

## TRAITEMENT DU PALUDISME : PREVENIR LES RESISTANCES PAR LES ASSOCIATIONS D'ANTIPALUDIQUES

P. AMBROISE-THOMAS

• Travail du Service des Interactions Cellulaires Parasite-Hôte (ICPH) (P.A.T., Professeur) Faculté de Médecine, EA-UJF 2940 ER-CNRS 2014, Université Joseph Fourier, 38043 Grenoble Cedex 07, France • Fax : 04 76 76 56 60 • e-mail : PAmbroise-Thomas@chu-grenoble.fr •

**Med. Trop. • 2000 • 60 • 219-222**

**P**our le traitement de nombreuses maladies, la polythérapie est si anciennement utilisée qu'elle paraît évidente. C'est le cas, notamment, pour la tuberculose, les cancers, le sida. Pourquoi cette solution n'est-elle pas utilisée pour le paludisme et quels avantages peut-on attendre de son emploi ? C'est ce que nous nous efforcerons de préciser à partir des perspectives nouvelles qu'ouvre un antipaludique récent, l'artésunate, qui est l'objet de plusieurs études cliniques importantes, notamment en Afrique. Au paravant, nous rappellerons les différents objectifs des associations médicamenteuses et les éléments sur lesquels s'appuie, conceptuellement, l'emploi d'une polythérapie antipaludique, pour assurer une meilleure efficacité et surtout pour prévenir l'émergence ou l'extension des résistances.

### Les objectifs de la polychimiothérapie

Le plus souvent, associer plusieurs médicaments correspond à la recherche d'une meilleure efficacité thérapeutique, grâce à la complémentarité, à la synergie, voire à la potentialisation de différents principes actifs. Avec cet objectif, la bithérapie est déjà utilisée depuis longtemps en paludologie avec, par exemple, les associations sulfadoxine-pyriméthamine en 1987 (1), chlorproguanil-dapsone en 1988 (2) ou, bien plus récemment, atovaquone-proguanil en 1995 (3). Mais en matière de paludisme, l'essentiel n'est pas d'améliorer l'efficacité d'un traitement, mais d'abord de sauvegarder cette efficacité en luttant contre le risque d'émergence puis d'extension de résistances aux antipaludiques actuels.

Pour conjurer ce risque, les associations médicamenteuses représentent la seule possibilité pratique. La polychimiothérapie trouve là sa justification la plus indiscutable, mais malheureusement, la plus méconnue et surtout la moins utilisée. L'idée en est

cependant ancienne puisque, dès 1984, Peters proposait l'emploi d'une triple association (sulfadoxine-pyriméthamine-méfloquine) pour éviter les résistances dans le paludisme expérimental de la souris (4). En clinique, cette tri-thérapie a été utilisée en Thaïlande de 1984 à 1990. Malheureusement, les données expérimentales n'étaient pas transposables au paludisme humain. En effet, les résistances à la sulfadoxine et à la pyriméthamine étaient déjà localement fréquentes. Surtout, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de ces deux antipaludiques donnaient peu de chance d'efficacité à leur association à la méfloquine, contre laquelle les résistances se sont très vite multipliées en Thaïlande (5). Il fallait attendre la venue de nouveaux antipaludiques pour reprendre des essais de bi-thérapie destinés à prévenir ou à limiter les résistances. C'est ce qui ont permis les dérivés de l'artémisinine et en particulier l'artésunate, dont les premiers essais en association à d'autres antipaludiques ont été entrepris en 1987 pour le traitement du paludisme expérimental de la souris (6).

### Bases théoriques et justifications des polythérapies antipaludiques

#### Conditions d'apparition et d'extension des résistances.

L'apparition et l'extension des résistances aux antipaludiques dépendent de facteurs qui sont liés aux *Plasmodium*, aux propriétés de chaque antipaludique et, plus accessoirement, aux caractères génétiques de certaines populations.

#### • Facteurs liés aux Plasmodium

La résistance aux antipaludiques est un phénomène aléatoire lié à l'apparition spontanée de mutants. Comme les antipaludiques ne sont pas mutagènes, l'apparition de ces mutants n'est pas liée à la pression médicamenteuse, qui n'intervient que

dans un deuxième temps, pour permettre l'émergence et la multiplication des mutants.

