

LA MALARONE® : UN NOUVEL ANTIPALUDIQUE POUR LA CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME

J. DELMONT

• Praticien hospitalier, Professeur des Universités, Centre de Formation et de Recherche en Médecine et Santé Tropicales, Faculté de Médecine secteur Nord, boulevard Pierre Dramard, 13015 Marseille • Fax : +33 (0) 4 91 96 89 80 • e-mail : jpdelmont@mail.ap-hm.fr

Il est déjà bien loin le temps où la seule prise régulière de chloroquine au cours et au décours d'un séjour plus ou moins long dans un pays impaludé permettait, à coup sûr, à faible frais et habituellement sans intolérance, de prévenir la survenue d'une fièvre palustre quelle que soit la région visitée et les espèces plasmodiales présentes. Aujourd'hui, quelques décennies après l'apparition des premières souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux amino-4-quinoléines, la quasi totalité des régions du monde tropical où sévit ce parasite sont concernées par ce phénomène et souvent même par la présence d'une multirésistance à d'autres antipaludiques de découverte et d'emploi plus récents. Le médecin consulté avant un départ outre-mer, après avoir décidé de la nécessité de prescrire une chimioprophylaxie associée à une prévention antivectorielle, doit sélectionner le médicament antipaludique qui, selon les données disponibles, est le mieux indi-

qué pour le lieu de séjour, tout en étant a priori bien supporté par la personne conseillée.

Depuis le mois d'octobre 2001, un nouvel antipaludique, la Malarone®, association d'atovaquone et de proguanil, est commercialisé en France par la laboratoire Glaxo-Smith-Kline (GSK) dans les pharmacies hospitalières et dans les officines pharmaceutiques de ville avec pour indication la chimioprophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte et l'enfant de 40 kg et plus (AMM du 14 août 2001). Déjà disponible à l'hôpital depuis 1999 pour le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte et l'enfant de 12 ans et plus (AMM de 1997), ce médicament vient compléter la pharmacopée des antipaludiques à visée prophylactique dont le nombre est relativement restreint et aussi parfois, l'efficacité mise en défaut, la tolérance pas totalement satisfaisante et le schéma posologique quelque peu contraignant.

COMPOSITION, MODE D'ACTION ET MISE AU POINT

L'atovaquone est une hydroxynaphthoquinone, déjà utilisée pour le traitement de la pneumocystose, qui inhibe le transport des électrons au niveau du cytochrome bc1 des mitochondries du parasite. Molécule très lipophile, sa biodisponibilité est faible. Elle s'élimine essentiellement par voie biliaire. Sa demi-vie est de deux à trois jours chez l'adulte. Le chlorhydrate de proguanil est un biguanide antifolinique qui est partiellement métabolisé au niveau hépatique en cycloguanil actif, capable à faible dose d'inhiber la dihydrofolate réductase (DHFR). Éliminé par les urines, sa demi-vie est de 12 à 15 heures chez l'adulte. Les deux molécules constituant la Malarone® n'agissent chacune que de façon très incomplète sur *Plasmodium falciparum* selon des études menées *in vitro* et *in vivo* (1). Leur inefficacité résulte pour l'atovaquone de la mutation d'un seul gène codant pour le cytochrome bc1 et pour le proguanil de mutations du gène de la DHFR. L'association des deux molécules a un effet synergique schizonticide en empêchant la synthèse des pyrimidines et la réplication de l'ADN du parasite. L'activité schizonticide de l'association des deux molécules s'exerce dans le sang sur toutes les espèces plasmodiales comme l'ont prouvé depuis 1994 les nombreux essais de traitement menés en Asie, en Afrique et en Amérique du Sud. L'efficacité de la

Malarone®, à la dose de quatre comprimés par jour pendant trois jours, atteint 98 à 100% pour *Plasmodium falciparum* et s'est révélée égale ou souvent supérieure à celle d'autres antipaludiques tels que la méfloquine ou l'halofantrine (2).

