

AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES CONTRE LE PALUDISME EN 2003

M. DANIS

Med Trop 2003; **63**: 267-270

RESUME • Le traitement d'un accès non compliqué de paludisme à *Plasmodium falciparum* est en zone tropicale, une préoccupation prioritaire. Les chimiorésistances de ce plasmodium à divers antipaludiques imposent de trouver de nouvelles solutions. Une revue des avancées thérapeutiques réalisées ou en cours dans les cinq dernières années est proposée. Les bithérapies associant deux antipaludiques bien connus ou nouveaux sont prometteuses, en particulier, celles comprenant un dérivé de l'artémisinine. Les recherches de nouveaux antipaludiques agissant par un mécanisme original sont ensuite passées en revue : ferroquine, trioxanes, inhibiteur de la phosphatidylcholine, fluoroquinolones ou fosfidomycine.

MOTS-CLES • Paludisme à *Plasmodium falciparum*, bithérapies, nouveaux antipaludiques.

ADVANCES IN MALARIA THERAPY IN 2003

ABSTRACT • In tropical areas treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria episodes is a priority concern. New treatments must be found because of the ability of the plasmodium to develop resistance to antimalarial agents. This article presents an overview of therapeutic breakthroughs made over the last five years. A promising area involves combination therapies using two known or new antimalarial agents especially artemisinin. Research on antimalarial drugs acting by novel mechanisms such as ferroquine, trioxanes, phosphatidyl choline inhibitor, fluoroquinolones and fosfidomycine is also reviewed.

KEY WORDS • *Plasmodium falciparum* malaria – Combination therapies – New antimalarial agents.

La recherche de nouveaux traitements antipaludiques est une nécessité pour faire face au désastre persistant que constitue l'endémie palustre dans le monde, en Afrique notamment (1, 4). La gamme des médicaments antipaludiques classiques disponibles est en effet étroite : il n'existe schématiquement que 4 classes de composés ayant des modes d'action sans doute différents (amino-4-quinoléines, aminoalcools, dérivés de l'artémisinine, antifoliniques et apparentés). Les chimiorésistances de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine, observées dès les années 1960, puis à l'association sulfadoxine-pyriméthamine (SP) à partir des années 1980, se sont étendues à la quasi-totalité de la zone d'endémie à la fin des années 1990. Bien que la quinine naturelle, après plusieurs siècles d'utilisation, soit encore efficace sur *P. falciparum* partout dans le monde, sauf partiellement en Asie du Sud-Est et Amérique du Sud où existent des diminutions de sensibilité et que les dérivés de l'artémisinine utilisés depuis quinze ans en Asie, plus récemment en Afrique n'aient pas encore généré de résistance ayant une traduction clinique, cette extension mondiale des chimiorésistances lais-

sent présager un désastre (2).

Les avancées thérapeutiques dans la prise en charge des accès non compliqués à *P. falciparum* des dernières années sont le résultat de deux démarches complémentaires. La première vise des résultats à court ou moyen terme et a pour objectif d'identifier des associations rationnelles de molécules connues, anciennes parfois (3), d'activité synergique ou additive comprenant le plus souvent un dérivé des artémisines. On recherche la meilleure combinaison de 2 molécules ayant un mode d'action différent pour limiter la sélection des chimiorésistances, une pharmacocinétique coordonnée ou complémentaire, rapidement efficace, bien tolérée, administrable en cure brève et bon marché. Le rationnel de ces diverses caractéristiques n'est pas toujours parfaitement établi et les exigences parfois contradictoires (5, 6, 7). La deuxième démarche de recherche plus classique, plus lentement productive, vise à découvrir de nouvelles cibles spécifiques du parasite et les inhibiteurs correspondants.

NOUVEAUX ANTIPALUDIQUES ASSOCIÉS, EN PHASE 2, 3 OU 4 (COMBINAISON FIXE EN UN SEUL COMPRIME)

Les nouveaux antipaludiques qui ont fait l'objet de développements récents sont tous associés, en bithérapie au moins et se démarquent de la plus ancienne de ces associations, sulfadoxine+pyriméthamine qui, bien que facile à

• Travail du Département des maladies infectieuses parasitaires et tropicales et de l'Unité INSERM 511 (M.D., Professeur des Universités-Praticien Hospitalier en Parasitologie), CHU Pitié-Salpêtrière, Université Paris 6.

• Correspondance : M. DANIS, CHU Pitié-Salpêtrière, Université Paris 6, 91 bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France • E-mail : martin.danis@psl.ap-hop-paris.fr •

administrer (1 prise), bien tolérée, peu onéreuse, s'est avérée d'activité un peu lente et surtout capable de sélectionner rapidement des mutants résistants (en moins de 5 ans).

