

LES DÉRIVÉS COMBINÉS DE L'ARTÉMISININE :

UNE AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE DANS LE CONTRÔLE DU PALUDISME NON COMPLIQUÉ À *PLASMODIUM FALCIPARUM*

PIRARD C (1), LÉONARD P (1), PLUM PE (1), STRUVAY S (1), MOUTSCHEN M (1)

RÉSUMÉ : Le paludisme représente un problème majeur en termes de santé publique mondiale et l'on décèle une augmentation du nombre de cas d'importation en Europe au cours des dix dernières années. Suite au constat alarmant faisant état de phénomènes de résistance aux anciens anti-paludéens et grâce aux recherches activement menées, de nouveaux traitements extrêmement efficaces ont été développés au début du XXI^{ème} siècle. Il s'agit de l'artémisinine et de ses dérivés. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande depuis 2006 l'utilisation en première intention de dérivés semi-synthétiques combinés de l'artémisinine (ACT) dans le traitement des formes non sévères de paludisme à *Plasmodium falciparum*. Toutefois, des phénomènes de résistance partielle aux ACT sont décrits en Asie du sud-est depuis 2009. Il est donc nécessaire de les utiliser de manière judicieuse et de majorer la surveillance par le biais de programmes de monitoring standardisés afin de maintenir leur efficacité sur le long terme.

MOTS-CLÉS : *Paludisme non compliqué - Dérivés combinés d'artémisinine - Résistance - Plasmodium falciparum*

THERAPEUTIC PROGRESS IN THE CONTROL OF UNCOMPLICATED *PLASMODIUM FALCIPARUM* MALARIA

SUMMARY : Malaria is a worldwide public health problem. In Europe, data show an increasing trend of imported cases in the last ten years. Following an alarming observation reporting resistance to anti-malarial drugs, new effective treatments have been developed in early 21st century. These are artemisinin and its derivatives. Artemisinin-based combination therapies (ACT) are now recommended by the World Health Organisation (WHO) since 2006 as the first-line treatment for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. However, resistance phenomena to these new drugs have been described in South-East Asia since 2009. It is thus necessary to use them properly and to monitor their use to preserve their effectiveness in the future.

KEYWORDS : *Uncomplicated malaria - Combined artemisinin derivatives - Resistance - Plasmodium falciparum*

INTRODUCTION

Le paludisme représente la maladie parasitaire la plus fréquente dans le monde et constitue un problème majeur de santé publique dans la plupart des pays tropicaux. Sa prévalence est la plus élevée en Afrique subsaharienne. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 228 millions le nombre de cas recensés dans le monde en 2018, dont 405.000 décès (1). Ces chiffres sont en légère diminution par rapport à ceux de 2017.

En Europe, on décèle, par contre, une augmentation du nombre de cas d'importation depuis 2010 (1). Plus de 8.000 cas ont été recensés en 2017, dont 208 en Belgique (1). La majorité d'entre eux (83 %) provenait du continent africain (1) et était liée au *Plasmodium falciparum*. Les personnes touchées sont les touristes, les migrants et réfugiés ainsi que les personnes originaires de pays tropicaux rendant visite à leurs proches. Un traitement de

chimio prophylaxie est recommandé pour tous les voyageurs se rendant en région endémique.

Les personnes vivant en zone de haute endémicité, soumises à des infections répétées, finissent par développer une immunité partielle les protégeant du paludisme sévère. Cette prémunition disparaît après 6 à 24 mois en l'absence de nouvelle infection, ce qui est notamment le cas des migrants en provenance de ces zones à risque (2).

D'un point de vue clinique, le paludisme se manifeste, le plus souvent, sous la forme d'un syndrome fébrile, accompagné de symptômes aspécifiques similaires à ceux d'un phénomène grippal. On retrouve donc, fréquemment, la présence d'une asthénie intense, de céphalées, de myalgies et de troubles digestifs. Il n'y a, par contre, généralement pas de symptômes respiratoires.

Les formes sévères, dont les critères sont repris dans le **Tableau I**, surviennent préférentiellement chez les enfants de moins de 5 ans, les patients immunodéprimés, les femmes enceintes, les personnes splénectomisées ainsi que chez les sujets non immuns ne vivant donc pas en zone de haute endémicité. En ce qui concerne les cas d'importation, une étude rétrospective française, sur une cohorte de 400 patients atteints de formes sévères de palu-

(1) Service d'Infectiologie, CHU Liège, Belgique.

Tableau I. Critères de paludisme sévère.

