

ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES DE L'INFECTION PLASMODIALE A *PLASMODIUM VIVAX*

X. NICOLAS, H. GRANIER, J. MARTIN, F. KLOTZ

RESUME • Dans le paludisme à *Plasmodium vivax*, les rechutes sont un obstacle majeur au succès thérapeutique. Elles sont dues à l'activation de formes parasitaires quiescentes intrahépatiques appelées hypnozoïtes. Chaque souche plasmodiale a ses propres caractéristiques de rechutes, leur survenue plusieurs semaines ou mois après l'infection initiale étant imprévisible. Le traitement des rechutes par l'association primaquine-chloroquine a pour but d'éradiquer le parasite aux stades hépatique et érythrocytaire, la primaquine étant l'unique molécule active contre l'hypnozoïte. Les souches de *Plasmodium vivax* diffèrent par leur sensibilité à la chloroquine et à la primaquine. Aujourd'hui, comme dans l'infection à *Plasmodium falciparum*, la résistance des espèces plasmodiales aux antipaludiques conduit à modifier la thérapeutique. La décision doit aussi prendre en considération le risque potentiel de co-infection *Plasmodium falciparum-Plasmodium vivax*. La stratégie thérapeutique doit passer par une adaptation posologique de la primaquine, son association éventuelle à l'halofantrine ou à la méfloquine, voire l'utilisation de nouvelles molécules (malarone, tafénoquine, artésunate). Aucun schéma ne peut garantir l'absence totale de rechute.

MOTS-CLES • *Plasmodium vivax* - Paludisme - Primaquine - Chloroquine - Hypnozoïte.

PLASMODIUM VIVAX MALARIA: EPIDEMIOLOGICAL AND THERAPEUTIC CONSIDERATIONS

ABSTRACT • A major challenge for successful treatment of *Plasmodium vivax* malaria is prevention of recurrence due to activation of dormant intrahepatic parasitic forms called hypnozoites. As a result of strain variability, recurrences are unpredictable and can occur months or even years after initial infection. Prevention requires elimination of both erythrocytic and hepatic parasite forms by combined use of chloroquine and primaquine. Primaquine is the only commercially available drug against hypnozoites. Several factors must be taken into account in planning treatment regimens. One factor is drug resistance of vivax strains, which as observed for *Plasmodium falciparum* strains is variable between geographical areas. Another factor is potential co-infection by *Plasmodium vivax* and *falciparum*, which is increasingly common. For optimal efficacy, treatment regimens must be adjusted with regard to dosage of primaquine and association with halofantrine, mefloquine or other new antimalarial agents. No regimen completely rules out the risk of recurrence.

KEY WORDS • *Plasmodium vivax* - Malaria - Primaquine - Chloroquine - Hypnozoite.

Med. Trop. • 2000 • 60 • 402-408

Plasmodium falciparum, qui se caractérise par sa létalité potentielle (4 p. 1 000) et sa capacité à résister aux antipaludiques, tend à effacer l'infection à *Plasmodium vivax* qui détermine des accès habituellement sans gravité. Il s'agit pourtant d'un parasite d'actualité, à plusieurs titres. Les zones d'endémie correspondent souvent à des destinations touristiques. *Plasmodium vivax* est responsable de 50 p. 100

des accès en Thaïlande, 65 p. 100 en Inde, 70 p. 100 en Indonésie, 99 p. 100 au Mexique. L'accès apparaît tardivement, près d'un tiers des accès survenant 6 mois après le retour (1). *Plasmodium vivax* est surtout capable de reviviscence, parfois multiples chez un même malade, à l'origine d'une morbidité significative avec toutes ses conséquences économiques et sociales en zone d'endémie. Enfin l'apparition de souches résistantes à la chloroquine, mais aussi à la primaquine, doit amener à modifier les modalités curatives de l'accès. Une récente étude révèle que le traitement du paludisme d'importation à *Plasmodium vivax* était inapproprié dans 70 p. 100 des cas, sans qu'il existe de consensus précis sur la prise en charge de l'infection à *Plasmodium vivax* (2). Le problème est bien sûr différent en zone d'endémie où le schéma thérapeutique est codifié sous la forme de protocoles nationaux.

• Travail du Service de Médecine Interne (X.N., Assistant du SSA; H.G., J.M., Spécialistes du SSA; F.K., Coordinateur des Services Médicaux, Professeur Agrégé), Hôpital d'Instruction des Armées Clermont Tonnerre, Brest Naval, France

• Correspondance : X. NICOLAS, Hôpital d'Instruction des Armées Clermont Tonnerre, Service de Médecine Interne, 29240 Brest Naval • Fax : 02 98 43 73 15 • e-mail : xfnicolas@hotmail.com •

• Article reçu le 25/04/2000, définitivement accepté le 12/12/2000.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE *PLASMODIUM VIVAX*

Epidémiologie.

En 1997, 12 p. 100 des 5 000 cas de paludisme recensés en France et 5,7 p. 100 des 688 cas déclarés dans les armées françaises étaient dus à *Plasmodium vivax*. Aux États-Unis, *Plasmodium vivax* serait au contraire la souche prédominante des paludismes d'importation (1,3). De façon approximative, *Plasmodium vivax* serait responsable de 100 millions d'accès dans le monde par an.

