

# BÉNÉFICE DE L'UTILISATION DES COMBINAISONS THÉRAPEUTIQUES À BASE D'ARTÉMISININE DANS L'ACCÈS PALUSTRE SIMPLE POUR LA PRÉVENTION DE L'ANÉMIE SÉVÈRE D'ORIGINE PALUSTRE DE L'ENFANT

Adonis-Koffy L

Département mère-enfant, Service de pédiatrie- CHU de Yopougon Abidjan, Côte d'Ivoire.

*Med Trop* 2008 ; 68 : 545-548

**RÉSUMÉ •** Le paludisme grave est une des premières causes de morbidité et de mortalité chez l'enfant en Afrique sub-saharienne. L'anémie y est très souvent associée ; en effet, l'anémie sévère fait partie des 15 critères de gravité identifiés par l'OMS pour le diagnostic d'un paludisme compliqué. Et parmi les stratégies de prévention contre les formes graves, le traitement correcte des accès palustres simples est préconisé. Depuis 2000, il est recommandé de conduire ce traitement avec les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine, en vue de réduire les résistances du *Plasmodium* vis à vis de cette dernière molécule. A partir des bases étiopathogéniques de l'anémie de l'enfant en zone tropicale et des propriétés des différentes molécules constituant les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine, l'auteur démontre l'intérêt et l'apport de ces traitements dans la prévention des formes de paludisme compliqué, notamment la forme anémique.

**MOTS-CLÉS •** Paludisme – Anémie sévère – Prévention - Enfant .

.....  
**BENEFICIAL EFFECT OF USING ACT FOR TREATMENT OF UNCOMPLICATED FALCIPARUM MALARIA ON PREVENTION OF SEVERE MALARIAL ANEMIA IN CHILDREN**

**ABSTRACT •** Severe malaria is a major cause of child morbidity and mortality in Sub-Saharan Africa. A frequent major complication of malarial infection is anemia. The WHO lists severe anemia as one of the 15 criteria for diagnosis of complicated malaria. Proper treatment of uncomplicated falciparum malaria is included among the strategies for preventing severe forms of malaria. Since 2000 it has been recommended that treatment of uncomplicated falciparum malaria be conducted with artemisinin-based combination therapy (ACT) as a way of protecting against emergence of *Plasmodium* resistance to artemisinin. Based on the etiopathogenic factors involved in development of anemia in children living in tropical regions and on the features of the different compounds used in ACT, the author of this study demonstrates the beneficial effect of these treatments on prevention of complicated forms of malaria in general and of malarial anemia in particular.

**KEY WORDS •** Malaria – Severe anemia – Prevention - Child.

Le paludisme demeure de nos jours un problème de santé publique du fait de sa morbidité et de sa mortalité élevées. Parmi les quatre espèces plasmodiales responsables de cette infection chez l'Homme, *Plasmodium falciparum* est à lui seul la cause de 1 à 3 millions de morts par an (1). Cette situation est aggravée par l'apparition constante de résistances des parasites aux antipaludiques existants (2, 3).

En Afrique sub-saharienne, contrairement à d'autres régions du monde, la mortalité palustre concerne essentiellement les petits enfants à partir de l'âge de 6 mois; le paludisme tue chaque année, 1 million d'enfants africains de moins de 5 ans (1). Face à cette situation, différents axes de recherche sont suivis : le développement de la lutte anti-vectorielle par la mise à disposition d'insecticides intra-domiciliaires, l'élaboration de tests diagnostiques fiables et accessibles en milieu rural, le

développement de nouvelles molécules anti-parasitaires, et enfin la mise au point d'un vaccin contre le parasite.

Concernant le développement de nouvelles molécules, la découverte des dérivés de l'artémisinine et surtout des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT, Artemisinin-based combination therapy) sont venues révolutionner la prise en charge médicamenteuse du paludisme, car elles permettent de ralentir l'émergence des résistances (4, 5).

