

QUELLES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES POUR LE TRAITEMENT DU PALUDISME NON COMPLIQUÉ À *P. FALCIPARUM* EN AFRIQUE ?

P. BRASSEUR

• Institut de Recherche pour le Développement Unité de Paludologie Afro-Tropicale (UR077), BP 1386, Dakar, Sénégal.
• Courriel : brasseur@ird.sn •

Med Trop 2004 ; 64 : 437-438

Devant la progression de la résistance à la chloroquine dans les différents pays d'Afrique subsaharienne, que peut-on proposer pour le traitement du paludisme non compliqué ? Très peu d'antimalariques ont été développés depuis 25 ans. Sur près de 1393 nouvelles molécules enregistrées entre 1975 et 1999, seulement 4 concernaient des antimalariques (1). Il n'existe pas actuellement de nouvelles molécules qui puissent être introduites rapidement sur le marché malgré les espoirs que suscitent en particulier les études sur les trioxaquinones, les férocènes-chloroquinones, ou les inhibiteurs du métabolisme des phospholipides. On ne peut utiliser que ce qui est disponible en essayant de le préserver le plus longtemps possible de la résistance. Dans ce contexte et à l'exemple des pays du Sud-Est asiatique, les associations d'antimalariques ont été proposées en Afrique pour retarder l'apparition des résistances.

Un certain nombre d'études ont été effectuées pour déterminer quelles associations étaient les plus efficaces, les mieux tolérées et d'un prix accessible pour les populations des pays africains. L'association de chloroquine et de sulfadoxine-pyriméthamine (S/P) ne s'est pas montrée plus efficace que la S/P utilisée seule (2). Les associations de l'amodiaquine avec la S/P en revanche ont montré une action synergique des deux molécules (3) et ont conduit plusieurs pays : le Rwanda et plus récemment le Sénégal à la recommander comme traitement de première intention (pour le Sénégal : Association AQ+ SP en attendant un combinaison disponible d'Artesunate + AQ). Le chlorproguanil associé au dapson (Lap D ap?) a donné

d'excellents résultats au cours des études en Afrique, mais en sera-t-il encore de même après une utilisation intensive ? L'atovaquone associé au proguanil s'est révélé aussi très efficace mais la persistance de faibles taux d'atovaquone pendant plusieurs semaines après un traitement risque de faire apparaître des résistances dans des régions de forte endémie. Des cas de résistance sont déjà rapportés (4). D'autre part, son prix trop élevé reste hors de portée pour la plupart des populations africaines.

Ce sont les associations avec les dérivés de l'artémisinine qui suscitent le plus d'intérêt. Certaines d'entre elles sont déjà sur le marché comme l'artémether/luméfantirine (Riamet®, Coatem®) mais à des prix encore élevés. L'association artesunate/méfloquine déjà utilisée depuis plusieurs années dans les pays du Sud-Est asiatique est très efficace, mais l'élimination lente de la méfloquine contre indique son emploi dans les régions hyperendémiques du continent africain. D'autres associations ont été étudiées en Afrique : artesunate/chloroquine (5), artesunate/amodiaquine (6), artesunate/S/P (7). L'utilisation de telles associations implique une sensibilité suffisante de la molécule associée à l'artesunate pour ne pas se retrouver dans les conditions d'une monothérapie. C'est pourquoi l'association avec la chloroquine n'a probablement pas sa place dans de nombreux pays d'Afrique. Il faut éviter que le composant associé continue à être utilisé en monothérapie par la population ce qui risque de faire apparaître une résistance compromettant l'usage de la combinaison. Ceci ne concerne pas les combinaisons des dérivés de l'artémisinine

avec des molécules qui ne sont pas disponibles seules, telles que la luméfantirine ou la piperaquine par exemple. Il faut aussi s'assurer d'un contrôle de qualité des dérivés de l'artémisinine dont on voit circuler de plus en plus de contrefaçons de mauvaise qualité. Une enquête sur les boîtes d'artesunate circulant au Viêt-nam, Cambodge, Thaïlande et Myanmar a montré que 38% d'entre elles ne contenaient aucun principe actif (8).

