

# Malaria: nouvelles stratégies de traitement

Blaise Genton<sup>a,b,c</sup>, Valérie D'Acromont<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Ifakara Health Research & Development Centre, Dar es Salaam, United Republic of Tanzania;

<sup>b</sup> Swiss Tropical Institute, Bâle; <sup>c</sup> Policlinique Médicale Universitaire, Lausanne



## Quintessence

- Il existe de nouveaux médicaments antipaludéens efficaces et bien tolérés.
- Les nouvelles stratégies de traitement dans les pays d'endémie consistent en l'abolition des monothérapies et l'utilisation systématique des combinaisons, préférentiellement à base de dérivés de l'artémisinine.
- Il existe des difficultés pour le déploiement de ces nouvelles stratégies dans les pays d'endémie en raison de problèmes financiers, structurels et d'accès aux soins.
- Pour la malaria importée, il est essentiel que le traitement choisi soit efficace et sûr contre la malaria à *Plasmodium falciparum*.
- L'évidence récente montre que la combinaison artéméther-luméfántrine (Riamet®) est une des meilleures options, voire la meilleure, pour le traitement de la malaria importée.
- La malaria doit être exclue chez tout voyageur avec histoire de fièvre ou malaise au retour d'une zone d'endémie, quels que soient les symptômes associés.

## Summary

### Malaria: new treatment strategies

- *There are new, effective and well tolerated antimalarial drugs on the market.*
- *The new treatment strategies in endemic areas have abandoned monotherapies and make systematic use of drug combinations, preferentially based on artemisinin derivatives.*
- *Implementation of these new strategies faces problems in endemic areas for reasons of cost, structures and access to care.*
- *In cases of imported malaria it is essential for the treatment to be effective and reliable against Plasmodium falciparum malaria.*
- *Recent evidence shows that the combination artemether-lumefantrine (Riamet®) is one of the best, or even the best, treatment option for imported malaria.*
- *Malaria must be ruled out in any traveller with a history of fever or malaise on returning from an endemic area, whatever the associated symptoms may be.*

## Développement des médicaments pour les maladies négligées: «no profit – no loss» model

En dehors de considérations humanitaires ou morales, les incitations pour le développement de produits destinés à lutter contre les maladies négligées sévissant sous les tropiques sont faibles, en raison de l'absence de rendement de l'investissement. Troillet et al. [1] ont revu tous les composants chimiques introduits en médecine de 1975 à 1999; parmi les 1393 produits répertoriés, 16 l'étaient pour le traitement d'une maladie tropicale ou pour la tuberculose. Heureusement, cette situation plutôt déprimante s'est considérablement améliorée durant ces cinq dernières années. Des initiatives philanthropiques (Medicines for Malaria Venture, The Drugs For Neglected Diseases Initiative, The Institute for One-World Health, The Bill and Melinda Gates Foundation) et les gouvernements des pays riches contribuent maintenant de manière significative aux efforts pour réduire la charge de mortalité et morbidité dans les pays pauvres. De nouveaux modèles, souvent appelés «no profit – no loss», ont été mis en place pour accélérer la recherche et le développement de nouveaux produits, qu'ils soient des vaccins ou médicaments, en essayant d'établir des partenariats publics-privés, notamment avec l'industrie, pour aboutir à des produits finis vendus au prix le plus bas possible. Fin 2004, on dénombrait ainsi 63 projets en cours, avec deux nouveaux médicaments en voie d'enregistrement, dix-huit nouveaux produits en phase d'étude clinique, dont la moitié en Phase III [2]. L'investissement de certaines grandes firmes pharmaceutiques dans ce processus doit donc être salué. Les motivations de ces compagnies ne sont pas charitables évidemment; elles doivent être plutôt vues comme une occasion: 1) de minimiser le risque d'écorner leur réputation en étant accusées de ne pas se préoccuper des problèmes des pays en développement; 2) de se positionner dans le paysage des pays en développement ou émergents (ouverture de nouveaux marchés, accès à une main d'œuvre bon marché etc.); et 3) de raffermir le sentiment corporatif au sein de la maison dans l'engagement pour une bonne cause. Le Fonds Mondial pour combattre le VIH, la Tuberculose et la Malaria joue un rôle-clé dans l'étape ulté-