L'atovaquone-proguanil

L'atovaquone-proguanil (A-P), maintenant bien connu, associe dans un seul comprimé un antipaludique (A) agissant sur le cytochrome bc1, très en amont sur une chaîne métabolique du parasite conduisant à l'acide folinique, dont l'autre molécule (P) bloque la synthèse. Chacun d'entre eux utilisé isolément sélectionne très rapidement des souches résistantes, alors que leur association est synergique : le proguanil amplifie directement l'activité de l'atovaquone au niveau du cytochrome bc1, sans avoir de rôle antipaludique propre. La combinaison garde une bonne efficacité, même sur des souches résistantes au cycloguanil. Dans les nombreuses études réalisées en zone tropicale depuis 1996 pour le traitement curatif d'accès à *P. falciparum* non compliqués l'association 1000 mg d'atovaquone + 400 mg de proguanil une fois/j pendant 3 jours (disponible sous le nom de Malarone®, comprimés A : 250mg + P : 100mg) s'est montrée aussi efficace ou plus efficace que le comparateur (8). Après 3 ans environ d'utilisation de rares échecs documentés de traitement curatif ont été signalés, avec identification de mutations de résistance (4 ou 5 cas en 2000-2002). Chez l'enfant (comprimés A : 62,5mg + P : 25mg), l'ajustement des doses et la tolérance sont encore à l'étude pour le traitement curatif. En chimioprophylaxie, la combinaison AP a été proposée après plusieurs études en zone tropicale chez l'enfant et 2 chez des voyageurs européens (9, 10), où elle était comparée à l'association chloroquine + proguanil (adultes et enfants) ou à la méfloquine. La tolérance de l'AP a été meilleure que celle des deux comparateurs et l'arrêt au 7^e jour après le retour a été partiellement validé, confirmant les travaux expérimentaux affirmant son activité sur la forme hépatique primaire du parasite. Malheureusement l'AP est commercialisé à un prix élevé.

L'artéméther-luméfantine (A-L)

Cette deuxième combinaison fixe dont l'étude est bien avancée associe deux molécules originales : l'artéméther (A), un dérivé de l'artémisinine, et la luméfantine (L), auparavant nommée benflumétol, un amino-alcool apparentée à l'halofantrine (Coartem®, Riamet®). Ces deux molécules interfèrent avec l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite dans sa vacuole nutritive, mais à des niveaux différents, inhibition de la formation de l'hémozoïne pour l'artéméther, alkylation, libération de radicaux libres pour la luméfantine. Elles se différencient aussi par leur efficacité sur la disparition des parasites (rapide pour l'artéméther, plus lente pour la luméfantine) et par leur pharmacocinétique (demi-vie courte pour l'artéméther, plus longue pour la luméfantine). Les études réalisées en zone tropicale depuis 1997 avec A-L dans le traitement curatif des accès simples à *P. falciparum* chez l'adulte, utilisant 4 comprimés (A : 20 mg, L : 120 mg) administrés 2 fois par jour pendant 2 ou 3 jours ont montré des taux de guérison de 87 à 97 %, équivalents à ceux des

comparateurs, inférieurs initialement en Thaïlande à l'association artésunate-méfloquine (11). Dans notre étude européenne chez des voyageurs non immuns (12) où AL en 4 prises en 2 jours était comparé en double insu à l'halofantrine, le taux de guérison à J28 a été de 82 %. D'autres études, en 6 prises en 3 jours, augmentent le taux de guérison jusqu'à 97% (13). La tolérance clinique de cette combinaison est bonne : aucun trouble neurologique imputable à l'artéméther oral, contrairement aux observations expérimentales animales en injections huileuses, ni cardiaque imputable à la luméfantine : rares allongements modérés de l'espace QTc à l'électrocardiogramme, sans comparaison avec ceux dus à l'halofantrine.

Autres associations fixes en développement

La combinaison chlorproguanil + dapsone (Lapdap™), deux composés à demi-vie courte, peu onéreux, qui est en cours d'étude par rapport à SP (18,19), ne détermine dans l'année qui suit la première administration pas plus de nouveaux accès qu'après SP. Cependant des anémies sont signalées plus souvent dans le groupe Lapdap™. Une triple association, a priori plus intéressante, Lapdap + artésunate (Lapdap Plus™) est à l'étude.

