

## ACTUALITÉS DANS LA PROPHYLAXIE ET LE TRAITEMENT DU PALUDISME

Par G. CHARMOT (\*) (\*\*)

### RÉSUMÉ

L'extension de la chloroquino-résistance de *Plasmodium falciparum*, l'apparition, encore limitée, de résistance à la pyriméthamine-sulfadoxine, et même de souches multi-résistantes, sont des faits d'autant plus inquiétants — surtout pour l'Asie du Sud-Est — que le nombre des antimalariques disponibles est limité.

La méfloquine apparaît comme un médicament des plus prometteurs ; il serait peut-être souhaitable de pouvoir lui associer un autre nouvel antimalarique en prophylaxie collective, pour empêcher la sélection d'éventuelles souches, résistantes.

*Mots-clés* : PALUDISME, CHIMIO-RÉSISTANCE, MÉFLOQUINE.

### SUMMARY

Current news in prophylaxis and malaria treatment.

The extension of chloroquines resistance of *Plasmodium falciparum*, the emergence, still limited, of resistance to pyrimethamine-sulfadoxine, and even of multi-resistant strains, are facts all the more disturbing —especially for South East Asia— that the number of antimalarials is limited.

Mefloquine appears to be a very promising drug; it might perhaps be desirable to be able to combine it with a new antimalarial, in collective prophylaxis, to prevent the selection of possibly resistant strains.

*Key-words* : MALARIA, CHEMORESISTANCE, MEFLOQUINE.

L'actualité dans la prophylaxie et le traitement du paludisme est dominée par l'extension de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux amino-4-quino-

(\*) Professeur du Service de Santé des Armées (C. R.), Hôpital de l'Institut Pasteur, 211 rue de Vaugirard, 75015.

(\*\*) Congrès International de Médecine Tropicale de langue française, Agadir, 6-9 avril 1981.

léines, par l'émergence de résistance à l'association pyriméthamine-sulfamide et de multi-résistances, et enfin par les promesses de la méfloquine.

« *PLASMODIUM FALCIPARUM* » ET CHIMIO-RÉSISTANCE

a) *Généralités.*

Chez les hématozoaires, les résistances sont de type chromosomique et proviennent de mutations spontanées. Celles qui sont d'un haut niveau relèvent souvent de plusieurs mutations et sont polygéniques. On n'a pas pu prouver, actuellement, l'existence de transfert de résistance de type plasmidique.

Dans l'ensemble de la population de *P. falciparum* d'une région donnée, et dans les conditions naturelles, les individus résistants sont toujours peu nombreux. C'est la pression sélective médicamenteuse, surtout celle de la prophylaxie collective, qui augmente leur nombre. Quant à l'extension géographique de la résistance, elle est avant tout le fait des mouvements de population, avec arrivée de porteurs de gamétocytes possédant un gène R.

L'utilisation successive d'antimalariques de classe différente dans une région donnée peut sélectionner des clones R correspondants parmi les hématozoaires. Dans ces conditions, la possibilité de re-associations de caractères et de recombinaisons génétiques chez l'anophèle après la méiose, fait que des sporozoïtes (qui sont haploïdes) pourront porter des gènes de pluri-résistances, qui s'exprimeront dans le phénotype.

On sait que pour l'avenir, les cultures de *P. falciparum* devraient permettre une meilleure définition et un meilleur dépistage que les tests *in vivo*.

b) *Répartition géographique.*

Bien connue, elle sera seulement rappelée dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU I  
*Les chimio-résistances de P. falciparum.*

Antipaludique	Zones de résistance
Quinine.	Thaïlande (rare).
Amino-4-quinoliïnes.	Asie du Sud-Est (+++) Nord-Est de l'Inde. Amérique (++) Afrique de l'Est (±)
Pyriméthamine.	Partout, en foyers.
Pyriméthamine + sulfadoxine.	Thaïlande. Cambodge. Nouvelle Guinée. Amérique. Afrique ?
Poly-résistance.	Thaïlande. Cambodge.

Les faits remarquables sont l'extension de la chimio-résistance à l'association pyriméthamine-sulfamide et l'émergence de souches multi-résistantes en Asie du Sud-Est.

Hormis quelques cas rares signalés en Thaïlande, il n'y a pas de résistance à la quinine, mais il faut remarquer que celle-ci n'a pratiquement pas été utilisée en prophylaxie collective, sauf dans des plantations de l'Asie du S. E.

#### LES NOUVEAUX ANTIMALARIQUES

Ils se limitent pratiquement à la méfloquine.

##### a) *La méfloquine.*

Cette 4-quinoléine-méthanol, ou WR142490, non encore disponible, a été étudiée aux U. S. A. chez des volontaires, dès 1973. Ce schizontocide, de formule très proche de celle de la quinine, paraît agir sur le DNA de l'hématozoaire, après accumulation dans les hématies parasitées, comme la quinine et la chloroquine. L'absorption est lente, un taux sanguin actif étant cependant atteint vers la 3<sup>e</sup>-4<sup>e</sup> heure ; l'élimination est prolongée, avec une demi-vie de 15 à 20 jours. Il n'y a pas de résistance croisée avec la chloroquine et la pyriméthamine.

En prophylaxie, des doses hebdomadaires de 0,250, ou bi-mensuelles de 0,500, se sont montrées pleinement efficaces chez des adultes non immuns. L'espacement des doses peut être de 20 à 30 jours chez des sujets partiellement immuns.