En chimioprophylaxie, les premiers essais ont concerné des populations semi-immunes résidentes en Afrique tropicale et se sont déroulées sur 10 à 12 semaines par comparaison à des groupes placebo. L'une des premières enquêtes, publiée en 1998, portait sur 216 adultes au Kenya dont un premier groupe de 60 prenait un comprimé de Malarone® par jour (250 mg d'atovaquone et 100 mg de proguanil) alors qu'un second de 62 recevait deux comprimés par jour (3). L'efficacité fut de 100%, quelle que soit la posologie adoptée, alors que 28 des 56 sujets du groupe placebo présentèrent une parasitémie à *Plasmodium falciparum*. Un autre essai s'est déroulé au Gabon chez 320 enfants en adaptant la posologie médicamenteuse à leur poids : aucun des 125 enfants du groupe Malarone® n'a eu de parasitémie par comparaison à 25 des 140 enfants du groupe placebo (4). La posologie de un comprimé de Malarone® par jour chez l'adulte a été adoptée pour toutes les études suivantes, notamment en Zambie (5) et en Afrique du Sud (6) avec des succès respectifs de 95 et 97%.

POSOLOGIE, INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Dans la population non immune des voyageurs ou des migrants, le schéma posologique consiste à prendre un comprimé de Malarone® à heure fixe, en débutant la veille ou le jour du départ en zone d'endémie palustre, en poursuivant pendant toute la durée du risque d'impaludation et jusqu'à sept jours après avoir quitté la zone d'endémie. Ce court délai s'explique par l'activité schizonticide de l'atovaquone et du proguanil sur les formes tissulaires hépatiques de *Plasmodium falciparum* mise en évidence lors d'études expérimentales chez des volontaires (7), résultat qui paraît confirmé par l'expérience acquise depuis l'usage de la chimioprophylaxie de

la Malarone® dans les populations de voyageurs non immuns.

Deux importantes études de chimioprophylaxie ont été conduites en Europe, au Canada et en Afrique du Sud selon ce protocole, incluant chacune près de 1000 voyageurs adultes et utilisant pour contrôle soit une chimioprophylaxie par l'association chloroquine-proguanil (310 mg de chloroquine base par semaine et 200 mg de proguanil par jour), soit par méfloquine (250 mg par semaine), toutes deux prolongées quatre semaines après le retour (8,9). Aucun cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* n'est survenu dans le groupe Malarone® alors que trois

Pharmatrop

cas concernaient le groupe chloroquine-proguanil. Des anticorps anti-sporozoïtes sont apparus chez 25 sujets parmi lesquels 12 recevaient de la Malarone®. Dans ces études, l'efficacité minimale était estimée à 100 % pour l'association atovaquone-proguanil et pour la méfloquine et à 70 % pour l'association chloroquine-proguanil. Dans l'une de ces études, un voyageur présenta un paludisme à *Plasmodium ovale* 28 jours après la fin de la prophylaxie par la Malarone®, résultat de son inefficacité pour prévenir un accès de reviviscence dû à cette espèce plasmodiale. De même, il est démontré que la Malarone® n'a aucune activité sur les hypnozoïtes de *Plasmodium vivax* (7). Du fait de la faible absorption de l'atovaquone, il est recommandé que chaque comprimé de Malarone® soit administré avec une boisson lactée ou un repas dont la teneur en graisse sera bénéfique

à la lipophilie de la molécule. Conséquence de la pharmacocinétique de ses deux composants, la prise de Malarone® est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique grave ou d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine égale ou inférieure à 30 ml/min). Le médicament est également contre-indiqué lors d'antécédent d'hypersensibilité à l'atovaquone ou au proguanil. Les études de toxicité chez les animaux n'ont pas révélé d'effet tératogène. Toutefois, l'emploi de la Malarone® pendant la grossesse ne peut se concevoir qu'en cas de nécessité due à l'absence d'alternative. En raison d'une diminution des taux plasmatiques d'atovaquone, on évitera l'association de la Malarone® à la rifampicine, à la rifabutine, au métoprolol ou aux tétracyclines. Inversement, la prise d'atovaquone entraîne une diminution de la concentration plasmatique de l'indinavir.