Une combinaison réunissant la dihydroartémisinine, métabolite actif de tous les dérivés de l'artémisinine, à la pipéraquline, une amino-4-quinoléine doublée (deux structures chloroquine liées en une seule molécule) utilisée en Chine (Artekin™), est testée en Asie (5, 21) ; enfin l'OMS soutient le développement par un industriel de Corée du Sud d'une association artésunate + pyronaridine, composé de la classe des acridines, découvert en Chine dans les années 1970 (5).

Associations libres (2 sortes de comprimés)

La rapidité d'action des dérivés de l'artémisinine, une activité sur l'inhibition d'apparition des gamétocytes, donc un impact sur la transmission, et l'absence à ce jour de chimiorésistance de *P. falciparum* identifiée en clinique, suscitent un grand intérêt. De nombreuses combinaisons comprenant une artémisinine en administration orale dans l'accès simple sont à l'étude :

- artésunate + méfloquine (a-m) est utilisé avec succès en Thaïlande depuis plus de 5 ans en traitement de 3 jours -a : 4mg/kg/j + m : 25mg/kg x 1j- (14) et semble s'accompagner d'une diminution de l'incidence du paludisme à *P. falciparum* et d'une restauration de la sensibilité des souches à la méfloquine (Artequin™) ; une triple association atovaquone-proguanil-artésunate vient d'être testé en Thaïlande encore (22) avec une efficacité qui dépasse la précédente, mais à un prix prohibitif ;

- artésunate + amodiaquine a fait l'objet d'une étude multicentrique (Sénégal, Kenya, Gabon) où le comparateur est l'amodiaquine seule (15) : la bithérapie s'avère supérieure à la monothérapie au Kenya et au Gabon à J28 chez les enfants de 6 mois à 10 ans, elle est équivalente au Sénégal où les chimiorésistances à la chloroquine sont moins importantes ;

- artésunate + SP a fait l'objet d'études en Afrique de l'Ouest, avec 1 ou 3 jours d'artésunate, comparé à SP seul : l'efficacité est comparable, seul le portage de gamétocytes est plus faible sous artésunate (16);

-des associations considérées comme devant être utilisées transitoirement, en attendant la mise à disposition à des prix acceptables des combinaisons comprenant une artémisinine, ont été testées en Afrique Centrale et de l'Est, là où les chimiorésistances sont préoccupantes. C'est le cas de l'association SP + amodiaquine au Cameroun qui réduit le taux de rechutes tardives (17, 20).

Les experts de l'OMS conseillent de changer le médicament de traitement de première intention des accès à *P. falciparum* (qui reste la chloroquine dans la majorité des pays d'Afrique) lorsque les échecs thérapeutiques, mesurés selon un protocole précis, atteignent ou dépassent 25 %. Une association thérapeutique est recommandée et beaucoup de pays d'Afrique ont choisi (Kenya, Malawi, Tanzanie, Burundi,...) ou vont choisir la SP, pour des raisons économiques et de facilité de prescription. L'exemple de l'Asie du Sud-Est où ce changement a eu lieu dans les années 1970 n'est pas encourageant. Pourtant des associations artésunate+SP (Arsudar™) ou artésunate + amodiaquine (Arsucam™) devraient bientôt être disponibles en présentation combinée sous un «blister» permettant de limiter les risques d'erreur pour un traitement facile.

NOUVELLES THERAPEUTIQUES ANTIPALUDIQUES : PERSPECTIVES (EN PHASE PRÉ CLINIQUE OU 1-2)

Une molécule appartenant à la famille de la primaquine (amino-8-quinoléine), la tafénoquine (Etaquine™), active sur la phase hépatique des Plasmodium, mais aussi sur la phase sanguine, est en développement. Sa demi vie longue permet d'assurer une prévention causale du paludisme en prise unique hebdomadaire (23). Malheureusement elle détermine des anémies chez les sujets déficitaires en G6PD.

Le couplage d'une molécule de chloroquine à une molécule de ferrocène (fer organique), appelé ferroquine, par une équipe lilloise (24, 25) a permis d'obtenir la récupération *in vitro* d'une activité importante sur des souches de *P. falciparum* chloroquinorésistantes. La ferroquine n'est pas expulsée de la vacuole nutritive des parasites résistants. Des tests chez la souris sur *P. yoeli* confirment l'efficacité.

Des équipes françaises de chimie pharmaceutique synthétisent des trioxanes ou peroxydes aussi actifs que les artémisinines (26), ou tentent d'allonger la demi-vie des artémisinines en composant des trioxanes fluorés (27). D'autres couplent un trioxane à une molécule de chloroquine (trioxaquine) (28), pour profiter de la concentration intra parasitaire et de la pharmacocinétique de la chloroquine.