rieure, c.-à-d. la facilitation de l'accès à ces nouveaux produits pour les populations affectées; cette initiative subventionne en effet pour une large part, voire le tout, des besoins en médicaments pour ces trois maladies dans les pays à faible revenu qui en font la demande. Le développement relativement rapide de nouvelles stratégies de diagnostic et de traitement est en train de modifier drastiquement la prise en charge de la malaria en s'écartant de l'axiome fièvre = malaria = chloroquine ou quinine. Les scientifiques chinois doivent être remerciés dans cette démarche puisqu'ils ont contribué de façon notable au développement de nouvelles combinaisons à base d'artémisinine qui sont maintenant considérées comme le traitement de choix pour la malaria, qu'elle soit simple ou compliquée.

### Situation actuelle dans les pays d'endémie

La malaria est limitée aux régions tropicales et subtropicales où vit la moitié de la population mondiale environ. La morbidité due à la malaria est difficile à estimer précisément car la tendance générale est d'attribuer toute fièvre à une malaria en puissance, en l'absence de symptôme ou signe évocateurs d'une autre infection. Dans ce contexte, le développement de nouvelles stratégies diagnostiques (test rapide de détection d'antigène) est primordial pour améliorer la prise en charge tant des cas de malaria que de non malaria. Cette évolution est absolument nécessaire pour mieux tenir compte de la micro-épidémiologie de la malaria (différences majeures dans des zones adjacentes en ce qui concerne les proportions de fièvre attribuable à la malaria) et de l'augmentation des coûts représentés par le rem-

placement de la chloroquine (CQ) ou sulfadoxine-pyriméthamine (SP) (Fansidar®) par des combinaisons nettement plus onéreuses. La mortalité due à la malaria, estimée à environ 1,5 millions de décès par année, n'a pas décliné dans les régions où des interventions efficaces n'ont pas été entreprises. Dans certaines régions, cette mortalité a même augmenté et la résistance du parasite à la CQ ou au SP est considérée comme un des principaux facteurs contribuant à cette aggravation [3].

L'origine, l'extension et les conséquences de la résistance du parasite aux médicaments ont été revues de façon extensive [4, 5]. Il est important de distinguer entre résistance du parasite aux médicaments et échec du traitement, ainsi que entre échec vrai et réinfection. Un traitement peut être inefficace soit en raison d'une résistance du parasite, soit d'une mauvaise adhérence du patient, d'un dosage erroné ou d'une mauvaise absorption (à cause de vomissements), ou de l'absence d'immunité préexistante. La résistance apparaît suite à la sélection de mutations génétiques qui confèrent au parasite une sensibilité moindre, voire nulle, à un médicament donné. Ces mutants apparaissent en présence d'une concentration de médicament inadéquate pour supprimer leur multiplication. Les médicaments les plus vulnérables sont ceux qui ont une action et un profil d'élimination lents ainsi qu'une résistance conférée par un nombre restreint de mutations, par ex. SP.


La surveillance de l'évolution de la résistance du parasite est assurée par des études d'efficacité *in vivo* standardisées [6] ainsi que par l'analyse du profil génétique des parasites qui circulent dans une population. De nombreux marqueurs moléculaires ont été identifiés et permettent de prédire avec plus ou moins de précision la proportion attendue d'échec au traitement avec un médicament donné (cf. molécule-cible dans le tableau 1 ↩). Des études *in vitro* peuvent également être effectuées mais nécessitent un équipement de laboratoire sophistiqué. De plus, les valeurs seuils entre parasites susceptibles et résistants peuvent varier et ne sont pas établies pour tous les médicaments.

La situation actuelle de la résistance n'est pas claire partout. L'OMS a tenté de coordonner et collecter des données de différentes enquêtes et études pour faciliter ce processus [7]. Dans cette base de données qui couvre la période de 1996 à 2004, la réponse au traitement après 14 jours (une mesure qui sous-estime les échecs de manière importante) montre, pour la chloroquine, un échec >10% dans 93 pays d'Afrique, 100% dans les pays d'Asie et des Amériques, et de 30% en Afrique et, pour SP, 80% en Asie et dans les Amériques. De manière générale, on peut dire que la chloroquine n'est plus efficace dans toutes les régions où la malaria est endémique, excepté l'Amérique centrale, la République Domi-

Tableau 1. Mode d'action et molécules-cibles des différents médicaments antipaludéens.