Plasmodium vivax est la souche plasmodiale la plus largement répandue dans les zones d'endémie palustre, sauf en Afrique noire où il existe une protection naturelle que confère l'absence de l'antigène Duffy à la surface érythrocytaire, récepteur nécessaire à *Plasmodium vivax* pour y pénétrer (4). Les déterminants du groupe sanguin Duffy (Fy^a, Fy^b) sont impliqués dans le processus d'attachement du mérozoïte au globule rouge. La race Noire, majoritairement dépourvue de ces déterminants, est naturellement résistante à *Plasmodium vivax*. Le génotype Fy (a-, b-), témoin de cette résistance à *Plasmodium vivax*, est extrêmement rare dans les autres groupes raciaux, sauf mélange racial. À titre d'exemple, le taux d'attaque de paludisme à *Plasmodium vivax* observé en Somalie chez les militaires Américains est de 3,5 p. 100 chez les Noirs (souvent de descendance africaine) contre 13,5 p. 100 chez les Blancs (3). *Plasmodium vivax* existe en Afrique de l'Est du fait d'un mélange des populations africaines et sémites. En Ethiopie, il représente 30 p. 100 des cas de paludisme (5).

Les différentes souches plasmodiales.

Les souches de *Plasmodium vivax* se distinguent par l'intervalle séparant l'accès primaire des rechutes. Les souches des zones tropicales se caractérisent par une primo-invasion précoce suivie d'une courte période de latence (5 à 10 semaines) avant la rechute. Pour les souches des zones tempérées, l'intervalle avant la rechute est plus long (5 à 10 mois) (6). La souche Chesson, originaire de Papouasie-Nouvelle-Guinée, rechute tous les mois, la souche Sainte Elisabeth rechute tous les 9 mois et les souches du sud de la Chine tous les ans. Pour d'autres souches, comme *Plasmodium vivax hibernans* ou *Plasmodium vivax multinucleatum*, l'intervalle peut atteindre un an ou plus. Il existe une disparité antigénique de *Plasmodium vivax* pouvant expliquer ces variations. Des études moléculaires ont montré que les rechutes sont causées par les mêmes populations parasitaires que celles provoquant l'accès primaire.

Particularités du cycle chez l'homme.

La schizogonie exo-érythrocytaire, asymptomatique, dure 5 à 12 jours. Ce délai correspond à l'incubation parasitaire ou période de prépatence biologique. La période d'incubation clinique minimale, délai qui sépare l'infestation de

l'accès fébrile primaire, est de 12 jours en moyenne, parfois plus selon les souches. L'intervalle qui sépare 2 accès fébriles est de 48 heures, définissant la fièvre tierce.

Les hypnozoïtes.

L'efficacité thérapeutique d'un accès primaire ne met pas à l'abri de rechutes tardives déterminées par les hypnozoïtes hépatiques (7). Thayer en 1897, puis Manson en 1901, furent probablement les premiers à décrire des accès fébriles suspects de reviviscence palustre tardive. Pendant 45 ans, trois théories ont tenté d'expliquer leurs mécanismes de survenue. La première reposait sur l'existence d'une parasitémie de bas niveau, la seconde suggérait un stade érythrocytaire quiescent et la troisième proposait un développement parthénogénétique à retardement d'un gamétocyte. En 1946, Shute propose une hypothèse fondée sur la maturation tardive de corps-X post-sporozoïte. En 1948, la découverte de schizontes pré-érythrocytaires de *Plasmodium cynomolgi* dans le foie de macaques est la base de raisonnement du «schizonte séquentiel»: le sporozoïte pénètre dans l'hépatocyte, libère des schizontes qui éclatent puis libèrent des mérozoïtes dans la circulation sanguine. Certains mérozoïtes pouvaient pénétrer à nouveau dans l'hépatocyte pour initier un nouveau cycle. En 1973, Moshkovsky suggère l'existence de deux formes de sporozoïtes: les tachy-sporozoïtes qui aboutiraient à une schizogonie rapide à l'origine d'une parasitémie primaire précoce, et les brady-sporozoïtes, qui produiraient des parasitémies retardées. Krotoski découvre finalement l'hypnozoïte en 1979 chez le macaque (8). Il n'existe toujours pas de preuve formelle de son existence chez l'homme, mais on l'admet raisonnablement. L'hypnozoïte se présente comme une forme quiescente intrahépatique, mononudée, intracytoplasmique, mesurant 4 à 5 µm de diamètre, capable d'effectuer un cycle de maturation exoérythrocytaire secondaire, retardé de plusieurs mois ou années, à l'origine de la rechute.

Coinfection *Plasmodium vivax* et *Plasmodium falciparum*.

Les coinfections sont fréquentes. Une étude menée à la frontière de la Birmanie et de la Thaïlande montre qu'un tiers des frottis à *Plasmodium falciparum* et deux tiers des frottis à *Plasmodium vivax* sont en fait des biparasitismes. Peu d'études ont été menées sur leur interaction et l'impact clinique chez l'homme (9).