Paludisme sévère
Signes de dysfonction cérébrale
Hyperparasitémie $\geq 4\%$
Anémie sévère (hémoglobine < 7 g/dl)
Saignements spontanés (thrombopénie)
Acide métabolique
Insuffisance rénale aiguë
Troubles de la coagulation
Hypoglycémie
Collapsus circulatoire
Ictère et/ou majoration des enzymes hépatiques
Œdème pulmonaire et ARDS
Hémoglobinurie macroscopique

Référence : Lecture notes on tropical medicine. Institute of tropical medicine Antwerp. 2018

ARDS : «Acute Respiratory Distress Syndrome»

disme et traités par quinine entre 2000 et 2006, a rapporté un taux de mortalité de 10,5 % (3).

PARASITOLOGIE

L'agent responsable est le parasite du genre *Plasmodium* dont cinq espèces sont incriminées dans l'espèce humaine : le *Plasmodium falciparum* qui est le plus virulent et le plus prévalent en Afrique (99,7 % des cas recensés en 2018) (1) ainsi que les *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. Le mode de transmission est vectoriel et lié au moustique femelle du genre Anopheles.

Nous allons à présent décrire le cycle du *Plasmodium falciparum* afin de mieux comprendre les mécanismes d'action des traitements que nous allons aborder. Lors d'un repas sanguin, l'anophèle femelle injecte chez l'humain le parasite au stade de «sporozoïte». S'ensuit alors une migration vers les hépatocytes où aura lieu la genèse de «mérozoïtes». Lors de la lyse des hépatocytes infectés, les «mérozoïtes» se retrouvent en circulation. Ils pénètrent alors au sein des globules rouges et se multiplient, formant des «trophozoïtes» puis des «schizontes». À ce stade, la fragilisation de l'érythrocyte aboutit à une hémolyse, libérant de nouveaux «mérozoïtes» qui vont, à leur tour, infecter d'autres globules rouges (cycle érythrocytaire). Les premiers symptômes surviennent lors de l'hémolyse, après une période d'incubation allant de 7 à 30 jours en moyenne. Les hématies parasitées par les «trophozoïtes» et les «schizontes»

ont la particularité de pouvoir se fixer à l'endothélium capillaire. Un phénomène de séquestration capillaire a alors lieu, ce qui provoque une hypoxie tissulaire avec dysfonction d'organe. Cette séquestration peut mener à une sous-estimation de la parasitémie. Après quelques cycles, des parasites sexués mâles et femelles («gamétocytes») se développent et pourront à nouveau être ingérés par un moustique afin de se transformer en gamètes. Leur fécondation au sein du moustique entraînera, finalement, l'émergence de nouveaux «sporozoïtes», qui migreront vers les glandes salivaires et pourront infecter d'autres hôtes (4). Les personnes infectées peuvent donc transmettre le parasite aux moustiques tant que des «gamétocytes» sont présents en circulation et ce, durant plusieurs semaines.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

À la fin du XX^{ème} siècle, des phénomènes de résistance aux antipaludéens existants furent responsables d'une augmentation du taux de mortalité lié au paludisme dans le monde. Cela fut principalement dû à leur utilisation en monothérapie. Suite à ce constat alarmant et grâce aux recherches activement menées, de nouveaux traitements extrêmement efficaces ont vu le jour au début du XXI^{ème} siècle. Il s'agit de l'artémisinine et de ses dérivés, substances médicamenteuses actives isolées de la plante *Artemisia annua*. Ces molécules contiennent un groupement peroxyde qui va se lier à l'hème de l'hémoglobine au sein de la vacuole digestive du parasite et, ensuite, provoquer la libération de radicaux libres. Ceux-ci entraîneront une alkylation et une oxydation des protéines et des lipides au sein des hématies parasitées, conduisant à une mort cellulaire (5). Les formes jeunes intra-érythrocytaires, à savoir les trophozoïtes, constituent la cible principale de ces traitements. Cela engendre une décroissance rapide de la parasitémie (réduction d'un facteur approximatif de 104 à chaque cycle asexué), par opposition aux anciens antipaludéens qui ont un effet parasiticide plus lent (6). Par ailleurs, ces traitements agissent également en réduisant la charge parasitaire de schizontes en circulation, eux-mêmes responsables des phénomènes de séquestration capillaire et de la gravité des symptômes. La diminution des gamétocytes immatures qui en découle va, quant à elle, contribuer au contrôle de la transmission. Notons toutefois que les gamétocytes matures ne sont pas détruits par l'artémisinine

et peuvent, dès lors, être responsables d'un certain degré de transmission résiduelle (2).