Une approche complètement originale a été mise en œuvre par une équipe du CNRS (29). Le plasmodium dans sa phase schizogonique synthétise intensément des membranes phospholipidiques en utilisant la phosphatidylcholine. Des bis-ammoniums quaternaires bloquent la synthèse de la phosphatidylcholine. A partir du «G25» premier composé

identifié, des dérivés actifs *in vitro* chez les rongeurs et chez le singe, présentant une forte concentration intra parasitaire ont été testés. La mise au point de produits actifs per os et peu toxiques semblent accessibles.

Une autre cible potentielle pour un antipaludique est l'apicoplaste, organite intracellulaire jouant un rôle clef chez les plasmodium. Plusieurs antibiotiques pourraient être actifs sur cette cible. Les quinolones et fluoroquinolones bloquent des topoisomérases spécifiques et certaines se sont révélées actives *in vitro* en 96 heures sur la phase hépatique et sanguine de *P. falciparum* (30). Malheureusement les plus prometteuses ne sont pas les mieux tolérées chez l'homme. La fosmidomycine, inhibiteur de la synthèse des isoprénoides, bloque une enzyme clé (la 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphat e réducto-isomérase ou DOXP) du métabolisme du parasite. Mais 4 ou 5 jours de traitement sont nécessaires pour guérir 88 à 89 % des patients dans une étude préliminaire (31). Il est souhaitable d'identifier une association synergique, avec la clindamycine par exemple.

CONCLUSION

La recherche d'antipaludiques associés, retardant les chimiorésistances ou de nouvelles molécules est plus prometteuse ces 5 dernières années : la stratégie qui découle de ces acquisitions est bien différente selon que l'on s'adresse aux pays d'endémie ou aux autres. A court terme dans les pays en développement la négociation du prix de ces associations et la formation des agents de santé à leur bonne utilisation est l'un des enjeux majeurs, dont l'initiative de l'OMS «Faire reculer le paludisme» doit se préoccuper en priorité. Le soutien des organisations internationales aux chercheurs et aux industriels du médicament est également indispensable pour que la recherche fondamentale se poursuive.

REFERENCES

- 1 - SNOW RW, CRAIG M, DEICHMANN U, MARSH K - Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. *Bull World Health Org* 1999 ; **77** : 624-640.
- 2 - WHITE NJ, NOSTEN F, LOOAREESUWAN S *et Coll* - Averting a malaria disaster. *Lancet* 1999 ; **353** : 1965-1967.
- 3 - OLLIARO PL, NEVILL C, LE BRAS J *et Coll* - Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria. *Lancet* 1996 ; **348** : 1196-1201.
- 4 - RIDLEY RG - Medical needs, scientific opportunity and the drive for antimalarial drugs. *Nature* 2002 ; **415** : 686-693.
- 5 - ANONYME - Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques. Rapport d'une consultation technique de l'OMS. 4-5 avril 2001. WHO/CDS/2001.35. 40 pages.
- 6 - DANIS M, BRICAIRE F - The new drug combinations: their place in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Fundamental Clin Pharm* 2003 ; **17** : 155-160.
- 7 - WHITE NJ - Why is it antimalarial drug treatments do not always work ? *Ann Trop Med Parasitol* 1998 ; **92** : 449-458.
- 8 - BOUCHAUD O, MONLUN E, MUANZA K *et Coll* - Atovaquone plus proguanil versus halofantrine for the treatment of imported acute uncom-