Quant à la prévention des formes graves du paludisme, l'OMS a depuis 1998 démarré l'initiative « Roll Back Malaria » avec pour objectifs, de faire reculer le paludisme par la réduction de la mortalité et de la morbidité (6). A cet effet, des stratégies de prise en charge du paludisme ont été élaborées et des critères de gravité du paludisme pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient ont été identifiés chez l'enfant. A ce jour, le paludisme grave de l'enfant est défini par 15 critères de l'OMS, dont les plus fréquents sont la forme neurologique associant des troubles de la conscience ou des convulsions et la forme anémique (6, 7).

• Courriel : koflaur@hotmail.com

Les formes graves exposent les enfants à un décès rapide ; un enfant meurt toutes les 30 secondes de paludisme, et l'anémie en est la principale cause chez le nourrisson et le petit enfant.

Dans 80 à 90% des cas, elle détermine la cause du décès (8, 9).

La transfusion constitue encore dans les pays en développement et particulièrement en Afrique tropicale, un véritable problème en raison des difficultés de réalisation de celle-ci dans un contexte d'urgence, ce qui alourdit le pronostic des anémies sévères.

Pour ces raisons, la prévention de l'anémie sévère est une priorité. Et celle de l'anémie sévère liée au paludisme étant la plus fréquente en milieu pédiatrique en zone de forte transmission, les mesures préventives du paludisme devraient certainement en réduire la mortalité. Dans notre environnement, plusieurs facteurs concourent à l'installation de cette anémie au cours du paludisme grave. La connaissance de ces mécanismes devrait aider à en réduire l'impact.

### MÉCANISMES DE L'ANÉMIE AU COURS DU PALUDISME

En Afrique le pic de mortalité de l'anémie sévère est situé à un plus jeune âge que celui du neuropaludisme (mortalité de l'anémie sévère entre 6 mois et 2 ans tandis que celui du neuropaludisme entre 2 et 3 ans en Afrique subsaharienne) (8, 9).

La physiopathologie de l'anémie sévère associée au paludisme est multifactorielle, impliquant en même temps une destruction des hématies et une réduction importante de l'érythropoïèse. Par ailleurs, cette anémie est favorisée par un état nutritionnel précaire lorsque survient le paludisme. En effet, les études en Afrique de l'ouest montrent que le type d'anémie observé n'est pas l'anémie normochrome normocytaire comme attendu dans les hémolyses, mais plutôt une anémie hypochrome microcytaire probablement en rapport avec une carence martiale ou témoignant d'une réduction de l'érythropoïèse (10). Néanmoins, une étude récente réalisée au Malawi concernant les anémies sévères de l'enfant ne retrouve pas de lien entre l'anémie et les carences en fer ou en folates (11). Ceci indique que des travaux de recherche doivent être entrepris dans d'autres zones d'endémie palustre en vue d'élucider le mécanisme de ces anémies, qui pourrait varier en fonction du niveau de transmission du paludisme, mais également en fonction de l'état nutritionnel et des habitudes alimentaires et culturelles des populations.

Les principaux mécanismes de la réduction des globules rouges au cours du paludisme sont les suivants :

- la destruction des globules rouges parasités au moment de la schizogonie.

Au début de la maladie la destruction érythrocytaire concerne uniquement les globules rouges parasités mais très rapidement, il y a une libération de radicaux libres et d'anti-oxydants qui entraînent également la destruction des hématies non parasitées.