Plusieurs points semblent acquis. On sait d'abord que *Plasmodium falciparum* exerce une action suppressive sur *Plasmodium vivax*. (10), ce qui explique le taux élevé d'infection survenant après traitement de patients que l'on pensait uniquement infectés par *Plasmodium falciparum*. On a ainsi rapporté un fort taux de rechute à *Plasmodium vivax* (18,9 p. 100) après traitement par méfloquine d'accès palustres à *Plasmodium falciparum*, alors que les co-infections avaient été écartées de l'étude (11). En zone d'endémie, près d'un tiers des malades traités pour accès palustre à *Plasmodium falciparum* développent une rechute à *Plasmodium vivax* dans les deux mois suivant le traitement

par méfloquine, et le mois suivant un traitement par quinine : l'intervalle qui sépare le traitement de la rechute dépendrait de la demi-vie de la molécule utilisée en thérapeutique. Ainsi, toute fièvre survenant après guérison d'un accès à *Plasmodium falciparum* devrait notamment faire rechercher une rechute à *Plasmodium vivax*. Deuxièmement, il semble exister une recrudescence, peu sévère, de l'infection à *Plasmodium falciparum* après traitement d'une infection à *Plasmodium vivax* (10).

TRAITEMENT

Notion de résistance parasitaire.

L'échec thérapeutique résulte en général d'une mauvaise compliance, d'une posologie inadaptée, de facteurs pharmacocinétiques, ou d'un phénomène de résistance (12). Selon l'OMS, « la résistance d'une souche parasitaire se définit par sa capacité à se multiplier ou à survivre malgré l'administration et l'absorption de médicament donné à dose égale ou supérieure à celle habituellement recommandée mais dans les limites de tolérance du malade » (13). La réponse du *Plasmodium* aux antipaludiques dépend non seulement de l'espèce parasitaire, mais aussi de la souche dans cette espèce. Certaines souches parasitaires ont un degré propre de tolérance au médicament et nécessitent des doses plus élevées que d'autres souches.

La résistance à la chloroquine se définit par l'échec du traitement recommandé par l'OMS (25 mg/Kg sur 3 jours), avec persistance de la parasitémie avant le 28^e jour suivant l'accès de primo-invasion. On exige une mesure de la chloroquinémie concomitante de la parasitémie. La concentration sanguine de chloroquine considérée comme thérapeutique est de 15 ng/ml dans le plasma et de 30 ng/ml dans le sérum. Aujourd'hui, on préfère déterminer la concentration minimale efficace (CME), somme du taux de chloroquine et de son métabolite, la déséthylchloroquine, sur sang total. Un taux efficace, supérieur à 100 ng/ml, est souvent atteint avec un traitement conventionnel à 25 mg/Kg de chloroquine. Une parasitémie qui survient alors que le taux de chloroquine est supérieur à la CME traduit une résistance à la chloroquine (14). Déclarer qu'un patient présente une résistance à la chloroquine nécessite de prendre en considération l'intervalle séparant le traitement par chloroquine de la réapparition de la parasitémie. Ces intervalles viennent d'être précisés grâce aux mesures des CME. Une résistance à la primaquine se définit par une rechute survenant après une posologie de 15 mg par jour pendant 14 jours (13).

Différencier une souche de *Plasmodium vivax* chloroquino-résistante d'une souche à sensibilité diminuée à la primaquine n'est pas facile après traitement combiné par chloroquine et primaquine. En effet, une recrudescence précoce de *Plasmodium vivax* peut être liée à une résurgence de formes érythrocytaires comme au réveil d'un hypnozoïte (10). On admet qu'une récurrence survenant moins de 5 semaines après traitement par primaquine suggère une recrudescence par échec du traitement sur la phase érythrocytaire (chloroquino-résistance), alors qu'après 5 semaines il s'agit

plutôt d'une rechute par échec du traitement sur la phase hépatique (primaquino-résistance). Il existe un chevauchement de ces limites arbitraires.

Les deux molécules de références.

Deux antipaludiques agissent sur la phase érythrocytaire, la chloroquine et la primaquine. Seule la primaquine détruit l'hypnozoïte. Le schéma classiquement admis est l'association synergique de la chloroquine à dose recommandée par l'OMS (25 mg/Kg sur 3 jours, 10 mg/Kg les 1^e et 2^e jours, 5 mg/Kg le 3^e jour) suivie d'une cure différée de primaquine (15 mg/j pendant 14 jours) (15). La quinine n'a théoriquement pas sa place dans les accès à *Plasmodium vivax* car c'est avant tout un médicament réservé aux accès palustres graves (à *Plasmodium falciparum*). L'utilisation de la molécule ne doit s'envisager qu'en cas d'intolérance digestive interdisant la voie orale, ou de coinfection avec *Plasmodium falciparum*.

La chloroquine.

La chloroquine a longtemps été la molécule de référence dans le traitement et la prévention du paludisme à *Plasmodium vivax* par sa haute efficacité, sa sécurité d'emploi et son faible coût. Les premiers cas de résistance sont apparus en 1989 en Papouasie-Nouvelle-Guinée et dans les Iles Salomon. D'autres observations seront confirmées par des enquêtes épidémiologiques : en Indonésie (île de Nias), en Papouasie et en Irian Jaya en 1991, au Myanمار en 1993, à Bombay en 1995 et à Bornéo en 1996 (16-18). Toutefois, *Plasmodium vivax* demeure sensible à la chloroquine au nord ouest de l'Irian Jaya, dans l'île de Lombok à l'est de Bali, à Java, à Palawan (Philippines) et en Thaïlande. On suspecte la présence de chloroquino-résistance dans le Nouveau Monde : quelques cas ont été signalés au Guyana en 1996 (19) et récemment dans la partie amazonienne du Brésil.

La primaquine.