L'OMS recommande, depuis 2006, l'utilisation en première intention de dérivés semi-synthétiques combinés de l'artémisinine (ACT) pour une durée de trois jours dans les formes non sévères de paludisme à *Plasmodium falciparum*. Ces ACT sont composés d'une bithérapie associant un dérivé d'artémisinine à action rapide et demi-vie courte avec une molécule partenaire à action prolongée. Cette dernière assurera une pression antimalarique durable par l'élimination des gamétocytes matures, eux-mêmes responsables de la transmission aux moustiques. De plus, elle procurera une protection vis-à-vis de l'émergence de résistances aux dérivés d'artémisinine (1).

Il existe actuellement cinq ACT préconisés par l'OMS : artéméther + luméfrantine (Riamet®), dihydroartémisinine + pipéraquline (Eurartesim®), artésunate + amodiaquine, artésunate + méfloquine et artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (1). À l'heure actuelle, seuls le Riamet® et l'Eurartesim® sont disponibles en Belgique.

Les ACT sont contre-indiqués au cours du premier trimestre de la grossesse en raison de données limitées ne permettant pas d'assurer une sécurité absolue (1). De plus, une augmentation de l'intervalle QT a été rapportée avec la majorité d'entre eux, justifiant, dès lors, leur éviction chez les patients porteurs d'un QTc long ou sous traitements chroniques pouvant allonger ce dernier (1). Enfin, les ACT n'existent que sous forme orale, ce qui rend leur utilisation compliquée en cas de vomissements. En cas de contre-indication aux ACT, les alternatives thérapeutiques du paludisme non compliqué sont l'atovaquone-proquanil (Malarone®) et la quinine associée à la clindamycine ou à la doxycycline (2).

Dans le cadre du contrôle de la transmission, il est à noter que la primaquine a montré une excellente efficacité dans l'élimination des gamétocytes matures. L'OMS recommande, dès lors, d'administrer, en plus d'un schéma classique par ACT, une dose unique de primaquine à la posologie de 0,25 mg/kg au sein des régions de faible endémicité (1, 7). En effet, l'impact de ce traitement sur la transmission s'avère performant en l'absence de patients dits «réservoirs», porteurs asymptomatiques de gamétocytes. Cette mesure n'est donc pas applicable dans les zones de haute endémicité, où le degré de transmission est élevé (8). En cas de déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD), les données de la littérature se veulent rassurantes en termes de toxicité potentielle,

étant donné la faible posologie de primaquine recommandée (1).

Les formes sévères de paludisme à *Plasmodium falciparum* sont, quant à elles, traitées en première intention par un dérivé semi-synthétique de l'artémisinine en monothérapie, à savoir, l'artésunate intraveineux pendant au moins 24 heures. Dès que l'évolution est favorable et que la tolérance à la voie orale le permet, un relais par ACT pour une durée de trois jours est préconisé dans le but de garantir une guérison complète et de prévenir le développement de résistances aux dérivés d'artémisinine (1).

ÉMERGENCE DE RÉSISTANCES

Initialement utilisés en monothérapie, une émergence de résistances aux dérivés d'artémisinine a été constatée, nécessitant finalement d'associer ces traitements avec une molécule partenaire à demi-vie prolongée (5).

Malgré cette association, un ralentissement de la clairance parasitaire du *P. falciparum* après administration d'un des ACT (dihydroartémisinine-pipéraquline) a initialement été rapporté au Cambodge en 2009. Ce phénomène s'est ensuite étendu à la région du grand Mekong et impliquait également d'autres ACT (9-13). Depuis 2013, on objective une recrudescence parasitaire chez 46 % des patients infectés par le *Plasmodium falciparum* et traités par dihydroartémisinine-pipéraquline à l'ouest du Cambodge (14).

En 2014, un marqueur de cette résistance partielle à l'artémisinine a été identifié chez le *Plasmodium*. Il s'agit de la mutation PfKelch13 (K13) qui est très répandue dans la région du grand Mekong. Une augmentation de la fréquence de cette mutation a été décrite au sein de cette région entre 2008 et 2015, ce qui coïncide avec la plus grande fréquence des échecs thérapeutiques (15). Sa prévalence est également significative (> 5 %) en Guyane, en Papouasie ainsi qu'au Rwanda (15). Les parasites porteurs de cette mutation sont, dès lors, dénommés «artémisinine résistant» et ce phénotype leur confère une clairance retardée. Un traitement de trois jours par ACT devient, dans ce cas, insuffisant et est suivi par une recrudescence parasitaire. Selon certaines études cliniques réalisées en Chine, il serait nécessaire de prolonger le traitement jusqu'à sept à dix jours afin d'obtenir une clairance parasitaire complète (13).