En traitement curatif, une prise unique de 1,5 g pour un adulte s'est montrée constamment active, y compris sur des souches chloroquino-résistantes, la sédation thermique et la clearance parasitaire étant obtenue en 2 à 3 jours, au prix de quelques nausées et vomissements (30 %). Un autre protocole propose une prise de 0,75 g, puis de 0,50 g, 8 heures plus tard, une 3<sup>e</sup> prise de 0,25 g étant donnée à la 16<sup>e</sup> heure si le sujet pèse plus de 60 kg ; l'activité et la tolérance sont excellentes.

La méfloquine est donc un très bon prophylactique et un très bon curatif, aussi bien vis-à-vis de *P. falciparum* que de *P. vivax*, avec cependant un inconvénient et une inconnue :

— L'inconvénient pourrait être le prix de revient, très abaissé actuellement semble-t-il.

— L'inconnue est le problème des résistances : si au laboratoire des souches R de *P. berghei* ont pu être obtenues, aucun cas de résistance n'a été observé chez l'homme. Toutefois, on ignore ce qui se passerait en cas d'utilisation de la méfloquine en prophylaxie collective.

##### b) *Autres antimalariques.*

La floxacrine, dérivée de l'acridine s'est montrée très active sur *P. berghei*, des résistances apparaissant cependant assez facilement ; il en est de même pour le cycloguanil. En Chine, le qinghaosu, ou artémisinine, extrait d'une plante (*Artemisia annua*) a donné chez l'homme d'excellents résultats, les rechutes étant plus rares après administration IM en suspension huileuse qu'après voie orale. Ces travaux demandent confirmation.

UTILISATION DES ANTIMALARIAIQUES DISPONIBLES  
EN FONCTION DES CHIMIO-RÉSISTANCES

Schématiquement, on peut envisager les trois situations suivantes :

a) *Absence de chloroquino-résistance.*

C'est, pour l'instant, le cas de l'Afrique et de la plus grande partie du sous-continent indien. Les protocoles classiques n'ont donc pas à être modifiés : prophylaxie individuelle ou collective par une amino-4-quinoléine ; ne pas utiliser d'antimétabolites en prophylaxie collective (apparition rapide de résistance) ; traitement par la chloroquine des formes ne présentant pas de signes de gravité ; traitement des formes graves par la quinine parentérale — IV de préférence — ; utilisation du Fansidar® IM en cas d'intolérance digestive chez l'enfant de moins de un an (la chloroquine IM peut être utilisée au-delà de cet âge), des signes de gravité devant faire préférer la quinine dont la rapidité d'action est plus constante.

b) *Existence de chloroquino-résistance.*

La prophylaxie individuelle peut faire appel à l'un des protocoles suivants :

- association chloroquine-pyriméthamine, la probabilité d'être infecté par une souche bi-résistante étant faible, avec prise de quinine en cas d'accès fébrile ;
- association pyriméthamine-sulfone, et prise de quinine en cas de fièvre ;
- à la rigueur chloroquine ou amodiaquine seules, si le degré de résistance est faible (RI) et prise de Fansidar® en cas de fièvre.

Il n'y a pas de bonne solution pour la prophylaxie collective. L'emploi de la pyriméthamine associée à la sulfone ou à la sulfadoxine serait suivie après quelques mois de l'apparition d'une chimio-résistance à cette association, voire d'une multi-résistance. Il serait donc logique *a priori*, de donner simultanément de la chloroquine pour empêcher la sélection de souches résistantes aux antimétabolites. De telles associations pourraient être utilisées pour éliminer des foyers récents et limités de chloroquino-résistance, conjointement avec la primaquine et avec la lutte antivectorielle si elle est possible.

Le traitement curatif enfin fera appel à la quinine, puis au Fansidar®.

c) *Existence de multi-résistances.*

Dans de tels foyers (Thaïlande) la prophylaxie individuelle sera réalisée soit par la quinine, soit par la triple association amino-4-quinoléine + pyriméthamine + sulfone ou sulfadoxine. Le même protocole pourra être utilisé en traitement de masse, sous réserve d'une étroite surveillance de la sensibilité des souches de *P. falciparum*.

Le traitement curatif comprendra l'association quinine-cycline pendant 14 jours.

## POUR L'AVENIR, LA MÉFLOQUINE

Cet excellent schizontocide s'imposera en prophylaxie individuelle et en traitement curatif dans les régions où existe une chloroquino-résistance, dès qu'il sera disponible. En prophylaxie collective, des réserves ont été émises tenant à la crainte de voir apparaître des résistances — puisqu'elles ont été obtenues au laboratoire —, ce qui laisserait alors le paludologue démuni. Aussi, on a pensé que l'on devrait, soit limiter l'emploi de la méfloquine aux seuls traitements curatifs, soit l'utiliser en traitement de masse associée avec un autre antimalarique destiné à la protéger, et ayant donc des récepteurs et un mode d'action différents. A défaut d'un nouveau produit dont la découverte est très souhaitable, ce rôle pourrait être rempli par l'association pyriméthamine-sulfadoxine (ou sulfone) qui, chez l'animal de laboratoire, empêche la résistance à la méfloquine d'apparaître.

En attendant la mise au point soit de nouvelles chimiothérapies, soit d'un vaccin, le paludologue doit avoir pour ligne de conduite de garder des médicaments actifs. La tendance est actuellement à l'emploi de bi- ou tri-chimiothérapie là où existe une résistance à la chloroquine, malgré son caractère lourd et onéreux.