La primaquine est une amino-8-quinoléine qui agit sur les deux stades du cycle de l'hématozoaire : le cycle exoérythrocytaire primaire et le cycle asexué érythrocytaire. La molécule est très active contre les gamétocytes de toutes les espèces. Son activité est bonne sur les schizontes hépatiques, mais faible sur les schizontes érythrocytaires de *Plasmodium vivax*. C'est surtout la seule molécule efficace sur les hypnozoïtes et donc capable d'obtenir la guérison définitive (en l'absence de réinfection) d'un accès palustre à *Plasmodium vivax*. La primaquine est contre-indiquée chez la femme enceinte. En France, elle est disponible à la pharmacie centrale des hôpitaux et se présente sous forme de comprimés dosés à 7,5 mg de base.

La tolérance de la primaquine est mauvaise. Les effets secondaires digestifs sont fréquents : nausées, vomissements, épigastralgies, douleurs abdominales et anorexie (23). Des cas de confusion, de dépression, d'hypertension artérielle et d'arythmie cardiaque ont rarement été rapportés. La toxicité majeure est hématologique. Elle limite sérieusement l'usage du médicament et impose une surveillance médicale étroite. Il existe un risque élevé de leucopénie et de méthémoglobi-

némie. Des manifestations témoignant d'une anémie hémolytique sont imprévisibles. Celle-ci est favorisée par une insuffisance hépatique, des associations médicamenteuses et surtout un déficit en G6PD (glucose 6 phosphate déhydrogénase). Elle n'est normalement pas observée aux posologies de 15 à 30 mg/j pendant 14 jours ou de 6 mg/Kg (dose totale). On estime à près de 200 millions le nombre de personnes dont les globules rouges sont déficients en G6PD (24). Le déficit, suspecté au frottis sur la présence de corps de Heinz, repose sur le dosage de l'activité enzymatique de la G6PD. Une activité normale (non abaissée) lors d'une hémolyse aiguë n'exclut pas le diagnostic car les hématies jeunes sont très riches en G6PD et le déficit est masqué par la forte réticulocytose. La recherche doit donc s'effectuer à distance de l'accès palustre. La pharmacocinétique de la primaquine n'est pas influencée par le déficit en G6PD (25). Une méthode rapide combinant la détection du déficit et le diagnostic de paludisme est en évaluation.

L'OMS recommande d'utiliser la primaquine selon un schéma classique de 15 mg/j pendant 14 jours (13). Il s'est progressivement montré insuffisant dans la prévention des rechutes en Asie du sud-est (Thaïlande, Viêt-Nam), dans les Iles Salomon, en Papouasie-Nouvelle-Guinée et en Inde. Ainsi, 17,5 p. 100 des souches sont résistantes au traitement conventionnel en Thaïlande (10). En Inde, leur fréquence est estimée à 23 p. 100 sur un an et 43 p. 100 sur 5 ans. Dans ce pays, le Programme National d'Éradication du Paludisme recommande l'administration de primaquine à la posologie de 15 mg/j pendant seulement 5 jours : ce protocole est critiqué (20). Les rechutes sont moins fréquentes en Amérique du Sud et Latine (Mexique, Guatemala, Brésil, Colombie) (21). Des cas sont également signalés au Kenya, au Soudan, en Corée, au Pakistan et en Ethiopie (5). Dans les cas importés, le taux de rechutes est estimé entre 12,5 p. 100 et 20 p. 100 (22). On a observé 16 p. 100 de rechutes au retour de l'expédition militaire américaine en Somalie (3). Les souches tempérées provenant de Corée apparaissent sensibles au traitement conventionnel par primaquine. Avec un taux de rechutes de 7 p. 100, les souches provenant du Viêt-Nam occupent une position intermédiaire en terme d'efficacité, c'est-à-dire moins sensible que la souche Coréenne (tempérée) mais plus sensible que la souche Chesson (tropicale) (13).

L'efficacité de la primaquine à dose conventionnelle est donc approximativement de 80 p. 100. Cet échec relatif dans la prévention des rechutes impose de nouvelles solutions : abandon de la primaquine au profit du seul traitement des rechutes par chloroquine, utilisation systématique d'une prophylaxie causale terminale par primaquine au retour de la zone d'endémie (3, 5), allongement du temps de traitement par primaquine jusqu'à 28 jours, renforcement de la dose quotidienne jusqu'à 30 mg ou plus (29). Finalement, compte-tenu de l'important volume de distribution de la molécule, le concept de posologie adaptée au poids a été introduit (26). La dose cumulée de primaquine est déterminante dans l'éradication des hypnozoïtes. Le schéma conventionnel adopté par l'OMS ne tient pas compte des variations pondérales de l'adulte. Au delà de 50 Kg, il

semble inadapté en terme de prévention des rechutes. Une posologie de 2,5 mg/Kg sur 3 jours serait très efficace (1 mg/Kg à J1 et J2, puis 0,5 mg/Kg à J3) (15). Une posologie totale de 6 mg/Kg sur 14 jours semble efficace et dorénavant admise. En pratique, on peut suggérer une dose de 15 à 22,5 mg/jour (voire 30 mg/j en 2 prises) jusqu'à atteindre la dose totale idéale (27). Des doses quotidiennes supérieures à 30 mg seraient mal tolérées.

Les alternatives thérapeutiques.