La probabilité de mutations plasmodiales est d'autant plus grande que, dans l'organisme humain, tous les stades évolutifs du parasite sont haploïdes. Il est par ailleurs possible, et même probable, que certaines souches de *Plasmodium falciparum* (nous nous limiterons ici à cette espèce qui est la plus pathogène, la plus répandue et la plus fréquemment résistante aux traitements) aient une propension particulière à la production de mutants résistants (7). En outre, pour une probabilité donnée de mutations, l'apparition de mutants résistants est évidemment fonction de la biomasse parasitaire, c'est-à-dire du nombre total de *Plasmodium* et du nombre de souches plasmodiales simultanément présents chez un même malade. Ce risque est théoriquement plus élevé dans les zones de forte transmission palustre, où sont également plus fréquentes les poly-infestations. Cependant, les malades vivant dans ces zones bénéficient d'un certain niveau d'immunité spécifique (prémunition). Ceci tend à limiter un phénomène qui résulte, au total, d'un équilibre hôte-parasite complexe.

Mais l'apparition de mutants n'est que la première étape de la résistance qui ne devient cliniquement et épidémiologiquement manifeste que si ces mutants ont la possibilité de se multiplier, d'émerger, et d'être transmis à d'autres malades. Cette émergence est, comme nous l'avons déjà signalé, largement conditionnée par la pression médicamenteuse. Elle dépend aussi de la production, à partir des mutants résistants, de gamétoctes viables et en nombre suffisant pour permettre la transmission par l'anophèle d'au moins deux gamétoctes viables / $\mu$ L de sang. C'est là une condition trop souvent oubliée et qui explique pourtant que, fort heureusement, certaines résistances demeurent infra-cliniques, transitoires et en tout cas non transmises.

## • Facteurs liés aux antipaludiques

Parmi les facteurs liés aux antipaludiques et qui conditionnent le risque de résistance, c'est le mode d'action de chaque médicament qui intervient au premier chef. Un antipaludique est en effet, d'autant plus exposé à l'apparition de résistances que son mécanisme d'action est unique. Une mutation monogénique suffit alors à le rendre inopérant en réduisant son affinité pour sa cible. C'est ce qui se produit pour les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (DHFR) comme la pyriméthamine, pour les sulfonamides, inhibiteurs de la dihydroptérorate synthétase (DHPS), ainsi que pour l'atovaquone. Chacun de ces antipaludiques perd toute activité après mutation d'un seul gène codant respectivement pour la DHFR, la DHPS ou pour le cytochrome B. Dans le cas de l'atovaquone, ces mutations spontanées sont particulièrement fréquentes. Dès la première prescription, elles rendent ce médicament inefficace dans environ 30 p. 100 des cas, ce qui justifie son utilisation systématique en polythérapie (8). La résistance à d'autres antipaludiques comme la chloroquine, l'amodiaquine, la méfloquine ou l'halofantrine dépend de mécanismes plus complexes, multigéniques et encore incomplètement connus. Cette résistance correspond à l'impossibilité d'atteindre les concentrations médicamenteuses efficaces au niveau du parasite, par manque d'accumulation *in situ* et/ou par efflux.

Les amino-4-quinoléines (chloroquine, amodiaquine) inhibent la détoxification, par polymérisation sous forme d'hémozoïne, de l'hème provenant de l'hémoglobine dégradée par les *Plasmodium*. Pour la chloroquine, les premières résistances sont apparues indépendamment dans le sud-est asiatique et en Amérique du sud dans les années cinquante. Elles se sont depuis étendues à toutes les zones impaludées. Malgré cela, ce médicament, probablement l'un des plus utilisés dans l'histoire de l'humanité, continue à être très largement employé puisque, encore actuellement, près de 400 millions d'unités en sont consommées annuellement. La résistance semble liée à l'externalisation du produit hors de la vacuole alimentaire plasmodiale. En dehors des gènes PfMDR dont le rôle est probablement plus complexe et moins déterminant qu'on ne l'imaginait d'abord, cette résistance paraît liée à un fragment de 36 Kb du chromosome plasmodial 7. Ce fragment contient le gène *cg2* qui code pour une protéine de 330KDa ayant sans doute des fonctions de transporteur (9).

La résistance à l'amodiaquine résulte de mécanismes moins connus mais probablement voisins. Elle est fréquemment associée à celle de la chloroquine (résistance croisée), mais sa traduction clinique en Afrique est plus limitée (10).