La mise en place de telles associations à dose fixe sous forme de blister va simplifier la prise des traitements, mais une co-formulation en un seul comprimé ou une seule capsule serait encore plus facile. L'utilisation des associations à domicile est plus difficile à réaliser et nécessite une distribution et une surveillance au niveau des postes de santé. Leur coût bien que plus élevé que celui de la chloroquine doit tenir compte aussi des échecs thérapeutiques de celle-ci qu'il faut retraiter par la quinine. Dans certaines régions d'Afrique les échecs à la chloroquine surviennent dans près de la moitié des cas. Le coût des associations avec l'artesunate reste inférieur à celui d'un traitement par la quinine, même sans tenir compte des échecs dus aux traitements incomplets par la quinine.

Il faut prendre en compte que dans la plupart des cas, le diagnostic de paludisme est porté sur le seul critère clinique de la fièvre et que dans près de 50 à 60% des cas la goutte épaisse se révèle négative. La sagesse voudrait que le contrôle d'une fièvre palustre soit confirmé par la mise en évidence du parasite. Pour cela il faudrait disposer dans tous les postes de santé d'un microscope et d'un agent entraîné au diagnostic. Ceci reste encore loin de la

réalité du terrain en Afrique. La mise à disposition de bandelettes pour le diagnostic rapide à des prix accessibles serait certainement une solution envisageable. Pour le moment leur prix reste encore trop élevé pour une large diffusion.

L'utilisation de traitements intermittents en masse chez les enfants en saison de transmission active par l'artesunate/S/P ne montre pas de bénéfice par rapport à ceux qui sont

non traités (9). Ces traitements intermittents par des associations avec les dérivés de l'artémisinine ne reviennent ils pas à faire de la chimioprophylaxie de masse des populations avec un risque de voir se développer des résistances ? On ne peut pas préjuger des effets à terme de tels traitements.

L'avantage apporté par les combinaisons thérapeutiques en terme d'efficacité et de tolérance est aujourd'hui acquis et indéniable. D'autres facteurs

restent néanmoins à prendre en compte : le coût, l'accessibilité et l'acceptabilité par les populations. Cette problématique n'est pas spécifique aux combinaisons d'antipaludiques mais est un problème majeur que l'on rencontre fréquemment en Afrique. Il met en évidence l'importance de l'accessibilité géographique et financière des traitements et l'importance d'un accompagnement éducatif pour la mise en place de nouvelles recommandations de santé ■

RÉFÉRENCES

- 1 - TROUILLET P, OLLIARO P, TORREELE E *et Coll* - Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet* 2002; **359** : 2188-2194.
- 2 - MCINTOSH HM - Chloroquine or amodiaquine combined with sulfadoxine-pyrimethamine for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database System Rev* 2001; **4** : CD000386.
- 3 - GASASIRA AF, DORSEY G, NZARUBARA B *et Coll* - Comparative efficacy of aminoquinoline-antifolate combinations for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Kampala, Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 2003; **68** : 125-126.
- 4 - FARNERT A, LINDBERG J, GIL P *et Coll* - Evidence of *Plasmodium falciparum* malaria resistant to atovaquone and proguanil hydrochloride: case reports. *BMJ* 2003; **326** : 628-629.
- 5 - SUTHERLAND CJ, DRAKELEY CJ, OBISIKE U *et Coll* - The addition of artesunate to chloroquine for treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in Gambian children delays, but does not prevent treatment failure. *Am J Trop Med Hyg* 2003; **69** : 19-25.
- 6 - 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.
- 7 - VON SEIDLEIN L, MILLIGAN P, PINDER M *et Coll* - Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulphadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2000; **355** : 352-357.
- 8 - NEWTON P, PROUX S, GREEN M *et Coll* - Fake artesunate in southeast Asia. *Lancet* 2001; **357** : 1948-1950.
- 9 - VON SEIDLEIN L, WALRAVEN G, MILLIGAN PJ *et Coll* - The effect of mass administration of sulfadoxine-pyrimethamine combined with artesunate on malaria incidence: a double-blind, community-randomized, placebo-controlled trial in The Gambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; **97** : 217-225.