Les modalités thérapeutiques du paludisme à *Plasmodium vivax* chloroquino-résistant sont limitées. L'émergence des souches résistantes à la primaquine amène des doutes sur la convenance de l'association chloroquine-primaquine en traitement des rechutes. D'autres axes thérapeutiques sont envisagés.

Les molécules anciennes.

L'amodiaquine (Camoquin®, Flavoloquine®), amino-4-quinoléine proche de la chloroquine, est efficace sur certaines souches de *Plasmodium vivax* chloroquino-résistantes (28). Mais la crainte de sa toxicité hématologique et hépatique, autrefois observée en prophylaxie, en limite l'utilisation à dose curative.

L'association sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®) est utilisée avec efficacité contre *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistant, mais est sans grande efficacité contre *Plasmodium vivax* chloroquino-sensible (29). Le taux de guérison, sur un suivi de 28 jours, est de 100 p. 100 lorsqu'elle est associée à la primaquine (30 mg/j pendant 14 jours).

Les molécules récentes.

La méfloquine (Lariam®) a montré son efficacité sur les formes intra-érythrocytaires de *Plasmodium vivax* (30). Elle n'a aucune efficacité sur les formes intra-hépatiques ni sur les gamétocytes. Les données concernant *Plasmodium vivax* sont limitées. Les taux de réponse atteignent 90 p. 100 à 100 p. 100. Il ne semble pas y avoir de différence significative dans la clairance de la température et de la parasitémie entre la méfloquine, la chloroquine et l'association chloroquine-primaquine sur des souches de *Plasmodium vivax* thaïlandaises en 1985 (31). En fait, des rechutes survenant malgré l'apparente efficacité de la méfloquine sur *Plasmodium vivax* rendraient nécessaire d'ajouter la primaquine pour être efficace contre les formes hépatiques du parasite.

L'halofantrine (Halfan®) est un schizonticide qui agit au stade érythrocytaire du cycle du parasite, c'est à dire sur les trophozoïtes et les schizontes de *Plasmodium vivax*. Son métabolite principal, le N-débutylhalofantrine a une bonne activité schizonticide *in vitro*. Les données portant sur *Plasmodium vivax* traité par halofantrine sont limitées. En 1989, on dénombre seulement 77 patients traités en 17 études cliniques (32). Dès 1988 en Guyane, on note 3 rechutes sur 13 malades dans le mois suivant la cure d'halofantrine (33). En Irian Jaya en 1995, on note un seul échec thérapeutique sur 19 patients après un mois de suivi et on montre que l'halofantrine est aussi efficace que l'association chloroquine-pri-

maquine (15). Les associations primaquine-halofantrine et chloroquine-primaquine préviennent de manière identique et efficace les rechutes à *Plasmodium vivax* (34). La fièvre disparaît plus rapidement avec l'association primaquine-halofantrine, mais la clairance parasitaire est identique dans chaque bras. Actuellement, l'utilisation de l'halofantrine est remise en cause compte tenu de sa toxicité cardiaque.

Les nouvelles molécules.

L'artésunate (Arsumax®) est un dérivé de l'artémisinine. Son efficacité schizonticide a été prouvée *in vivo* sur des souches animales de *Plasmodium* chloroquino-sensibles ou chloroquino-résistantes. Dans tous les modèles animaux, la rapidité d'action de l'artésunate orale a toujours été supérieure à celle de la chloroquine *per os* et à celle de la quinine intraveineuse. Seuls 61 malades atteints de paludisme à *Plasmodium vivax* ont été traités par artésunate *per os* avant sa commercialisation. Les doses recommandées pour *Plasmodium falciparum* sont applicables à *Plasmodium vivax*. Les études de pharmacocinétique et de pharmacodynamique menées au Viêt-Nam (35) confirment la rapidité d'action de la molécule. Le taux de recrudescence atteint quand même 23 p. 100 dans une étude menée sur 138 patients vietnamiens (36). Comme avec l'association sulfadoxine-pyriméthamine, son association à la primaquine à forte dose montre un taux de guérison de 100 p. 100, mais sur un suivi de seulement 28 jours (29).

La Malarone®, association fixe de 250 mg d'atovaquone et de 100 mg de proguanil, a montré son efficacité dans le traitement des accès simples à *Plasmodium falciparum*. Le médicament agit sur les formes érythrocytaires de *Plasmodium vivax*, mais pas sur les hypnozoïtes. Un essai a montré l'efficacité d'un traitement séquentiel par Malarone® (4 cp/j pendant 3 jours) suivi de primaquine (30 mg/j/14j) lors de l'infection à *Plasmodium vivax*. Un tel schéma réduit nettement le risque de rechute (37).

Un gamétocytocide analogue de la primaquine, la tafénoquine (WR 238605) se profile comme candidat idéal au remplacement de la primaquine (38, 39). Les études pré-cliniques montrent une moindre toxicité et surtout une puissance supérieure à celle de la primaquine. Chez l'animal, elle est 7 fois plus active sur la phase hépatique que la primaquine en cure radicale et 14 fois plus efficace en prophylaxie causale. L'activité antipaludique de la tafénoquine est rehaussée par l'association à de faibles doses de chloroquine (40, 41). Elle a un large volume de distribution. Sa demi-vie d'élimination est très longue, évaluée à 170 heures. La tafénoquine, qui s'accumule dans le globule rouge, possède une excellente activité schizonticide sanguine. Elle est bien tolérée et elle possède un index thérapeutique élevé, nettement supérieur à celui de la primaquine. Le tout premier essai clinique mené chez 44 patients l'a comparé à la chloroquine (38). Le risque cumulé de rechute est significativement plus faible avec la tafénoquine qu'avec la chloroquine seule. Un schéma à faible dose (300 mg/j) et pendant 7 jours semble suffisant en cure radicale pour ne pas provoquer de rechute. Une prise unique de 500 mg est également encourageante.