- Le deuxième mécanisme de l'anémie au cours du paludisme grave résulte d'une érythrophagocytose associée à un hypersplénisme : A la phase aiguë du paludisme, il se produit une hyperactivation du système réticulo-endothélial qui conduit à la phagocytose des hématies parasitées et secondairement de celle des hématies non parasitées. Ce phénomène résulte d'une cytoadhérence entre les globules rouges parasités par le plasmodium et les cellules endothéliales des microvaisseaux (12). La rate augmente rapidement de taille au cours du paludisme. Elle est capable d'éliminer rapidement les globules rouges par la reconnaissance d'une substance galactosique présente sur la surface membranaire de celle-ci, mais surtout par le phénomène de dénoyautage qui se déroule dans les capillaires sinusoides de la rate et qui permet d'extraire le parasite des hématies parasitées lorsque leurs membranes perdent de leur flexibilité (13). L'hypersplénisme peut également entraîner une thrombopénie et une neutropénie. La fièvre bilieuse hémoglobinurique : est un des 15 critères de gravité de l'OMS. Elle résulte du relargage de l'hémoglobine après la destruction globale par l'infection plasmodiale, et entraîne une coloration « bière-brune » des urines. Mais dans certains cas l'hémolyse est vraiment massive et certains auteurs l'imputent à une réponse immunitaire anormale de l'organisme face aux sels de quinine (12). Ce sont des formes graves mais peu fréquentes pour lesquels d'autres facteurs déclenchants médicamenteux ont été incriminés : la méfloquine, l'halofantrine, et plus récemment artémether-luméfanantrine (14, 15).

- Un dysfonctionnement de l'érythropoïèse : Au cours du paludisme, on observe une augmentation du taux de cytokines de type TH1 qui a un effet sur le fonctionnement de la moelle osseuse. En effet, elle induit une hyperplasie cellulaire et une diminution de la production de réticulocytes qui sont très rapidement responsables d'anémie (16, 17).

- Les facteurs nutritionnels : la malnutrition constitue le lit de toute infection chez l'enfant notamment l'infection à *Plasmodium falciparum* par une baisse des défenses du sujet. Le mécanisme de ce dysfonctionnement érythropoïétique chez la femme enceinte lié à une carence en acide folique de même que celui de l'enfant lié à déficit en fer (16, 17), est remis en cause par des études récentes (11). Ceci témoigne du caractère complexe et multifactoriel de ces anémies sévères.

### ACTION DES ACT AU COURS DU PALUDISME

Les dérivés de l'artémisinine ont montré au travers de nombreux essais thérapeutiques leur supériorité par rapport aux antipaludiques usuels du point de vue de leur action schizonticide, et du point de vue de la rapidité de destruction du plasmodium (18, 19, 20). A ce jour, très peu de cas de résistance ont été observés avec cette molécule. Par ailleurs, son utilisation est facilitée par sa bonne tolérance et par le fait qu'elle soit non émétisante, tout ceci contribuant à une large utilisation de cette molécule.

De ce fait, elle est devenue la principale molécule du traitement du paludisme simple, idéalement en association car

la monothérapie est très longue (7 jours) et donc peu applicable. Et, dans le souci de ralentir le développement de résistance aux premières molécules antipaludiques, l'OMS a préconisé depuis 2000 l'utilisation de combinaisons thérapeutiques associant les dérivés de l'artémisinine à un autre antipaludique : amodiaquine, luméfantine, méfloquine, sulfadoxine-pyriméthamine (recommandations OMS).

Cette association permet des actions schizontocides différentes sur le plasmodium (21) :

- action des dérivés de l'artémisinine : ils agissent rapidement entraînant une réduction importante de la masse parasitaire et par conséquent une résolution thermique rapide, ils ont également une action sur les gamétocytes réduisant le risque de portage gamétocytaire et de façon plus discrète, ils réduisent plus discrètement le risque de la transmission de souches résistantes (22) ;

- action de l'autre molécule antipaludique : elle assure le relais de destruction parasitaire du fait de sa longue demi-vie comparativement à l'artémisinine qui a une action rapide mais une demi-vie courte. De sorte que dans cette combinaison thérapeutique, les parasites qui n'ont pas encore été détruits au 4<sup>ème</sup> jour de l'artémisinine, soient détruits sous l'action prolongée du second antipaludique.

#### **PRÉVENTION DE L'ANÉMIE SÉVÈRE DU PALUDISME GRAVE PAR LE TRAITEMENT DE L'ACCÈS SIMPLE PAR LES ACT.**

La prévention de l'anémie sévère de la femme enceinte par le traitement précoce de l'accès palustre simple et par le traitement préventif intermittent à base de Sulfadoxine/Pyriméthamine (TPI) est déjà validé et adopté dans certains pays dans le programme de lutte contre le paludisme (5, 23).