Comme pour la chloroquine, les mécanismes de résistance à la quinine ne sont que partiellement connus. Ces résistances ne sont encore étendues qu'en Asie du sud-est et dans certains foyers sud américains (11). En Afrique, on commence aussi à observer, dans certaines zones, une baisse d'activité voire des résistances à la quinine (12).

La résistance à la méfloquine s'est développée plus vite que la résistance à la chloroquine, en raison notamment de plusieurs mécanismes croisés. Ceci explique que la résistance à cet antipaludique ait pu émerger en dehors de toute pression médicamenteuse par ce médicament (13). Cette résistance est notamment associée à la sur-expression du gène PfMDR1. Généralement corrélée à la résistance à l'halofantrine et à la quinine, elle est inversement corrélée à la résistance à la chloroquine (14).

Enfin, l'artésunate, comme les autres dérivés de l'artémisinine, a un mode d'action original. Son activité est certainement liée à la formation de radicaux libres, mais l'artémisinine ne se comporte pas comme les autres oxydants (15). On pense qu'elle est d'abord activée par le fer hémique qui catalyse son pont peroxyde et que le produit résultant détruit les *Plasmodium* par alkylation d'une ou plusieurs protéines essentielles et/ou par oxydation de lipides membranaires. Ce mécanisme d'action complexe explique sans doute, avec l'action gamétocytocide du produit et, *cf. infra*, sa rapide élimination, qu'aucune résistance à l'artésunate n'ait été jusqu'ici observée (16).

La pharmacocinétique des antipaludiques conditionne, elle, non pas l'apparition mais l'émergence de mutants résistants. D'une façon générale, la demi-vie du médicament est un facteur déterminant (17). En effet, l'ensemble de la population plasmodiale présente chez un malade comprend des parasites ayant une gamme étendue de sensibilité à un antipaludique donné. Si les circonstances s'y prêtent, elle comprend également quelques mutants résistants. L'émergence de ces derniers intervient quand la majorité des *Plasmodium* sensibles a été détruite par le traitement et que la concentration sérique de l'antipaludique atteint son niveau parasiticide minimum. C'est ce qui se produit avec les médicaments à élimination lente, comme la méfloquine, alors que des antipaludiques rapidement efficaces et vite éliminés, comme les dérivés de l'artémisinine, ne permettent guère cette émergence.

## • Facteurs liés aux caractères génétiques de certaines populations

Il s'agit en réalité de pseudo-résistances médicamenteuses qui concernent le proguanil. Ce médicament agit par l'intermé-

## REFERENCES

- 1 - PETERS W.- Chemotherapy and drug resistance in malaria. 2<sup>nd</sup> Edition. Academic Press ed., London, 1987, 21 p.
- 2 - WATKINS W.M., BRANDLING-BENNETT A.D., NEVILL C.G. et Coll. - Chlorproguanil/dapsone for the treatment of non severe *Plasmodium falciparum* malaria in Kenya : a pilot study. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1988 ; **82** : 398-403.
- 3 - CANFIELD C.J., PUDNEY M., GUTTERIDGE W.E. - Interaction of atovaquone with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Exp. Parasitol.* 1995 ; **80** : 373-381.
- 4 - PETERS W., ROBINSON B.L. - The chemotherapy of rodent malaria. XXXV : Further studies on the retardation of drug resistance by the use of a triple combination of mefloquine, pyrimethamine and sulfadoxine in mice infected with *P. berghei* and « *P. berghei* NS ». *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1984 ; **78** : 459-466.
- 5 - WHITE N.J. - Antimalarial drug resistance : the pace quickens. *J. Antimicrob. Chemother.* 1992 ; **30** : 571-585.
- 6 - CHAWIRA A.N., WARHURST D.C., ROBINSON B.L., PETERS W. - The effect of combinations of qinghaosu (artemisinin) with standard antimalarial drugs in the suppressive treatment of malaria in mice. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1987 ; **81** : 554-558.
- 7 - AMBROISE-THOMAS P. - Paludisme, Génétique et Biologie Moléculaire : mythes, espoirs et réalités. *Ann. Pharm. Fr.* 2000 (sous presse).
- 8 - LOOAREESUWAN S., VIRAVAN C., WEBSTER H.K. et Coll. - Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for the treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996 ; **54** : 62-66.
- 9 - SU X., KIRKMAN L.A., FUJIOKA H. et Coll. - Complex polymorphisms in an approximately 330 kDa protein are linked to chloroquine-resistant *P. falciparum* in Southeast Asia and Africa. *Cell* 1997 ; **91** : 593-603.
- 10 - SAVEL J., LE BRAS J. - Antiparasitaires. *Encycl. Med. Chir. - Maladies Infectieuses*. Elsevier ed., Paris, 1998, 20 p.
- 11 - ZALIS M.G., PANG L., SILVEIRA M.S. et Coll. - Characterization of *Plasmodium falciparum* isolated from the Amazon region of Brazil : evidence for quinine resistance. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998 ; **58** : 630-637.
- 12 - JELINEK T., SCHELBERT P., LOSCHER Y., EICHENLAUB D. - Quinine resistant *falciparum* malaria acquired in east Africa. *Trop. Med. Parasitol.* 1995 ; **46** : 38-40.
- 13 - BRASSEUR P., KOUAMOUO J., MOYOU R.S. et Coll. - Emergence of mefloquine-resistant malaria in Africa without drug pressure. *Lancet* 1990 ; **336** : 59.