PROPOSITION D'UNE STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement curatif de l'accès de primo-invasion pose généralement peu de problème en lui-même. L'utilisation d'une autre molécule que la chloroquine est préférable en cas de suspicion de résistance à la chloroquine ou de risque de co-infection à *Plasmodium falciparum* (Tableau I). Les résistances à la chloroquine sont décrites en région Indo-Océano-Pacifique : Papouasie-Nouvelle-Guinée, Iles Salomon, Irian Jaya, Sumatra, Bornéo, Sulawesi, Myanmar et Inde. Elles commencent à apparaître en Amérique du Sud (Guyana).

La gamme des antipaludiques disponibles dans le traitement des rechutes à *Plasmodium vivax* est étroite. Les rechutes à *Plasmodium vivax* sont habituellement traitées par combinaison d'une molécule active contre les parasites en phase sanguine et de la primaquine pour éradiquer les hypnozoïtes. L'association de chloroquine et de primaquine est classique. Ces deux molécules connaissent des résistances qui amènent à modifier la conduite thérapeutique.

La primaquine ne sera prescrite en prévention des rechutes qu'après élimination d'un déficit en G6PD. L'anomalie ne peut être formellement écartée que quelques semaines après l'épisode hémolytique palustre. Son utilisation d'emblée, c'est-à-dire dès la première crise à *Plasmodium vivax* n'est pas habituelle, probablement par crainte de ses effets toxiques mais également devant l'incertitude de survenue d'une rechute. Des résistances au médi-

Tableau I - Propositions thérapeutiques dans l'accès palustre à *Plasmodium vivax*.

Accès de primo-invasion à *Plasmodium vivax* :

- Accès simple :
 - Zone à risque de chloroquino résistance et/ou coinfection *falciparum-vivax* :
 - . Méfloquine (25 mg/Kg en 12 à 16 h)
 - . Quinine (25 mg/Kg/j pendant 7 jours)
 - . Halofantrine (24 mg/Kg en 12 h) : après évaluation du risque cardiaque ++
 - Zone sans risque de chloroquino-résistance ni coinfection :
 - . Chloroquine (25 mg/Kg en 3 jours)
- Accès compliqué de vomissements :
 - Quinine IV puis relais *per os* (25 mg/Kg/j pendant 7 jours)

Rechute à *Plasmodium vivax* :

- Traitement de la crise puis prévention des rechutes par primaquine (après contrôle de l'absence de déficit en G6PD)
 - Une infection à *Plasmodium falciparum* est encore possible (rechute précoce à *Plasmodium vivax*) : méfloquine (ou halofantrine, voire Fansidar®) puis primaquine.
 - Une infection à *Plasmodium falciparum* n'est plus possible (rechute tardive à *Plasmodium vivax*) :
 - . Zone sans risque de chloroquino-résistance : chloroquine puis primaquine (zone à risque de résistance à la primaquine : primaquine à haute dose).
 - . Zone avec chloroquino résistance : méfloquine (ou halofantrine) puis primaquine (à l'étude : atovaquone+proguanil puis primaquine, et fansidar® puis primaquine).
- Rechutes itératives : schéma à discuter selon schémas antérieurs...

Tableau II - Différents schémas thérapeutiques proposés pour la primaquine.

Haute dose :
- schéma n°1 : dose totale de 6 mg/Kg en 14 jours (30 mg/j max)
- schéma n°2 : 2,5 mg/Kg sur 3 jours
- schéma n°3 : 30 mg/j pendant 14 jours
Dose conventionnelle : 15 mg/j pendant 14 jours

cament sont décrites essentiellement en Thaïlande, au Viêt-Nam, dans les Iles Salomon, en Papouasie et en Inde. Des cas sont signalés en Amérique latine (Mexique, Guatemala) et du Sud (Brésil, Colombie). La posologie conventionnelle, reconvenue depuis 40 ans, est de 15 mg/j pendant 14 jours. De nouveaux schémas «plus modernes», à haute dose, semblent préférables car adaptés au poids : soit l'administration d'une dose totale de 6 mg/Kg en 14 à 21 jours (sans dépasser 30 mg/j), soit administration de 2,5 mg/Kg en 3 jours. Un schéma à 30 mg/j pendant 14 jours serait aussi efficace. Il n'existe pas de consensus (Tableau II).

Les études portant sur les amino-alcools sont limitées et anciennes. La méfloquine et l'halofantrine sont deux molécules réputées pour leurs effets secondaires respectifs, plus particulièrement cardiaques pour l'halofantrine. Elles ont certainement leur place dans les coinfections *vivax-falciparum*. L'intérêt d'une seconde cure d'halofantrine 7 jours après la première (conseillée en cas d'infection à *Plasmodium falciparum*) n'a jamais été évaluée contre *Plasmodium vivax*.