Concernant l'enfant, de plus en plus d'auteurs décrivent la réduction de la mortalité du paludisme liée à l'anémie par la prise en charge précoce et correcte des accès simples de l'enfant. Notamment une étude réalisée en Angola sur une cohorte de 137 enfants âgés de 6 à 59 mois qui ont été suivis pendant 28 jours après un traitement de paludisme simple avec de l'artésunate associée à l'amodiaquine d'une part et également avec l'association artémether/luméfantine. Après 28 jours de suivi, il a été observé une amélioration significative de l'anémie modérée qui prévalait chez les patients au moment du diagnostic de paludisme (24). Par ailleurs, des résultats superposables ont été observés avec d'autres traitements, notamment lors de l'utilisation de la méfloquine et de l'association SP-amodiaquine et atovaquone-proguanil (25, 26).

Certains auteurs en raison du taux de mortalité important du paludisme grave de l'enfant dans sa forme anémique et des risques majorés de la transfusion dans notre environnement ont préconisé des traitements préventifs intermittents chez l'enfant (27) ou une chimioprophylaxie dans les zones d'endémie et en ont même démontré le bénéfice par la réduction considérable du taux de mortalité de l'anémie palustre (28).

D'ores et déjà, l'utilisation des ACT dans le traitement précoce des accès palustres simples de l'enfant devrait réduire

le taux de mortalité des formes anémiques du paludisme, sans augmenter le risque de résistance du plasmodium comme le ferait la chimioprophylaxie. En effet, la persistance de Plasmodium dans le sang (même de façon indétectable au microscope), induite par la résistance du Plasmodium aux antipaludiques usuels, favoriserait les phénomènes de dysfonctionnement de la moelle osseuse qui sous-tendent les mécanismes de l'anémie sévère du paludisme (29).

Par ailleurs le mode d'action même des ACT contribue à lutter contre la survenue des formes graves du paludisme :

- d'abord leur rapidité d'action permet la destruction rapide du Plasmodium avant même une réplication du parasite dans les différents globules rouges (18, 19). De ce fait, ils évitent la constitution d'une masse importante d'hématies parasitées qui déclencherait les phénomènes de cytoadhérence responsables d'hémolyse d'une part et d'autre part de microthrombi au niveau de la circulation des différents organes entraînant ainsi les principaux signes de gravité que sont les troubles de la conscience, les convulsions et les insuffisances rénales ;

- d'autre part, le dysfonctionnement de la moelle osseuse associé à une réduction de l'érythropoïèse est corrélé à la densité parasitaire (10). Celui-ci pourrait être évité par la réduction massive du *Plasmodium falciparum* lors du traitement par les ACT. Et si ce traitement est précocement institué, les hématies non parasitées ne seront pas impliquées dans les phénomènes de cyto-adhérence ni ceux de phagocytose limitant ainsi la sévérité de l'anémie palustre ;

- enfin le traitement correct des différents accès palustres, qu'il s'agisse de combinaisons à base d'artémisinine ou non, constitue certainement une prévention de l'anémie sévère de l'enfant, liée au paludisme, par leur action rapide sur la fièvre qui a un impact très important dans le maintien de la santé et de l'état nutritionnel de l'enfant: premièrement par la résolution thermique rapide, et secondairement parce qu'il est démontré que le traitement du paludisme, par l'utilisation de molécules efficaces, notamment par les ACT entraîne une réduction significative du nombre d'épisodes palustres par la suite (24).

Sachant que chez l'enfant, les fièvres prolongées et les épisodes infectieux répétés sont responsables d'un «wasting syndrome» et d'une consommation excessive en fer qui aggrave l'état nutritionnel précaire qui affecte déjà plus de 30% des enfants en Afrique sub-saharienne (8) ces traitements antipaludiques efficaces permettront d'améliorer l'état nutritionnel des enfants et leur permettra un meilleur potentiel de défense face aux différentes agressions parasitaires et bactériennes auxquelles ils sont exposés.