diaire de son dérivé le cycloguanil pour inhiber la DHFR. Or certains sujets (3 à 5 p. 100 des africains et des caucasiens, 13 p. 100 des orientaux) présentent un polymorphisme du gène codant pour le cytochrome P450 2C19 et ne peuvent pas convertir en cycloguanil le proguanil qui est donc inefficace chez eux. Cette cause de pseudo-résistance n'intervient d'ailleurs pas dans ses associations à l'atovaquone, où le proguanil agit en dehors de la production de cycloguanil, et selon un mécanisme encore inconnu.

## Résultats attendus des associations thérapeutiques et conditions pratiques d'efficacité.

Prédire l'apparition des résistances a été tenté par plusieurs modèles mathématiques (18). Dans l'ensemble, on admet que la probabilité de mutants simultanément résistants à deux antipaludiques serait le produit des fréquences individuelles de mutations face à chaque médicament par le nombre total de *Plasmodium* exposés à l'association médicamenteuse. Par exemple, si la probabilité de résistance est de 1 parasite sur  $10^6$  avec un antipaludique A et de 1 sur  $10^6$  avec un antipaludique B, 1 *Plasmodium* sur  $10^{12}$ , seulement, pourra être simultanément résistant à A et à B. Dans cet exemple, la bithérapie diviserait donc par 1 million le risque de résistances. Ce risque deviendrait alors presque biologiquement impossible, puisque, chez l'homme, la parasitémie initiale ne peut pas dépasser  $10^{14}$ . Pour atteindre de tels résultats, encore, faut-il que les deux antipaludiques aient des modes d'action et donc des points d'impact différents et qu'ils soient simultanément administrés. C'est sur ces éléments théoriques et sur ces impératifs qu'est basé le choix de l'artésunate en bithérapie (19).

## Les associations d'artésunate à d'autres antipaludiques

### Avantages.

Pour l'emploi en bithérapie, l'artésunate présente plusieurs avantages considérables. Tout d'abord, aucune résistance à ce médicament n'a été jusqu'ici observée. Bien toléré, il est essentiellement métabolisé par le cytochrome P450 3A4 et il n'entraîne aucune interaction indésirable avec les autres antipaludiques (diminution ou perte d'efficacité, toxicité).

Comme d'ailleurs les autres dérivés de l'artémisinine, l'artésunate est l'antipaludique le plus rapidement efficace puisqu'il réduit le nombre de *Plasmodium* d'environ  $10^4$  par cycle asexué. En traitement de trois jours et associé à un autre médicament à plus longue durée d'action, il diminue par

environ  $10^8$  le nombre de parasites, alors que la concentration sérique de l'autre antipaludique est encore maximale. Par ailleurs, l'artésunate est très rapidement éliminé. Si la posologie est correcte, il n'existe donc aucun risque que des parasites soient exposés à des concentrations infra-thérapeutiques de ce médicament. Tout ceci peut suffire à éliminer un paludisme partiellement résistant à un antipaludique qui, employé seul, n'agirait pas assez vite pour détruire tous les *Plasmodium* avant que sa concentration devienne insuffisante. Cependant, de tels résultats ne peuvent être obtenus qu'avec l'association d'artésunate à des produits (chloroquine, amodiaquine, méfloquine ou sulfadoxine-pyriméthamine) pour lesquels existe un continuum d'activité en fonction de la concentration sérique. Au contraire, serait inopérante l'association d'artésunate à des antipaludiques pour lesquels une seule mutation entraîne d'emblée une résistance très élevée (atovaquone-proguanil).