L'artésunate est efficace contre *Plasmodium vivax*. Malgré sa rapidité d'action, la molécule ne semble pas prévenir efficacement les rechutes. Les associations de la primaquine à forte dose à l'artésunate ou au Fansidar® semblent très bénéfiques. Le schéma séquentiel Malarone®-primaquine semble intéressant. De nouvelles études sont enfin nécessaires pour préciser la place exacte de la tafénoquine comme molécule de remplacement de la primaquine.

CONCLUSION

Plasmodium vivax est l'agent du paludisme le plus largement distribué dans le monde. La biologie du parasite n'est pas entièrement élucidée. Les caractéristiques précises de l'hypnozoïte et les mécanismes exacts des rechutes font toujours l'objet d'études. La plupart des rechutes sont le fait de souches en provenance d'Asie du sud-est.

Il n'existe pas de règle stricte permettant de déterminer sans hésitation le schéma thérapeutique idéal pour le traitement des rechutes à *Plasmodium vivax*. La diminution d'activité de la chloroquine et de la primaquine plaident pour un renforcement de la recherche de nouvelles molécules. En l'absence actuelle d'autre molécule active contre les hypnozoïtes, il faut continuer à associer la primaquine à un schizonticide sanguin. La dose de pri-

maquine doit être adaptée à la région dans laquelle l'infection a été contractée. Le schéma conventionnel semble devoir être abandonné. Nous proposons des éléments de réflexion qui tiennent compte de tous ces éléments épidémiologiques, géographiques et de résistances (Tableau I) L'éventualité d'un échec thérapeutique doit demeurer à l'esprit du praticien. Aucun schéma ne peut garantir de façon absolue l'absence de rechute, les patients doivent en être informés.

REFERENCES

- 1 - SVENSON J.E., MC LEAN D., GYORKOS T.W., KEYSTONE J. - Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Arch. Intern. Med.* 1995; **155** : 861-868.
- 2 - KAIN K.C., HARRINGTON M.A., TENNYSON S., KEYSTONE J.S. - Imported malaria : prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin. Infect. Dis.* 1998; **27** : 142-149.
- 3 - SMOAK B.L., DE FRAITES R.F., MAGILL A.J. et Coll. - *Plasmodium vivax* infections in U.S. army troops : failure of primaquine to prevent relapse in studies from Somalia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1997; **56** : 231-234.
- 4 - MILLER L.H., MASON S.J., CLYDE D.F., MCGINNIS M.H. - The resistance factor to *Plasmodium vivax* in Blacks. The Duffy-blood-group genotype Fyfy. *N. Engl. J. Med.* 1976; **295** : 302-304.
- 5 - SCHWARTZ E., SIDI Y. - New aspects of malaria imported from Ethiopia. *Clin. Infect. Dis.* 1998; **26** : 1089-1091.
- 6 - CRAIG A.A., KAIN K.C. - Molecular analysis of strains of *Plasmodium vivax* paired primary and relapse infections. *J. Infect. Dis.* 1996; **174** : 373-379.
- 7 - KROTOSKI W.A., COLLINS W.E., BRAY R.S. et Coll. - Demonstration of hypnozoites in sporozoite-transmitted *Plasmodium vivax* infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1982; **31** : 1291-1293.
- 8 - KROTOSKI W.A. - Discovery of the hypnozoïte and a new theory of malarial relapse. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1985; **79** : 1-11.
- 9 - MASON D.P., MCKENZIE F.E. - Blood-stage dynamics and clinical implications of mixed *Plasmodium vivax-Plasmodium falciparum* infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999; **61** : 367-374.
- 10 - PUKRITTAYAKAMEE S., VANJANONTA S., CHANTRA A. et Coll. - Blood stage antimalarial efficacy of primaquine in *Plasmodium vivax* malaria. *J. Infect. Dis.* 1994; **169** : 932-935.
- 11 - LOOAREESUWAN S., WHITE N.J., CHITTAMAS S. et Coll. - High rate of *Plasmodium vivax* relapse following treatment of *falciparum* malaria in Thailand. *Lancet* 1987; **337** : 1052-1054.
- 12 - WHITBY M. - Drug resistant *Plasmodium vivax* malaria. *J. Antimicrobiol. Chem.* 1997; **40** : 749-752.
- 13 - COLLINS W.E., JEFFERY G.M. - Primaquine resistance in *Plasmodium vivax*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996; **55** : 243-249.
- 14 - BAIRD J.K., LEKSANA B., MASBAR S. et Coll. - Diagnosis of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* : Timing of recurrence and whole blood chloroquine levels. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1997; **56** : 621-626.
- 15 - BAIRD J.K., BASRI H., SUBIANTO B. et Coll. - Treatment of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* with chloroquine and primaquine or halofantrine. *J. Infect. Dis.* 1995; **171** : 1678-1682.
- 16 - COLLIGNON P. - Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax*. *J. Infect. Dis.* 1991; **164** : 222-223.
- 17 - BAIRD J.K., SUSTRIAYU NALIM M.F., BASRI H. et Coll. - Survey of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Indonesia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1996; **90** : 409-411.
- 18 - MURPHY G.S., BASRI H., PURNOMO et Coll. - *Vivax* malaria resistant to treatment and prophylaxis with chloroquine. *Lancet* 1993; **341** : 96-100.