Classe médicament	Membre	Localisation-cible	Molécule-cible	Efficacité
Antifolates	PYR, PG SDX, DAP	Cytosol	DHFR, DHPS	Schizonticide sanguin
Quinolines	CQ, AQ, QUIN, MEF, HAL, LUM, PRIM	Vacuole nourricière	hème, Autres?	Schizonticide sanguin et tissulaire
Artémisinines	Dihydroartémisinine et dérivés	Vacuole nourricière	<i>Pf</i> ATP6 Autres?	Schizonticide sanguin, Gametocytocide
Naphthoquinones	ATQ	Mitochondrie	Cytochrome <i>bc</i> <sub>1</sub>	Schizonticide sanguin
Antibiotiques	DOX, TET	Apicoplaste	Apicoplaste, ribosome	Schizonticide sanguin

PYR = pyriméthamine, PG = proguanil, SDX = sulphadoxine, DAP = dapsonne, DHFR = dihydrofolate réductase, DHPS = dihydroptéroate synthase, CQ = chloroquine, AQ = amodiaquine, QUIN = quinine, MEF = méfloquine, HAL = halofantrine, LUM = luméfantine, PRIM, primaquine, *Pf*ATPase6 = *Plasmodium falciparum* ATPase6, ATQ = atovaquone, DOX = doxycycline, TET = tétracycline.

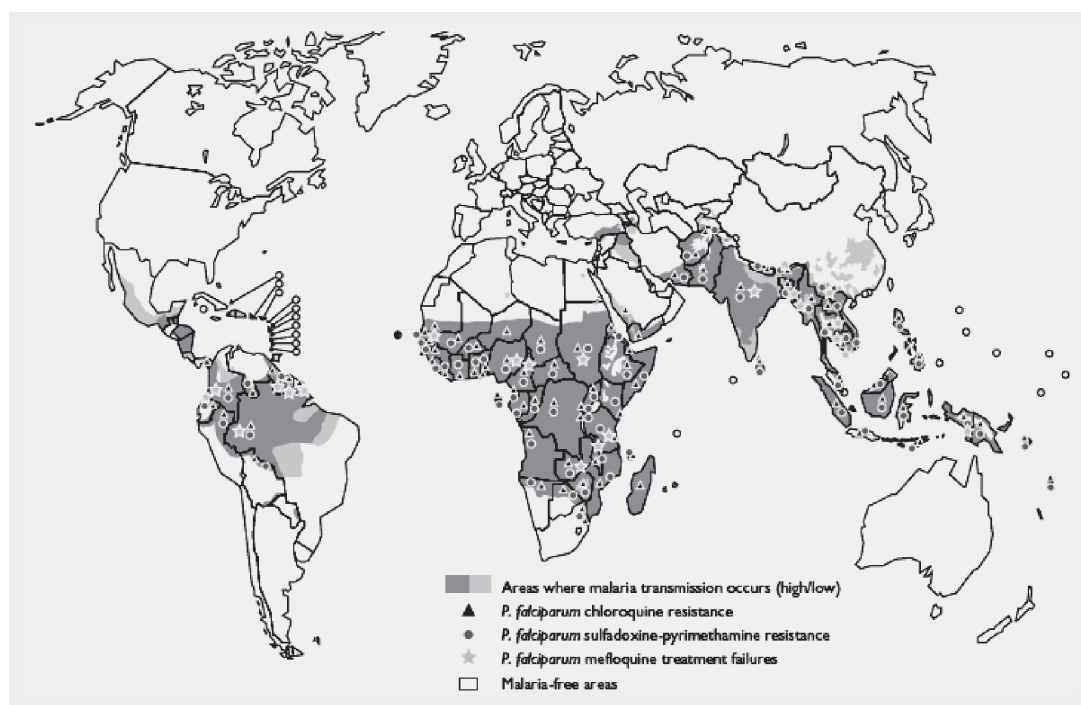
nicaine et Haïti. SP est inefficace en Asie du sud-est et dans le bassin amazonien depuis plusieurs années et perd nettement de son efficacité en Afrique [8, 9]. Une revue systématique des études cliniques avec des anti-malariques, conduite de 1996 à 2002, a montré que le taux de recrudescence excédait 70%, 20% et 15% pour CQ, SP (données d'Afrique), et méfloquine (sud-est Asiatique) respectivement [10]. La figure 1  résume les zones où des résistances à CQ, SP et méfloquine ont été recensées.