EFFETS SECONDAIRES

Lors des essais chimioprophylactiques, des effets indésirables bénins ont été constatés : gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée), neuropsychiques (céphalées, vertiges, cauchemars, insomnie), immuno-allergiques cutanés (prurit, urticaire rash), aphtes, stomatites. Leur fréquence de survenue était similaire à celle enregistrée dans les groupes placebo lors des études portant sur des populations semi-immunes des pays d'endémie palustre. Chez les voyageurs séjournant dans ces pays, les proportions de ces effets étaient significativement plus faibles que dans le groupe chloroquine-proguanil pour les troubles gastro-intestinaux (12 % *versus* 20 %) et dans le groupe méfloquine pour les troubles neuropsychiques (14 % *versus* 29 %) (8, 9). La

chimioprophylaxie fut interrompue prématurément en raison de ces effets indésirables chez 0,7 % des voyageurs recevant la Malarone®, 2 % de ceux recevant l'association chloroquine-proguanil et 5 % de ceux recevant la méfloquine. Des effets secondaires graves tels qu'un trouble de la conscience avec coma mortel chez un patient au lourd passé psychiatrique, des convulsions chez une fillette de trois ans au passé comitial, une réaction anaphylactique et une hémolyse chez un sujet déficient en glucose-6-phosphate déshydrogénase, n'ont été observés qu'en thérapeutique. Aucune anomalie biologique significative n'a été décelée lors des essais de chimioprophylaxie par Malarone®.

QUEL USAGE EN PROPHYLAXIE ?

Quelles sont les indications de la Malarone® en chimioprophylaxie du paludisme pour un séjour en zone d'endémie ? Selon la mention complète de l'AMM et les documents de promotion publicitaire du laboratoire GSK, ce médicament est indiqué pour « la prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte et l'enfant de 40 kg et plus, en particulier chez les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie où sévissent des souches résistantes aux amino-4-quinoléines (chloroquine, amodiaquine...) ».

Dans une note complémentaire aux « Recommandations sanitaires pour les voyageurs en 2001 » parue dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (10) élaborée par le groupe de travail « Santé des Voyageurs » et approuvée par le Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France lors de sa séance du 16 octobre 2001, il est conseillé de prescrire l'association atovaquone-proguanil :

- « - en alternative à l'association chloroquine-proguanil pour les séjours dans les pays du groupe 2 (zones de chloroquinorésistance),
- en alternative à la méfloquine ou à la doxycycline pour les séjours dans les pays du groupe 3 (zones de prévalence élevée de chloroquinorésistance ou de multirésistance),
- en fonction des contre-indications, précautions d'emploi et interactions respectives identifiées chez les voyageurs pour ces cinq spécialités », c'est-à-dire pour les cinq molécules précédentes quel que soit leur mode d'association.

Dans les pays du groupe 1 correspondant à la présence de souches de *Plasmodium falciparum* sensibles à la chloroquine, celle-ci reste donc indiquée si une chimioprophylaxie est pratiquée.

Le champ de prescription de la Malarone® n'en reste pas moins considérable. Ses indications officielles ne se limitent pas en effet aux seules contre-indications ou précautions d'emploi des autres

antipaludiques en chimioprophylaxie mais autorisent le médecin à la considérer comme un premier choix possible là où existe une chimiorésistance de *Plasmodium falciparum*.

Ce médicament est attractif par la faible fréquence de ses effets indésirables et par la durée raccourcie de son administration au retour d'un séjour tropical, ce qui augure d'une meilleure observance de la chimioprophylaxie. D'efficacité remarquable, son principal désavantage est un prix de vente élevé (prix recommandé : 36,80 € la boîte de 12 comprimés). Compte tenu de son conditionnement actuel en boîte de 12 comprimés, son emploi en chimioprophylaxie n'est compétitif avec l'association chloroquine-proguanil ou la méfloquine que pour des séjours en pays d'endémie de moins de six jours. Sa durée maximale d'administration a été fixée à trois mois faute de disposer d'un recul suffisant sur la survie éventuelle d'effets secondaires en traitement prophylactique prolongé. Enfin, à ce jour, la Malarone® reste privée de deux emplois en chimioprophylaxie du paludisme : sa prescription chez le jeune enfant alors que les premières études dans cette indication n'ont montré aucun inconvénient (11), son usage chez la femme enceinte qui n'est autorisé qu'en cas de nécessité. Or, dans les pays de groupe 3, il paraît temps de trouver une solution pour assurer leur chimioprophylaxie : la doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de huit ans et chez la femme enceinte ; la méfloquine ne peut être prescrite chez cette dernière et peut être mal tolérée ou contre-indiquée chez un enfant. Quel avenir à plus long terme pour la Malarone® en chimioprophylaxie ? Il est en partie conditionné par la fréquence et la nature des effets indésirables qui seront mieux identifiés avec le temps, et aussi par le degré d'efficacité du médicament dont on peut craindre une diminution à moyen terme en raison de sa constitution associant deux molécules connues chacune pour induire rapidement chez *Plasmodium falciparum* la survie de résistances (12) ■