Deux autres problèmes majeurs sont également responsables de la survenue de résis-

tances aux ACT. Le premier est constitué par les infusions à base de feuilles d'*Artemisia annua*, largement utilisées en médecine traditionnelle par les populations locales vivant en zone endémique de par leur facilité d'accès et leur faible coût. En effet, il s'agit là de monothérapie et la quantité de principe actif est généralement infra-thérapeutique. Le second est lié à l'existence de contrefaçons médicamenteuses sur le marché, dont les posologies ne sont pas suffisantes (16).

En dépit de l'émergence de ces mécanismes de résistance partielle, les ACT restent le traitement de choix du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*. En effet, bien que l'on ait démontré des phénomènes de clairance parasitaire retardée, aucun phénotype de résistance complète aux ACT n'a été identifié à ce jour, contrairement aux anciens traitements antipaludéens (ex : chloroquine, méfloquine, quinine,...) (13).

À terme, les risques de tels phénomènes sont l'émergence d'une résistance complète aux ACT, l'augmentation des résistances aux molécules partenaires et la perte de l'utilisation de l'artémisinine en monothérapie dans le traitement des formes sévères de paludisme.

PERSPECTIVES D'AVENIR

Il est nécessaire de majorer la surveillance par le biais de programmes de monitoring standardisés afin d'évaluer l'efficacité thérapeutique des ACT, de détecter précocement la survenue de résistances et de rechercher de nouveaux marqueurs moléculaires du parasite associés à ces phénomènes.

Afin de contrer ces mécanismes, plusieurs stratégies sont proposées. La plus séduisante consisterait à optimiser l'effet parasiticide des ACT lorsque le *Plasmodium* se trouve à son stade le plus vulnérable (trophozoïte) (13). Ensuite, il est nécessaire d'élaborer de nouvelles molécules partenaires afin d'élargir l'arsenal thérapeutique. Il est également primordial de maintenir l'utilisation de thérapies combinées afin de déjouer l'émergence de résistances, bien démontrées lors de l'utilisation des monothérapies. Enfin, la lutte contre la transmission via l'utilisation combinée de molécules à effet gamétocide reste, évidemment, l'une des clefs pouvant mener à l'élimination du paludisme (13).

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. (2019) World malaria report 2019. En ligne : <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2019/en/>. Dernière consultation le 20 mars 2020.
2. Institute of tropical medicine Antwerp. (2018) Lecture notes on tropical medicine. En ligne : <https://www.itg.be/E/illustrated-lecture-notes>. Dernière consultation le 20 mars 2020.
3. Bruneel F, Tubach F, Corne P, et al. Severe imported falciparum malaria : a cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS One* 2010;**5**:e13236.
4. Institut Pasteur. <https://www.pasteur.fr/fr>. Dernière consultation le 20 mars 2020.
5. Eastman RT, Fidock DA. Artemisinin-based combination therapies: a vital tool in efforts to eliminate malaria. *Nat Rev Microbiol* 2009;**7**:664-74.
6. Lefèvre A, Léonard P. Artésunate et paludisme sévère en pédiatrie. *Rev Med Liege* 2019;**74**:503-7.
7. Stefan I. Combination therapy : a way to forestall artemisinin resistance and optimize uncomplicated malaria treatment. *J Med Life* 2015;**8**:326-8.
8. WHO. (2015) Policy brief on single-dose primaquine as a gametocytocide in *Plasmodium falciparum* malaria. En ligne : <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/policy-brief-single-dose-primaquine-pf/en/>. Dernière consultation le 20 mars 2020.
9. Mita T, Tanabe K, Kita K. Spread and evolution of *Plasmodium falciparum* drug resistance. *Parasitol Int* 2009;**58**:201-9.
10. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2009;**361**:455-67.
11. Noedl H, Se Y, Schaefer K, et al. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *N Engl J Med* 2008;**359**:2619-20.
12. Thanh NV, Thuy-Nhien N, Tuyen NT, et al. Rapid decline in the susceptibility of *Plasmodium falciparum* to dihydroartemisinin-piperaquine in the south of Vietnam. *Malar J* 2017;**16**:27.
13. Wang J, Krishna S, Xu C. A temporizing solution to "Artemisinin Resistance". *N Engl J Med* 2019;**380**:2087-9.
14. Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia : a multisite prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2016;**16**:357-65.
15. Hamilton WL, Amato R, van der Pluijm RW, et al. Evolution and expansion of multidrug-resistant malaria in southeast Asia : a genomic epidemiology study. *Lancet Infect Dis* 2019;**19**:943-51.
16. Reddy D, Banerji J. Counterfeit antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis* 2012;**12**:829.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr C. Pirard, Service d'Infectiologie, CHU Liège, Belgique.
Email : cyrille.pirard@chuliege.be