Un autre avantage de l'artésunate est son action gamétocytoicide (20) qui réduit considérablement la transmission et limite les risques de voir émerger des résistances. Cette propriété est d'autant plus importante que la gamétocytogénèse est favorisée par les traitements partiellement efficaces qui sont également propices à l'apparition de mutants résistants. Ceci justifie l'association d'artésunate même à des antipaludiques contre lesquels existent, dans un territoire donné, des résistances partielles. La bithérapie limite en effet la transmission de ces souches résistantes à d'autres malades. Elle préserve ainsi l'efficacité résiduelle des antipaludiques correspondants et, dans une certaine mesure, elle peut même restaurer cette efficacité thérapeutique.

## Résultats actuels et perspectives.

L'association artésunate-méfloquine, ou artémether-méfloquine (21) a été intensivement utilisée dès 1992 en Thaïlande dans des zones de méfloquino-résistances (22). En dehors de son efficacité (23), cette bithérapie s'est révélée capable de retarder ou d'arrêter la progression des méfloquino-résistances (24, 25), près de la frontière Birmane où elles étaient particulièrement fréquentes (26). En Afrique, les résistances aux antipaludiques actuels et la moindre sensibilité à la quinine existent (13, 27-29) mais ne sont pas aussi fréquentes qu'en Asie du sud-est. Néanmoins, les conséquences peuvent en être plus dramatiques, car la transmission palustre y est considérablement plus intense.

Pour lutter contre cette extension des résistances en Afrique, l'OMS/TDR a lancé un vaste programme d'évaluation de diverses associations d'antipaludiques à

- 14 - WERNSDORFER W.H., LANDGRAF B., WIEDERMANN G. et Coll. - Inverse correlation of sensitivity *in vitro* of *Plasmodium falciparum* to chloroquine and mefloquine in Ghana. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994; **88** : 443-444.
- 15 - CUMMING J.N., PLOYPRADITH P., POSNER G. - Antimalarial activity of artemisinin (qinghaosu) and related trioxanes : mechanism(s) of action. *Adv. Pharmacol.* 1997; **37** : 253-297.
- 16 - AMBROISE-THOMAS P. - Données actuelles sur de nouveaux antipaludiques majeurs : les dérivés de l'artémisinine (Qinhaosu). *Bull. Acad. Natl. Med.* 1999; **183** : 797-800.
- 17 - WATKINS W.M., MOSOBO M. - Treatment of *Plasmodium falciparum* malaria with pyrimethamine-sulfadoxine : selective pressure for resistance is a function of long elimination half-life. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993; **87** : 75-78.
- 18 - HASTINGS I.M. - A model for the origins and spread of drug resistant malaria. *Parasitology* 1997; **115** : 133-141.
- 19 - WHITE N.J., OLLIARO P. - Strategies for the prevention of antimalarial drug resistance : rationale for combination chemotherapy for malaria. *Parasitol. Today* 1996; **12** : 399-401.
- 20 - PRICE R.N., NOSTEN F., LUXEMBURGER C. et Coll. - Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *Lancet* 1996; **347** : 1654-1658.
- 21 - PRICE R.N., NOSTEN F., LUXEMBURGER C. et Coll. - Artesunate versus artemether in combination with mefloquine for the treatment of multidrug resistant *falciparum* malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995; **89** : 523-527.
- 22 - LOOAREESUWAN S., VIRAVAN C., VANJANONTA S. et Coll. - Randomised trial of artesunate and mefloquine alone and in sequence for acute uncomplicated *falciparum* malaria. *Lancet* 1992; **339** : 821-824.
- 23 - NOSTEN F., LUXEMBURGER C., ter KUILE F.O. et Coll. - Treatment of multidrug resistant *Plasmodium falciparum* malaria with 3-day artesunate-mefloquine combination. *J. Infect. Dis.* 1994; **170** : 971-977.
- 24 - PRICE R.N., NOSTEN F., LUXEMBURGER C. et Coll. - Artesunate/mefloquine treatment of multidrug resistant *falciparum* malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1997; **91** : 574-577.
- 25 - WHITE N.J. - Preventing antimalarial drug resistance through combinations. *Drug Resistances Updates* 1998; **1** : 3-9.
- 26 - NOSTEN F., TER KUILE F., CHONGSUPHAJAISIDDHI T. et Coll. - Mefloquine-resistant *falciparum* malaria in the Thai-Burmese border. *Lancet* 1991; **337** : 1140-1143.