REFERENCES

- 1 - LOOAREESUWAN S, VIRAVAN C, WEBSTER HK et Coll. - Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1996; **54** : 62-66.
- 2 - TOUZE JE et FOURCADE L - La Malarone® : une nouvelle venue dans le traitement du paludisme. *Med Trop* 1997; **57** : 225-227
- 3 - SHANKS GD, GORDON DM, KLOTZ FW et Coll. - Efficacy and safety of atovaquone/proguanil as suppressive prophylaxis for *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Infect Dis* 1998; **27** : 494-499.
- 4 - LELL B, LUCKNER D, NJAVE M et Coll. - Randomised placebo-controlled study of atovaquone plus proguanil for malaria prophylaxis in children. *The Lancet* 1998; **351** : 709-713.
- 5 - SUKWA TY, MULENGA M, CHISAKA N et Coll. - A randomized, double blind, placebo-controlled field trial to determine the efficacy and safety of Malarone (atovaquone/proguanil) for the prophylaxis of malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60** : 521-525.
- 6 - VAN DER BERG JD, DUVENAGE C, ROSKELL N, SCOTT TR - Safety and efficacy of atovaquone and proguanil hydrochloride for the prophylaxis of *Plasmodium falciparum* malaria in South Africa. *Clinical Therapeutics* 1999; **21** : 741-749.
- 7 - CHULAY JD - Challenges in the development of antimalarial drugs with causal prophylactic activity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; **92** : 577-579.
- 8 - HOGH B, CLARKE PD, CAMUS D et Coll. - Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers : a randomised, double-blind study. *The Lancet* 2000; **356** : 1888-1894.
- 9 - OVERBOSH D, SCHILTHUIS H, BIENZLE U et Coll. - Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune travellers: results from a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2001; **33** : 1015-1021.
- 10 - ANONYME - Complément aux « Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2001 » pour la chimioprophylaxie du paludisme. *BEH* 2001; **49** : 223
- 11 - CAMUS D, MALVY D, SCHILTHUIS H et Coll. - Malarone vs chloroquine/proguanil for malaria prophylaxis in non-immune paediatric travellers : a randomized, open-label study. *Am J Trop Med Hyg* 2001; **65 Suppl. 3** : 344-345.
- 12 - BAUDON D - Place des nouvelles chimioprophylaxies antipalustres : la doxycycline et l'atovaquone-proguanil. *Med Mal Infect* 1999; **29 Suppl 3** : 413-424.

Consultations de Prévention des Maladies du Voyageur Centres de Vaccination anti-amarile des Hôpitaux d'Instruction des Armées

ciens)

BORDEAUX

Hôpital Robert-Picqué
Route de Toulouse

05 56 84 70 99
Du lundi au jeudi
sur rendez-vous

05 56 84 70 38

BREST

Hôpital Clermont-Tonnerre
Rue du Colonel Fonferrier

02 98 43 76 16
Lundi et mercredi après-midi
sur rendez-vous

02 98 43 76 16
02 98 43 73 24

LYON

Hôpital Desgenettes
108 Boulevard Pinel

04 72 36 61 24
Du lundi au vendredi sur rendez-vous
vendredi matin sans rendez-vous

04 72 36 61 24

MARSEILLE

Hôpital Laveran
Boulevard Laveran

04 91 61 71 13
Vendredi sur rendez-vous

04 91 61 71 13

METZ

Hôpital Legouest
27 avenue de Plantières

03 87 56 48 62
Lundi, mercredi et jeudi après-midi
sur rendez-vous

03 87 56 48 62

SAINT-MANDE

Hôpital Bégin
59 avenue de Paris

01 43 98 50 21
Lundi, mercredi et vendredi après-midi
avec et sans rendez-vous

01 43 98 50 21

TOULON

Hôpital Sainte-Anne
Boulevard Sainte-Anne

04 94 09 93 60
Lundi, mercredi et vendredi après-midi

04 94 09 93 60