Ce développement rapide et inquiétant de la résistance aux monothérapies a amené la communauté scientifique et l'OMS à proposer d'appliquer la même stratégie de traitement pour la malaria que pour la tuberculose et le VIH/SIDA, à savoir la combinaison de médicaments avec différents modes d'action, en favorisant si possible l'usage d'une combinaison qui inclut un dérivé de l'artémisinine [12, 13]. Plus récemment, une prise de position claire pour l'abolition complète des monothérapies a été largement diffusée et des mécanismes mis en place pour son application en Afrique.

### Antipaludéens disponibles actuellement et en développement

Les piliers du traitement de la malaria sont les quinolines, les antifolates et, plus récemment, les dérivés de l'artémisinine (cf. tab. 1 et [5]). Les quinolines incluent celles de type I, à savoir les 4-amino-quinolines (chloroquine, amodiaquine

et pyronaridine) et celles de type II, les arils-amino-alcools (quinine et quinidine, méfloquine, halofantrine et luméfantrine). Les quinolines de type I inhibent la détoxification de l'hème (un des métabolites de la digestion de l'hémoglobine). Les médicaments de type II ont des cibles différentes. Les parasites ont une susceptibilité (résistance) inverse entre quinolines de type I et II. Les antifolates incluent la pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar<sup>®</sup>), chlorproguanil-dapson (Lab-Dap<sup>®</sup>) et atovaquone-proguanil (Malarone<sup>®</sup>). Ces antifolates sont classifiés en deux groupes: 1) le type I (sulfonamides et sulfones) qui prévient la formation de dihydroptéroate catalysé par la dihydroptéroate synthase (DHPS) et 2) le type II (pyriméthamine et biguanide) qui inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR) en prévenant ainsi la réduction de dihydrofolate en tétrahydrofolate. L'artémisinine est le composant actif de l'herbe chinoise *Qing Hao* utilisée en Chine depuis des décennies. Le mode d'action n'est pas connu mais il est admis que l'effet parasiticide est probablement dû aux différents métabolites intermédiaires de ce produit plutôt que par la molécule intacte. Les composants de l'artémisinine agissent plus rapidement que toute autre médicament et ont une demi-vie très courte, raison supplémentaire pour qu'on les combine à d'autres classes d'antipaludéens. Actuellement sont utilisés les dérivés semi-synthétiques artésunate, artémether, artéether et dihydroartémisinine (le métabolite commun de tous ces dérivés). Deux combinaisons se présentent en une seule tablette (combinaison fixe), artémether-luméfan-



**Figure 1**  
Régions endémiques pour la malaria et résistance du parasite rapportée en 2004 (Source: OMS, 2005).

trine (Coartem<sup>®</sup>, Riamet<sup>®</sup>) et dihydroartémisinine-pipéraquline (Artéquina<sup>®</sup>), cette dernière n'étant pas encore approuvée par les instances de contrôle des médicaments comme l'EMA ou la FDA. D'autres combinaisons se présentent sous la forme de deux tablettes réunies en une plaquette (artésunate + méfloquine ou amodiaquine ou sulfadoxine-pyriméthamine).

Les composants de la combinaison artémetherluméfantrine ont été étudiés et développés en Chine par l'Académie des sciences médicales militaires et la Kunming Pharmaceutical Factory. La combinaison, enregistrée en Chine depuis 1992, a été reprise et améliorée par Novartis qui a signé une collaboration avec les groupes précités. Cette combinaison, enregistrée en Suisse en 1999, est sur le marché selon une stratégie «dual-pricing»: le Riamet<sup>®</sup> est disponible dans les pays développés non endémiques à un prix de 50 dollars environ. Le Coartem<sup>®</sup> est enregistré dans les pays d'endémie à un prix de 10 dollars environ. Récemment, un arrangement a été signé entre Novartis et l'OMS pour que le médicament soit disponible dans le secteur public des pays en développement au prix coûtant (1 dollar environ). L'efficacité de cette combinaison chez les patients semi-immuns a été largement évaluée tant en Asie du Sud-est qu'en Afrique.

