

LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME À *PLASMODIUM FALCIPARUM* RÉSISTANT AUX COMBINAISONS THÉRAPEUTIQUES : UN REGARD DE PREMIÈRE LIGNE

F. NOSTEN

• Travail de (F.N., Professeur), Shoklo Malaria Research Unit, Thaïlande •

• Courriel : francois@medtropres.ac.uk •

Med Trop 2005 ; 65 : 91-92

L'impact du paludisme sur la santé et sur les économies des pays endémiques s'aggrave. Cela est particulièrement vrai pour le continent africain, mais également pour l'Inde et le Bangladesh. La propagation des souches de *P. falciparum* résistantes aux médicaments antipaludiques constitue la principale cause de morbidité et de mortalité. Cette situation était prévisible et fut prédite.

Dans le monde, les parasites les plus résistants se trouvent dans le Sud-Est asiatique où *P. falciparum* coexiste avec trois autres espèces plasmodiales. Dans cette région de la frontière, entre la Thaïlande et la Birmanie, la transmission est faible (<5 piqûres infectieuses/personne/an) et saisonnière. Cette faible endémicité explique que le paludisme frappe toutes les tranches d'âge, ainsi que le caractère courant et dévastateur des épidémies. Tout comme en Afrique, les enfants et les femmes enceintes sont plus sujets à des crises de paludisme graves et compliquées dues à *P. falciparum* induisant une forte mortalité. En effet, le paludisme était la première cause de morbidité (40 % des consultations) et de mortalité (20 % des décès enregistrés) dans les populations Karen, déplacées à la fin des années 80.

Toutefois, dans cette région, *P. falciparum* se caractérise par sa résistance aux antipaludiques. La plupart des patients sont infectés par des souches qui résistent (à des degrés divers) à tous les antipaludiques, à l'exception des dérivés de l'artémisine, une catégorie de médicaments « redécouverte » dans les années 80 par des scientifiques chinois.

Au cours des 20 dernières années, il nous a été possible de mesurer l'impact de l'augmentation de cette

résistance ainsi que l'impact du nombre d'épidémies sur la santé des populations ; ces phénomènes se produisaient malgré la qualité satisfaisante du système de santé, de la nutrition et des mesures de contrôle des vecteurs. Cette détérioration ne pouvait être maîtrisée qu'en concentrant les efforts sur la détection et le traitement précoce (*Early Detection and Treatment - EDT*).

Mais au début des années 90, cette approche fut compromise par le rapide déclin de l'efficacité du tout nouveau médicament de l'époque : la méfloquine. Face à la perspective d'un paludisme non traitable, et sur la base des données nouvellement acquises sur Qinghasou, il fut envisagé de combiner l'artésunate avec un médicament (dans ce cas la méfloquine), et les études furent lancées en 1991.

Les résultats furent spectaculaires : la morbidité et la mortalité chutèrent dans toutes les régions où cette stratégie était mise en œuvre.

De plus, le recours à l'ACT (combinaison thérapeutique à base de dérivés d'artémisine) a notablement prolongé la durée de vie thérapeutique de la méfloquine. Il est toutefois incorrect de supposer que la résistance à la méfloquine ait été « inversée ». Il est plus probable que les souches résistantes, exprimant des nombres plus élevés de copies du gène d'encodage *Pfmdr1*, aient été éliminées par l'artésunate dans les populations déplacées et aient été remplacées par des souches plus sensibles provenant des zones environnantes où la pression médicamenteuse de la méfloquine était moins intense. Un aspect critique réside dans le fait que la détection précoce (<48 h après le déclenchement de la fièvre) et

l'effet gamétocytocide de l'artésunate ont réduit le taux de transmission à moins de 0,3 infection/personne/an et ont donc ralenti la diffusion des mutants résistants à la méfloquine. Malheureusement, une grande partie de la population est devenue « immunologiquement naïve » au *P. falciparum*, et il est donc essentiel d'assurer une surveillance adéquate, particulièrement en raison de la forte mobilité des populations réfugiées ou des migrants économiques.

La méfloquine ne durera pas éternellement même si son efficacité a été prolongée par l'artésunate, non pas en raison d'une longue demi-vie d'élimination mais du fait qu'elle a été utilisée en monothérapie dans de nombreuses régions du sud-est asiatique. De nouveaux ACT font l'objet de larges études randomisées au Viêt-Nam, au Cambodge, en Birmanie et en Thaïlande. Le Coartem® (artémetherluméfantrine) est efficace sous réserve qu'il soit administré pendant trois jours avec de la nourriture ; la dihydroartémisine plus pipéraquine est, quant à elle, très efficace et très bien tolérée.

Entre temps, *P. falciparum* est devenu une cause négligeable de morbidité et de mortalité dans les populations déplacées disposant d'une excellente couverture médicale, mais il demeure un sérieux problème pour les travailleurs migrants et les communautés vivant en Birmanie. Les problèmes thérapeutiques sont particulièrement difficiles chez les femmes enceintes. Tout comme en Afrique, on dispose d'un nombre très limité de médicaments sûrs et efficaces. On connaît bien les conséquences de l'accès palustre chez la mère et le fœtus : paludisme cérébral et réduction du