- 19 - PHILLIPS E.J., KEYSTONE J.S., KAIN K.C. - Failure of combined chloroquine and high-dose primaquine therapy for *Plasmodium vivax* malaria acquired in Guyana, south america. *Clin. Infect. Dis.* 1996; **23** : 1171-1173.
- 20 - GOTGAY N., KSHIRSAGAR N.A. - Primaquine as anti-relapse therapy for *Plasmodium vivax* : a reply. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1998; **92** : 687-688.
- 21 - SIGNORINI L., MATTEELLI A., CASTELNUOVO F. et Coll. - Primaquine tolerant *Plasmodium vivax* in an italian traveller from Guatemala. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996; **55** : 472-473.
- 22 - JELINEK T., NOTHDURFT H.D., SONNENBURG F.V., LOSCHER T. - Long term efficacy of primaquine in the treatment of vivax malaria in non immune travellers. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995; **52** : 322-324.
- 23 - LUZZI G.A., PETO T.E. - Adverse effects of antimalarials. An update. *Drug Safety* 1993; **8** : 295-311.
- 24 - BEUTLER E. - Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1991; **324** : 169-174.
- 25 - BANGCHANG K.N., SONGSAENG W., THANAVIBUL A. et Coll. - Pharmacokinetics of primaquine in G6PD deficient and G6PD normal patient with vivax malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994; **88** : 220-222.
- 26 - LUZZI G.A., WARRELL D.A., BARNES A.J., DUNBAR E.M. - Treatment of primaquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria. *Lancet* 1992; **340** : 310.
- 27 - BUNNAG D., KARBWANG J., THANAVIBUL A. et Coll. - High dose of primaquine in primaquine resistant vivax malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994; **88** : 218-219.
- 28 - COOPER R.D., RIECKMANN K.H. - Efficacy of amodiaquine against a chloroquine-resistant strain of *Plasmodium vivax*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1990; **84** : 473.
- 29 - WILAIRATANA P., SILACHAMROON U., KRUDSOOD S. et Coll. - Efficacy of primaquine regimens for primaquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria in Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999; **61** : 973-977.
- 30 - PALMER K.J., HOLLIDAY S.M., BROGDEN R.N. - Mefloquine. A review of its antimalarial activity, pharmacokinetics properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1993; **45** : 430-475.
- 31 - DIXON K.E., PITA K TONG U., PHINTUYOTHIN P. - A clinical trial of mefloquine in the treatment of *Plasmodium vivax* malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1985; **34** : 435-437.
- 32 - HORTON R.J., PARR S.N. - Halofantrine : an overview of efficacy and safety. *Parasitol. Today* 1989; **Suppl** : 65-79.
- 33 - MAISONNEUVE H., JOLY F., JOHN M. et Coll. - Efficacité de l'halofantrine dans le paludisme à *Plasmodium falciparum* ou à *Plasmodium vivax* dans une zone de résistance (Guyane française). *Presse Med.* 1988; **17** : 99-102.
- 34 - FRYAUFF D.J., BAIRD J.K., BASRI H. et Coll. - Halofantrine and primaquine for radical cure of malaria in Irian Jaya, Indonesia. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1997; **91** : 7-16.
- 35 - BATTY K.T., THU L.T., ILETT K.F. et Coll. - A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of artesunate for vivax malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; **59** : 823-827.
- 36 - SY N.D., HOAN D.B., DUNG N.P. et Coll. - Treatment of malaria in vietnam with oral artemisinin. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1993; **48** : 398-402.
- 37 - LOOAREESUWAN S., WILAIRATANA P., GLANARONGRAN R. et Coll. - Atovaquone and proguanil hydrochloride followed by primaquine for treatment of *Plasmodium vivax* malaria in Thailand. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1999; **93** : 637-640.
- 38 - WALSH D.S., LOOAREESUWAN S., WILAIRATANA P. et Coll. - Randomized dose-ranging study of the safety and efficacy of WR 238605 (tafenoquine) in the prevention of relapse of *Plasmodium vivax* malaria in Thailand. *J. Infect. Dis.* 1999; **180** : 1282-1287.
- 39 - BRUECKNER R.P., LASSETER K.C., LIN E.T., SCHUSTER B.G. - First-time in humans safety and pharmacokinetics of WR 238605, a new antimalarial. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; **58** : 645-649.
- 40 - OBALDIA N., ROSSAN R.N., COOPER R.D. - WR 238605, chloroquine, and their combinations as blood schizonticides against a chloroquine-resistant strain of *Plasmodium vivax* in Aotus monkey. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1997; **56** : 508-510.
- 41 - COOPER R.D., MILHOUS W.K., RIECKMANN K.H. - The efficacy of WR238605 against the blood stages of a chloroquine resistant strain of *Plasmodium vivax*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994; **88** : 691-692.

Réunion de Printemps de la Société Française de Mycologie Médicale Amiens – 25-26 mai 2001

Mycoses émergentes – Actualités cliniques et biologiques

Renseignements-inscriptions :

Professeur Christian Raccurt, Service de Parasitologie, Mycologie et Médecine des Voyages,
CHU d'Amiens, Hôpital Sud, 80054 Amiens Cedex 1
Tél : 03-22-45-59-75 • Fax : 03-22-45-56-53 • courriel : sfmm_amiens2001@yahoo.fr

Réservation d'hôtel :

Office du tourisme, 6 bis rue Dusevel, 80000-Amiens
Tél : 03-22-71-60-50 • Fax : 03-22-71-60-51 • courriel : www.amiens.com