La combinaison de dihydroartémisinine-pipéraquline (Artéquina<sup>®</sup>) est commercialisée en Chine et au Cambodge. Elle a été évaluée de façon extensive dans des études cliniques en Thaïlande, Vietnam, Cambodge et Chine et a montré une excellente tolérabilité et une efficacité légèrement supérieure à celle du Coartem<sup>®</sup> dans les zones de multirésistance, en Indonésie notamment [14].

La combinaison artésunate-méfloquine est utilisée depuis plus de dix ans comme traitement de première ligne en Thaïlande et autres régions du Sud-est asiatique avec une excellente efficacité à long terme.

Il est probable que l'association artésunate-SP va avoir une durée de vie relativement courte, en raison de l'efficacité faible de SP dans la majorité des pays.

Le tableau 2 résume l'état du développement des antipaludéens pour le traitement de la malaria non compliquée.

**Tableau 2. Etat du développement des antipaludéens pour le traitement de la malaria non compliquée.**

Développement avancé	Phase intermédiaire	Phase précoce
Chlorproguanil-dapsone	Artésunate-chlorproguanil-dapsone	Fosmidomicine
Artésunate-sulfadoxine-pyriméthamine	Artésunate-pyronaridine	Chloroquine à chaîne courte
Artésunate-amodiaquine		Artémisone
Dihydroartémisinine-pipéraquline		Bisoquine (dérivé à base de plomb)
Artémether-luméfantrine en formulation pédiatrique		

## Difficultés de déploiement

Les combinaisons à base d'artémisinine sont les meilleurs médicaments disponibles actuellement pour le traitement de la malaria à *Plasmodium falciparum*. Elles ne permettront cependant pas de contrôler la malaria ni de ralentir le développement de la résistance sans une couverture suffisante de la population, un dosage correct et une bonne adhérence. Les facteurs limitant le déploiement des combinaisons à base d'artémisinine sont leur coût relativement élevé, la connaissance limitée du personnel de santé et du public en ce qui concerne le concept des thérapies combinées et le manque de données sur la sûreté des combinaisons à base d'artémisinine pendant la grossesse. Des questions opérationnelles sont également cruciales, telles que l'usage inapproprié des médicaments (fièvres dues à autre chose que la malaria), l'absence de formulation facile à administrer chez le petit enfant, l'absence d'un bon système de pharmacovigilance et un déséquilibre potentiel entre demande et fourniture. Des difficultés structurelles empêchent les populations les plus démunies d'avoir un accès à ces médicaments efficaces. Cinquante pays environ ont adopté les combinaisons à base d'artémisinine comme traitement de première ou deuxième ligne, mais seulement une dizaine l'ont effectivement à disposition. Le principal écueil actuel n'est donc pas l'absence d'antipaludéens efficaces mais le manque d'assurance d'un déploiement à large échelle. Ce dernier passe par l'amélioration des capacités locales, le renforcement des institutions dans les pays d'endémie pour créer une infrastructure appropriée et une masse critique d'experts pour le déploiement. Le problème des médicaments factices, qui peut atteindre jusqu'à 75% des antipaludéens disponibles sur le marché, aggrave encore la situation.

## Malaria importée

### Traitement de la malaria non compliquée à *Plasmodium falciparum*

La malaria est une infection commune lors de fièvre au retour de voyage [15]. Dans un service d'urgence, 20% des fièvres au retour des tropiques sont attribuables à une malaria. En milieu ambulatoire, la probabilité prétest est <10%. Il faut savoir que tout malaise ou mal de tête peut être dû à une malaria et qu'il est nécessaire d'exclure ce diagnostic, même en l'absence d'histoire de fièvre ou de température >38°. Dans ce contexte, les tests rapides de détection d'antigènes du *Plasmodium* sont aussi performants que l'examen microscopique, voire plus, et offrent ainsi une aide considérable dans les établissements où les résultats ne sont pas disponibles immédiatement, voire même dans les cabinets médicaux [16, 17].