l'artésunate. Elle a pour cela organisé douze importantes études cliniques, en Afrique de l'ouest et de l'est ainsi qu'en Afrique australe. Ce travail est conduit grâce à la collaboration ou au mécénat des gouvernements Italien et Portugais, du Welcome Trust, de Médecins sans Frontières et des laboratoires Sanofi-Synthelabo Parke-Davis. Au total, près de 5000 patients ont été inclus dans des protocoles randomisés, en double aveugle, pour évaluer l'efficacité d'associations d'artésunate (4 mg/Kg/j x 3 j) à la chloroquine (10 puis 10 et 5 mg/Kg/j x 3 j), à l'amodiaquine (10 mg/Kg/j x 3 j), à la méfloquine (15 mg/Kg puis 10 mg/Kg ou 8 mg/Kg x 2 j), ou à la sulfadoxine-pyriméthamine-méfloquine (25 mg/Kg en une prise unique) (Olliaro, communication personnelle). Auparavant, la tolérabilité de l'association artésunate-sulfadoxine-pyriméthamine avait été vérifiée en Gambie (30).

Les résultats de l'un de ces essais viennent d'être publiés (31). Dans cette étude, 600 enfants atteints de paludisme non compliqué, ont été traités en Gambie par la sulfadoxine-pyriméthamine seule ou associée à une ou à trois doses d'artésunate. Avec un recul de 28 jours pour 565 de ces enfants et en excluant par génotypage des souches les fausses persistance correspondant à des réinfestations, les pourcentages d'échecs thérapeutiques (parasitémies persistantes) sont respectivement de 6,2 p. 100 (12/192), 4,3 p. 100 (8/186) et 1,6 p. 100 (3/187) pour chacun des trois groupes. Chez les enfants guéris, la négativation parasitémique est deux fois plus rapide (moins de trois jours) avec les traitements associés à l'artésunate qu'avec la sulfadoxine-pyriméthamine seule. Des résultats tout aussi démonstratifs concernent la gamétocytémie dont la valeur (à J7, J14 et J28) et la persistance diminuent de 60 p. 100 à 70 p. 100 chez les enfants sous association artésu-

nate-sulfadoxine-pyriméthamine par rapport aux valeurs observées chez les enfants traités uniquement par la sulfadoxine-pyriméthamine. Les onze autres essais ont été récemment terminés ou sont sur le point de l'être. D'après certains résultats préliminaires encore non publiés, ils confirment la valeur des autres bithérapies associant l'artésunate à la méfloquine, à la chloroquine ou à l'amodiaquine.

Au total, l'artésunate semble donc bien tenir ses promesses comme base d'une polythérapie efficace du paludisme. Si les données actuelles sont vérifiées, il sera crucial de réserver strictement ce médicament à ces prescriptions pour le «protéger» contre le risque de résistances, améliorer l'efficacité des traitements et surtout réduire les résistances actuelles aux autres antipaludiques. Concrètement, cela supposera plusieurs mesures. Tout d'abord, chaque fois que cela sera possible sur le plan galénique, il sera judicieux de réaliser des formulations uniques associant dans un même comprimé l'artésunate et l'autre antipaludique. Dans les autres cas, la présentation dans un même blister des comprimés des deux médicaments, avec des dosages adaptés, devrait limiter le risque de voir ces antipaludiques utilisés séparément. Ces deux précautions sont de la responsabilité des firmes pharmaceutiques. Cette responsabilité est partagée avec les autorités sanitaires des différents pays pour ce qui concerne l'enregistrement de l'artésunate par les agences sanitaires. Compte-tenu des impératifs du traitement palustre, cet enregistrement devrait totalement proscrire les indications de l'artésunate en monothérapie. En pratique, une attitude rigoureuse et strictement univoque de la part de toutes les agences sanitaires sera malheureusement difficile à obtenir. Cette difficulté risque d'être d'autant plus grande que, en monothérapie, l'artésunate s'est révélé très actif dans le traitement des bilharzioses à *Schistosoma mansoni* (32) et que, en tra-