Ainsi, dans les pays du tiers monde où les pathologies infectieuses et les carences nutritionnelles s'intriquent pour favoriser les formes graves du paludisme, et pour lesquelles une prise en charge intégrée de l'enfant (PECIME) est préconisée (30), l'utilisation des ACT dans l'accès palustre simple, arrive comme un élément de prévention «intégré», car la réduction rapide et massive de la densité parasitaire prévient la survenue d'anémie sévère tandis que la diminution du nombre d'épisodes

fébriles par enfant (dont chacun précipite d'avantage la malnutrition) prévient l'installation d'une malnutrition, toutes deux constituant le lit de toutes les pathologies infectieuses de l'enfant en Afrique subsaharienne.

### CONCLUSION

Il convient de diagnostiquer et de traiter efficacement tous les accès palustres en raison des conséquences désastreuses de cette affection. Concernant le traitement, l'efficacité des ACT permet de répondre à cet objectif. Cette association moléculaire est de plus en plus connue et utilisée au sein des populations exposées au paludisme. Ainsi, par leur utilisation rationnelle et sans avoir à déployer de nouvelles stratégies d'information, de formation et de communication pour le changement de comportement des populations, les ACT pourraient participer à la prévention des formes graves du paludisme et éviter un désastre sanitaire par la réduction significative des anémies sévères de l'enfant en milieu tropical.

En Côte d'Ivoire, l'espoir réside dans la volonté politique sanitaire actuelle, qui œuvre de plus en plus pour l'utilisation des ACT. Actuellement, seuls les ACT sont remboursés par la mutuelle pour le traitement des accès palustres, ce qui change de façon sensible les habitudes de prescription des personnels de santé. De plus, depuis janvier 2008, le retrait des monothérapies inefficaces est officiel et effectif suite à un décret. Tout ceci favorise de façon certaine la prescription et l'utilisation des ACT.

