clinical safety of artemether-lumefantrine: a new oral fixed-dose combination antimalarial drug. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; **94** : 419-424.
- 28 - VAN VUGT M, EZZET F, NOSTEN F *et Coll* - No evidence of cardiotoxicity during antimalarial treatment with artemether-lumefantrine. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **61** : 964-967.
- 29 - BINDSCHEDLER M, LEFEVRE G, EZZET F *et Coll* - Cardiac effects of co-artemether (artemether-lumefantrine) and mefloquine given alone or in combination to healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; **56** : 375-381.