tement d'urgence du paludisme sévère de l'enfant, il donne de remarquables résultats, toujours en monothérapie, après administration intra-rectale (33). Cette voie est également utilisée pour la quinine ou les sels de quinine (34) avec des résultats également excellents. Avant l'hospitalisation, elle rend désormais facile et sans risque (lésions du nerf sciatique par des injections intramusculaires mal faites, transmission de virus), un traitement de première urgence des neuropaludismes de l'enfant. Ceci peut radicalement modifier le pronostic de ces paludismes sévères pour lesquels les deux tiers des décès surviennent avant ou au début d'une hospitalisation souvent tardive, en raison des délais de transport à l'hôpital. En revanche, cette prescription devrait être strictement réservée aux traitements d'urgences de formes graves, pour éviter la banalisation de l'artésunate et son usage en dehors des associations à d'autres antipaludiques.

## Conclusion

Bien que le paludisme soit la plus fréquente et la plus répandue des maladies transmissibles, peu d'efforts sont développés pour mettre au point de nouveaux antipaludiques (35-36). Dans le même temps, les résistances aux médicaments actuels ne cessent de s'étendre. Tout doit donc être fait pour augmenter la durée de vie des antipaludiques disponibles et pour protéger les médicaments nouvellement apparus et contre lesquels aucune résistance n'a été encore observée (artésunate, artémether, pyronaridine). Pour cela, le recours systématique à une bithérapie associant un dérivé de l'artémisinine comme l'artésunate à d'autres antipaludiques est une solution simple, immédiatement applicable et économiquement acceptable dans la mesure où elle n'entraîne qu'une augmentation relativement modérée du coût du traitement.

- 27 - BASCO L.K., LE BRAS J., GILLOTIN C. et Coll. - Type R1 resistance to halofantrine in West Africa. *Trop. Med. Parasitol.* 1991; **42** : 413-414.
- 28 - BRASSEUR P., KOUAMOUO J., MOYOU-SOMO R. et Coll. - Multi-drug resistant *falciparum* malaria in Cameroun in 1987-1988. II. Mefloquine resistance confirmed *in vivo* and *in vitro* and its correlation with quinine resistance. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992; **46** : 8-14.
- 29 - BRASSEUR P., BITSINDOU P., MOYOU R.S. et Coll. - Fast emergence of *Plasmodium falciparum* resistance to halofantrine. *Lancet* 1993; **341** : 901-902.
- 30 - DOHERTY J.F., SADIQ A.D., BAYO L. et Coll. - A randomised safety and tolerability trial of artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine versus sulfadoxine-pyriméthamine alone for the treatment of uncomplicated malaria in Gambian children. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1999; **93** : 543-546.
- 31 - VON SEIDLEIN L., MILLIGAN P., PINDER M. et Coll. - Efficacy of artésunate plus pyriméthamine-sulfadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children : a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2000; **355** : 352-357.
- 32 - DE CLERQ D., VERCRUYSE J., VERLE P. et Coll. Efficacy of artésunate against *Schistosoma mansoni* infections in Richard Toll, Senegal. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2000; **94** : 90-91.
- 33 - NOSTEN F., VAN VUGT M., WHITE N.J. - Intrarectal artemisin derivatives. *Med. Trop.* 1998; **58 Suppl. 3** : 77-81.
- 34 - BARENNE H., KAHATANI F., PUSSARD E. et Coll. - Intra rectal Quinimax (an association of Cinchona alkaloids) for the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in children in Niger : efficacy and pharmacokinetics. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995; **89** : 418-421.
- 35 - AMBROISE-THOMAS P. - Pour de nouveaux antipaludéens : les voies de la recherche fondamentale. *Med. Trop.* 1995; **55 Suppl.** : 23S-26S.
- 36 - WINSTANLEY P.A. - Chemotherapy for *falciparum* malaria: the armoury, the problems and the prospects. *Parasitol. Today* 2000; **16** : 146-153.