### RÉFÉRENCES

- World Health Organization. The Africa Malaria Report 2003. <http://www.who.int/amd2003/amr2003.htm>
- Maritoux J, Le Bras J, Topuz B. La lutte contre le paludisme en Afrique tropicale depuis l'émergence de la chloroquino-résistance. *Med Hyg* 1992 ; 50 : 2697-704.
- Le Bras J, Musset L, Clain J. Les résistances aux médicaments antipaludiques. *Med Mal Infect* 2006 ; 36 : 401-5.
- Nwaka S. Prospective antimalarial drug discovery and development. Medicines for Malaria Venture (MMV). Contribution to the TDR Scientific Working Group on Malaria Geneva mars 2003. *REH* 1996 ; 71 : 7-22.
- World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. WHO/HTM/MAL/2006.1108
- World Health Organisation (1998). Comité d'expert sur le paludisme. Vingtième rapport. <http://mosquito.WHO.int/docs/erc20fr.htm>
- World Health Organisation The African summit on Roll Back Malaria. Abuja, Nigeria 25th April 2000. WHO/cds/RMB/2000.17
- Adonis-Koffy L, N'do B, Timité-Konan AM. Les aspects cliniques et biologiques du paludisme grave de l'enfant en milieu hospitalier tropical à Abidjan (Côte d'Ivoire) *Arch Pediatr* 2004 ; 11 : 53-4.
- Folquet AM, Traoré M, Dainguy E, Ahopkonou E, Houéno A, Kouamé KJ. Paludisme grave chez les enfants au CHR de San Pedro, formes cliniques et prise en charge. *Afrique Biomédicale* 2005 ; 10.
- Casals-Pascual C, Roberts DJ. Severe malarial anaemia. *Curr Mol Med* 2006 ; 6 : 155-68.
- Calis JC, Phiri KS, Faragher EB, Brabin BJ, Bates I, Cuevas LE *et al*. Severe anemia in Malawian children. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 888-99.
- Sherman IW, Valdez E. In vitro cytoadherence of Plasmodium-infected erythrocytes to melanoma cells factors affecting adhesion. *Parasitology* 1989 ; 98 : 159-69 .
- Facer AC, Crane GG. Hyperreactive malarious splenomegaly. *Lancet* 1991 ; 338 : 115-6.
- Bruneel F, Gachot B, Wolff M, Régnier B, Danis M, Vachon F *et al*. Resurgence of blackwater fever in long-term European expatriates in Africa: report of 21 cases and review. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 1133-40.
- Mérat S, Lambert E, Vincenti-Rouquette I, Gidenne S, Rousseau JM, Brinquin L. Case report: combination artemether-lumefantrine and haemolytic anaemia following a malarial attack. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003 ; 97 : 433-4.
- Roberts DJ, Casals-Pascual C, Weatherall DJ. The clinical and pathophysiological features of malarial anaemia. *Curr Top Microbiol Immunol* 2005 ; 295 : 137-67.
- Menendez C, Fleming AF, Alonso PL. Malaria-related anaemia. *Parasitol Today* 2000 ; 16 : 469-476.
- The rational use of qinghaosu and its derivatives. A conference convened by the International Laveran Association, Annecy, France, 19-22 April 1998. *Med Trop* 1998 ; 58 Suppl : 104p
- Adjuik M, Agnamey P, Babiker A, Borrmann S, Brasseur P, Cisse M *et al*. Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in African children; a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1365-72.
- Kayentao K, Kodio M, Newman RD, Maiga H, Doumtabe D, Onoiba A *et al*. Comparaison of intermittent treatment with chemoprophylaxis for prevention of malaria during pregnancy in Mali. *J Infect Dis* 2005 ; 119 : 109-16.
- World Health Organization. Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques. Rapport d'une consultation technique de l'OMS, 2001. Genève : WHO/CDS/RBM/2001.35
- Bousema JT, Schneider P, Gouagna LC, Drakeley CJ, Tostmann A, Houben R, Githure JJ, Ord R, Sutherland CJ, Omar SA, Sauerwein RW. Moderate effect of artemisinin-based combination therapy on transmission of *Plasmodium falciparum*. *J Infect Dis* 2006 ; 193 : 1151-9. Epub 2006 Mar 15.
- Meremikwu MM, Omari AA, Garner P. Chemoprophylaxis and intermittent treatment for preventing malaria in children Cochrane Database. *Syst Rev* 2005 ; 4 : CD003756.
- Guthmann JP, Cohuet S, Rigutto C, Fortes F, Saraiva N, Kiguli J *et al*. High efficacy of two artemisinin-based combinations (artesunate + amodiaquine and artemether + lumefantrine) in Caala, Central Angola. *Am J Trop Med Hyg* 2006 ; 75 : 143-5.
- Zongo I, Dorsey G, Rouamba N, Dokomajilar C, Séré Y, Rosenthal PJ, Ouédraogo JB. Randomized comparison of amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine, artemether-lumefantrine, and dihydroartemisinin-piperazine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Burkina Faso. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 : 1453-61. Epub 2007 Oct 22.
- Borrmann S, Faucher JF, Bagaphou T, Missinou MA, Binder RK, Pabisch S *et al*. Atovaquone and proguanil versus amodiaquine for the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in African infants and young children. *PG. Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : 1441-7. Epub 2003 Oct 29.
- Ntab B, Cissé B, Boulanger D, Sokhna C, Targett G, Lines J *et al*. Impact of intermittent preventive anti-malarial treatment on the growth and nutritional status of preschool children in rural senegal (west Africa). *Am J Trop Med Hyg* 2007 ; 77 : 411-7.
- Geerlings PD, Brabin BJ, Eggelte TA. Analysis of the effects of malaria chemoprophylaxis in children on hematological responses, morbidity and mortality. *Bull World Health Organ* 2003 ; 81 : 205-16.
- Helleberg M, Goka BQ, Akanmori BD, Obeng-Adjei G, Rodrigues O, Kurtzhals JA. Bone marrow suppression and severe anaemia associated with persistent *Plasmodium falciparum* infection in African children with microscopically undetectable parasitaemia. *Malar J* 2005 ; 4 : 56.
- Mason E. WHO's strategy on Integrated Management of Childhood Illness. *Bull World Health Organ* 2006 ; 84 : 595-6.