Tableau 3. Médicaments antipaludéens pour le traitement de la malaria non compliquée à *Plasmodium falciparum*.

Médicament	Dosage adulte	Contre-indications	Avantages	Désavantages	Indication préférentielle
Riamet® (artéméther-luméfanantrine)	2 × 4 cp/j × 3 j	Grossesse, hypersensibilité à l'un des composés, poids <5 kg.	Etudes cliniques prouvant l'excellente efficacité et la bonne tolérance. Efficace contre toutes les espèces plasmodiales et sur les souches multi-résistantes de <i>P. falciparum</i>	Prise pendant un repas riche en graisses	Meilleure option pour le traitement de la malaria non compliquée car utilisable dans toutes les situations, exceptée la grossesse
Malarone® (atovaquone-proguanil)	4 cp/j × 3 j	Grossesse, poids <11 kg, intolérance aux composants.	Bonne efficacité et bon profil d'effets secondaires. Efficace contre les souches multi-résistantes de <i>P. falciparum</i>	Résistance de certaines souches africaines. Interaction médicamenteuse avec le paracétamol et métoprololamide. Souvent utilisée en prophylaxie. Prise pendant un repas	Excellente alternative de traitement si pas déjà pris comme prophylaxie pour les voyageurs venant de toute région sauf le Nigéria
Lariam®, Méphaquine® (méfloquine)	3, 2, 1 cp à intervalle de 8 h	Epilepsie, anamnèse de maladie psychiatrique, intolérance aux composants.	Bonne efficacité sur toutes les espèces plasmodiales et bon profil de sécurité. Utilisable chez les enfants et les femmes enceintes.	Effets secondaires de type neuropsychiatrique, surtout à dose curative. Résistance isolée de <i>P. falciparum</i> , notamment du Sud-est asiatique	Anamnèse de bonne tolérance. Grossesse. Enfant de petit poids
Quinine	3 × 10 mg/kg/j × 5 j	Hypersensibilité à la quinine.	Utilisable pendant la grossesse et chez les petits enfants. Efficacité rapide sur toutes les espèces plasmodiales et les souches résistantes	Effets secondaires fréquents et difficilement tolérable. Doit être utilisée en combinaison avec doxycycline ou autre antipaludéen	Grossesse et petits enfants
Doxycycline®, Supracycline®, Vibramycine® (doxycycline)	2 × 100 mg/j × 5 j	Grossesse, allaitement, enfant <8 ans, hypersensibilité à la doxycycline.	Efficace en association avec d'autres antipaludéens. Bon profil de sécurité. Efficace contre les souches multi-résistantes et contre des bactéries telles que <i>Leptospira</i> et <i>Rickettsia</i>	Doit être utilisé en association avec d'autres antipaludéens, notamment quinine. Interactions médicamenteuses. Risque de mycose vaginale	Alternative de traitement en association avec la quinine

Adapté du Bulletin de l'Office Fédéral de la Santé Publique, Supplément I, mars 2006 (avec détails du dosage chez l'enfant)

Jusqu'à récemment, l'arsenal médicamenteux pour le traitement de la malaria se bornait à la CQ, quinine, SP, méfloquine et doxycycline. Depuis la dernière décennie, l'atovaquone-proguanil (Malarone®) et l'artéméther-luméfanantrine (Riamet®) ont élargi l'éventail des médicaments disponibles. En raison du faible collectif de cas de malaras importées, il est impossible de réaliser des études randomisées comparatives en double aveugle en utilisant les différents traitements ou combinaisons de traitement disponibles. Pour cette raison, certains experts, notamment en Angleterre, continuent à utiliser des médicaments que l'on estime obsolètes dans d'autres pays d'Europe, à savoir la quinine et SP [18].