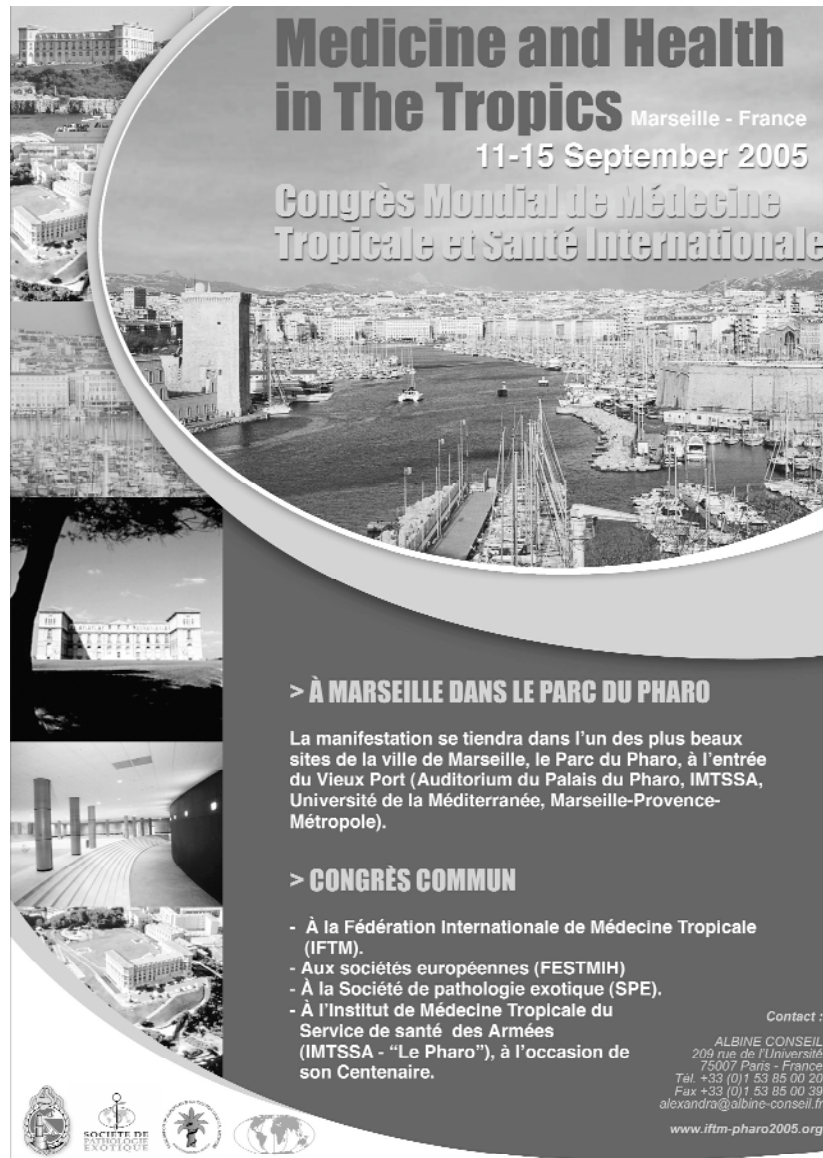
poids à la naissance en Asie, anémie grave et faible poids à la naissance en Afrique subsaharienne. En raison de la MDR (*Multi Drug Resistance*), nous avons dû traiter des femmes enceintes avec des dérivés d'artémisine et nous n'avons constaté aucun effet délétère pour près de 1 000 grossesses.

Toutefois, la clef pour l'élimination de la mortalité maternelle liée au paludisme (plus de 1 000 pour 100 000 accouchements) est la détection systématique de la parasitémie pendant la grossesse par le biais de dépistages fréquents. En raison du rapide déclin de l'efficacité de l'association sulfadoxine/pyriméthamine (SP), nous devons dès maintenant lancer des études sur la sûreté et l'efficacité des ACT sur

la grossesse, en Afrique également. Le traitement présomptif intermittent (*Intermittent Presumptive Treatment IPT*) ne peut être une option en raison des faibles taux d'infection. L'accent est à nouveau mis sur l'EDT (*Early Detection and Treatment*) et sur la recherche de traitements sûrs et efficaces. Il est important de noter que la pharmacocinétique des antipaludiques est altérée pendant la grossesse et cela doit être pris en compte lors de l'évaluation de nouveaux traitements en Afrique.

L'année 2004 pourrait entrer dans les mémoires comme une année pivot dans le combat contre l'une des principales maladies tueuses. Les principales institutions internationales engagées dans ce combat ont adopté

l'utilisation des ACT dans le monde entier et la publication de l'*Institute of Medicine Report* (<http://www.nap.edu/catalog/11017.html>) peut constituer un mécanisme possible de financement. Ne nous leurrions pas : les ACT ne constituent pas une « panacée » universelle mais seulement un objectif. Elles sont simplement la meilleure option thérapeutique contre une infection fatale et pour le bien commun. Elles doivent être disponibles maintenant (combinées avec un diagnostic), gratuitement et pour tous. Les résultats des études effectuées dans les régions de forte résistance peuvent être plus rapidement et mieux utilisés par les chercheurs en Afrique ; c'est l'espoir que nous exprimons ■



**Medicine and Health
in The Tropics** Marseille - France
11-15 September 2005
Congrès Mondial de Médecine
Tropicale et Santé Internationale

> À MARSEILLE DANS LE PARC DU PHARO

La manifestation se tiendra dans l'un des plus beaux sites de la ville de Marseille, le Parc du Pharo, à l'entrée du Vieux Port (Auditorium du Palais du Pharo, IMTSSA, Université de la Méditerranée, Marseille-Provence-Métropole).

> CONGRÈS COMMUN

- À la Fédération Internationale de Médecine Tropicale (IFTM).
- Aux sociétés européennes (FESTMIH)
- À la Société de pathologie exotique (SPE).
- À l'Institut de Médecine Tropicale du Service de santé des Armées (IMTSSA - "Le Pharo"), à l'occasion de son Centenaire.

Contact :
ALBINE CONSEIL
209 rue de l'Université
75007 Paris - France
Tel. +33 (0)1 53 85 00 20
Fax +33 (0)1 53 85 00 39
alexandra@albine-conseil.fr
www.iftm-pharo2005.org