- plicated *Plasmodium falciparum* malaria in non-immune adults : a randomized comparative trial. *Am J Trop Med Hyg* 2000 ; **63** : 274-279.
- 9 - 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. *Lancet* 2000 ; **356** : 1888-1894.
 - 10 - OVERBOSCH D, SCHILTHUIS H, BIENZLE U *et Coll* - Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in non-immune travellers : results from a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2001 ; **33** : 1015-1021.
 - 11 - VAN VUGT M, BROCKMAN A, GEMPERLI B *et Coll* - Randomized comparison of artemether-benflumetol and artesunate-mefloquine in treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chem* 1998 ; **42** : 135-139.
 - 12 - VAN AGTMAEL M, BOUCHAUD O, MALVY D *et Coll* - CGP 56697 Study Group. The comparative efficacy and tolerability of CGP 56697 (artemether + lumefantrine) versus halofantrine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in travellers returning from the Tropics to The Netherlands and France. *Int J Antimicrob Agents* 1999 ; **12** : 159-169.
 - 13 - VAN VUGT M, LOOREESUWAN S, WILAIRATANA P *et Coll* - Artemether-lumefantrine for the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; **94** : 545-548.
 - 14 - BROCKMAN A, PRICE RN, VAN VUGT M *et Coll* - *Plasmodium falciparum* antimalarial drug susceptibility on the north-western border of Thailand during five years of extensive use of artesunate-mefloquine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; **94** : 537-544.
 - 15 - ADJUIK M, AGNAMEY P, BABIKER A *et Coll* - Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in African children : a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002 ; **359** : 1365-1372.
 - 16 - VON SEIDLEIN L, MILLIGAN P, PINDER M *et Coll* - Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulfadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2000 ; **355** : 352-357.
 - 17 - BASCO LK, SAME EKOBO A, FOUMANE NGANE V *et Coll* - The therapeutic efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine and the sulfadoxine-pyrimethamine-amodiaquine combination against uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in young children in Cameroun. *Bull World Health Org* 2002 ; **80** : 538-545.
 - 18 - MUTABINGWA T, NZILA A, MBERU E *et Coll* - Chlorproguanil-dapsone for treatment of drug-resistant falciparum malaria in Tanzania. *Lancet* 2001 ; **358** : 1218-1223.
 - 19 - SULO J, CHIMPENI P, HATCHER J *et Coll* - Chlorproguanil-dapsone versus sulfadoxine-pyrimethamine for sequential episodes of uncomplicated falciparum malaria in Kenya and Malawi : a randomised clinical trial. *Lancet* 2002 ; **360** : 1136-1143.
 - 20 - DORSEY G, NJAMA D, KAMYA MR *et Coll* - Sulfadoxine/pyrimethamine alone or with amodiaquine or artesunate for treatment of uncomplicated malaria: a longitudinal randomised trial. *Lancet* 2002 ; **360** : 2031-2038.
 - 21 - DENIS MB, DAVIS TME, HEWITT S *et Coll* - Efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperaquine (Artekin) in Cambodian children and adults with uncomplicated falciparum malaria. *Clin Infect Dis* 2002 ; **35** : 1469-1476.
 - 22 - VAN VUGT M, LEONARDI E, PHAIPUN L *et Coll* - Treatment of uncomplicated multidrug-resistant falciparum malaria with artesunate-atovaquone-proguanil. *Clin Infect Dis* 2002 ; **35** : 1498-1504.
 - 23 - HALE BH, OWUSU-AGYEI S, FRYAUFF DJ *et Coll* - A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of tafenoquine for weekly prophylaxis against *Plasmodium falciparum*. *Clin Infect Dis* 2003 ; **36** : 541-549.
 - 24 - BIOT C, DELHAES L, N'DIAYE CM *et Coll* - Synthesis and antimalarial activity *in vitro* of potential metabolites of ferrochloroquine and related compounds. *Biorg Med Chem* 1999 ; **7** : 2843-2847.
 - 25 - PRADINES B, TALL A, ROGIER C *et Coll* - *In vitro* activities of ferrochloroquine against 55 Senegalese isolates of *Plasmodium falciparum* in comparison with those of standard antimalarial drugs. *Trop Med Int Health* 2002 ; **7** : 265-270.
 - 26 - COINTEAUX L, BERRIEN JF, PEYROU V *et Coll* - Synthesis and antimalarial activity of 2-methoxyprop-2-yl peroxydes derivatives. *Biorg Med Chem Lett* 2003 ; **13** : 75-77.
 - 27 - BINH PD, CONG LE D, NHU TV *et Coll* - Nga TT. The effect of 10 alpha-trifluoromethylhydroartemisinin on *Plasmodium berghei* infection and its toxicity in experimental animals. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002 ; **96** : 677-683.
 - 28 - ROBERT A, DECHY-CABARET O, CAZELLES J, MEUNIER B - From mechanistic studies on artemisinin derivatives to new modular antimalarial drugs. *Acc Chem Res* 2002 ; **35** : 167-174.
 - 29 - WENGELNIK K, VIDAL V, ANCELIN ML *et Coll* - A class of potent antimalarials and their specific accumulation in infected erythrocytes. *Science* 2002 ; **295** : 1311-1314.
 - 30 - MAHMOUDI N, CICERON L, FRANETICH JF *et Coll* - *In vitro* activity of 25 quinolones and fluoroquinolones against liver and blood stage *Plasmodium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; **47** : (sous presse).
 - 31 - MISSINOU MA, BORRMANN S, SCHINDLER A *et Coll* - Fosmidomycin for malaria. *Lancet* 2002 ; **360** : 1941-1942.