Le tableau 3 résume les avantages et inconvénients des différentes options thérapeutiques pour le traitement de la malaria non compliquée à *Plasmodium falciparum*. La meilleure option thérapeutique est la combinaison d'artéméther-luméfanantrine (Riamet®). En effet, nous avons récemment achevé une étude qui inclut le plus grand échantillon de personnes non immunes atteintes de malaria à *Plasmodium falciparum* [19]. Il s'agissait d'un essai clinique ouvert, non comparatif, où nous avons inclus 165 patients vivant dans des régions non endémiques pour la malaria, dont 57 étaient de race caucasienne. Cette étude a montré une excellente efficacité puisque 96% des patients ont été complètement guéris et n'ont pas eu de recrudescence de parasites à 28 jours. Le traitement a été particulièrement bien toléré et la plupart des effets secondaires étaient légers ou modérés, et plutôt en relation avec la malaria qu'avec le médicament. Il n'y a notamment pas eu de changement significatif sur le tracé électrocardiographique, ce qu'on eût pu craindre en raison de la similarité structurelle entre luméfanantrine et halofantrine. Cette combinaison doit être prise à raison de six doses à répartir sur trois jours comprenant chacune quatre comprimés (dose totale adulte = 24 comprimés) avec un repas riche en graisses pour améliorer l'absorption. Nous pensons qu'il faut donner la préférence à cette combinaison sur les autres alternatives de traitement, notamment atovaquone-proguanil, quinine ou méfloquine. En effet, la Malarone® est souvent utilisé en prophylaxie et il est déconseillé de soigner une malaria avec la même classe de médicament que celle utilisée en prévention. De plus, il y a davantage de cas rapportés de résistance à la Malarone®, notamment au Nigéria, qu'à la méfloquine ou au Riamet®. Si tant la méfloquine que la quinine sont en général efficaces dans la malaria non compliquée, l'importance des effets secondaires devrait à notre avis faire proscrire leur utilisation dans cette indication puisque les malades se plaignent plus des effets secondaires des médicaments (vertiges, tinnitus pour la quinine et vertiges, malaises pour la méfloquine) que de ceux liés à la maladie elle-même. Il est clair

que tous les médicaments mentionnés dans le tableau 3 peuvent être utilisés s'il existe une contre-indication au Riamet® (grossesse, poids <5 kg ou intolérance aux différents composés). Il faut noter cependant qu'il est déconseillé d'utiliser la quinine seule en raison de la courte durée d'action, de même que la doxycycline puisque celle-ci n'est pas suffisante pour réduire la charge parasitaire. Les doses de ces différents médicaments sont mentionnées dans le tableau 3. En ce qui concerne la chloroquine, celle-ci peut encore être utilisée formellement pour le traitement de la malaria à *Plasmodium falciparum* provenant des Caraïbes puisqu'aucune résistance n'a été décrite dans cette région.

A noter encore que les patients atteints de malaria à *Plasmodium falciparum* peuvent être traités ambulatoirement s'il n'existe pas de critères d'admission (voir D'Acromont et al. [20]). Dans la pratique, nous préférons utiliser un des traitements standards mentionnés ci-dessus par mesure de précaution. Nous estimons que SP n'a plus sa place dans le traitement de la malaria importée.

#### Traitement de la malaria à *Plasmodium non falciparum*

Lorsque l'on fait un diagnostic de malaria à *Plasmodium vivax*, *ovale* ou *malariae*, il est important de s'assurer que le patient n'a pas une infection mixte à *falciparum* et que l'espèce a été correctement identifiée. L'adjonction d'un test rapide de malaria est utile dans ces cas pour s'assurer de l'espèce.

La chloroquine (CQ) est le traitement de choix pour le traitement des parasites autres que *falciparum*, même si des souches résistantes ont été identifiées dans le Pacifique sud (notamment en Papouasie Nouvelle-Guinée) et l'Asie du sud-est (Indonésie et Thaïlande). En présence d'une malaria à *Plasmodium vivax* ou *ovale*, il est nécessaire d'ajouter la primaquine pour éliminer les formes dormantes du foie (hypnozoïtes) et assurer une «cure radicale». La dose de CQ pour un adulte est de 600 mg par voie orale puis 300 mg à 6, 24 et 48 heures. La primaquine doit être donnée à raison de 30 mg/j, et ceci sur une période de 14 jours, après s'être assuré que le patient n'a pas une déficience en glucose 6-phosphates deshydrogénase.

Si l'on est en présence d'un patient avec signes de danger ou haute densité parasitaire ou qu'il revient d'Afrique, il est en général préférable de donner un traitement de Riamet® que de CQ car le risque d'avoir manqué un *Plasmodium falciparum* n'est pas négligeable dans ces situations et peut entraîner des conséquences fatales.

#### Traitement de la malaria sévère

L'identification précoce des signes de danger ou des complications potentiellement sévères est cruciale pour une prise en charge adéquate. Le

décès peut survenir très rapidement et il est nécessaire d'instaurer le traitement au plus vite, même en l'absence de diagnostic de confirmation.

Les options de traitement sont la quinine (intraveineuse), l'artésunate (intraveineux) et l'artéméther (intramusculaire). Ce dernier est probablement moins efficace que l'artésunate, en tout cas dans les études qui les ont comparés directement. En raison du nombre limité de cas de malaras importées sévères, il est impossible de conduire une étude randomisée comparative entre les dérivés de l'artémisinine et la quinine. En l'absence de telles études, il est raisonnable de s'appuyer sur les données récoltées dans des études comparatives réalisées dans les pays d'endémie, même s'il faut se rappeler que les personnes non immunes ont moins de capacité de lutter contre le parasite que les personnes vivant dans les zones infestées. Les études qui ont comparé la quinine et les dérivés de l'artémisinine ont ainsi montré que ces derniers réduisent la densité parasitaire plus rapidement [21]. Une étude multicentrique menée récemment en Asie du sud-est a montré qu'un traitement d'artésunate permettait une réduction de la mortalité chez les adultes avec malaria sévère par rapport à un traitement de quinine [22]. Il n'existe pas encore d'études similaires en Afrique où les profils de résistance sont un peu différents. A l'heure actuelle, l'artésunate intraveineux de bonne qualité n'est malheureusement pas disponible en Europe. Nous espérons que la situation va rapidement évoluer, ceci d'autant plus que des patients revenant du Sud-est asiatique pourraient être infectés avec des parasites résistants à la quinine. En plus, la quinine a des effets secondaires nettement plus marqués, notamment proarythmogènes et éventuellement fibrinolytiques, qui peuvent aggraver les effets primaires de la malaria.

La dose de quinine est de 10 mg/kg (maximum 700 mg) à donner par voie intraveineuse trois fois par jour (dose de charge 20 mg/kg [maximum 1400 mg] en l'absence de chimioprophylaxie ou traitement préalable); pour l'artésunate, dose de 2,4 mg/kg intraveineux aux heures 0, 12 et 24 heures puis une fois par jour; pour artéméther, dose de 3,2 mg/kg à donner intramusculaire comme dose de charge puis 1,6 mg/kg par jour (pour un total de 640 mg). Tous ces médicaments devraient être poursuivis jusqu'à résolution des complications. A ce stade, un traitement oral peut être entrepris avec artéméther-luméfantine ou adovaquone-proguanil, sur une durée correspondant au 2/3 de la dose totale au minimum. Il est évidemment possible de poursuivre par un traitement oral de quinine associé à la doxycycline, si ces médicaments ont été raisonnablement tolérés par voie intraveineuse.

Il faut toujours être vigilant en présence de complications persistantes et penser à une co-infec-

tion possible causée par des bactéries gram-négatives. Dans ces cas, l'indication à une antibiothérapie à large spectre doit être relativement large.

## Conclusion

Il existe maintenant des médicaments bien tolérés et efficaces pour lutter contre la malaria. Les combinaisons à base de dérivés de l'artémisinine représentent l'option thérapeutique la plus sûre dans toutes les régions du monde, y compris pour la malaria importée. L'accès au médicament par les populations les plus démunies est

le défi actuel auquel doivent faire face les services nationaux de santé dans les pays d'endémie. Paradoxalement, les patients atteints de malaria sévère dans les pays industrialisés n'ont pas non plus accès au médicament le plus efficace, i.e. l'artésunate intraveineux, ceci pour des raisons compréhensibles de législation. Le résultat est cependant le même, à savoir l'administration d'un traitement sub-optimal, ce qui est inacceptable tant pour les patients en Afrique que pour ceux de nos pays, et devrait être urgemment corrigé.

Remerciements: Dr Alain Michaud (médecin généraliste, Nyon) pour sa lecture critique du manuscrit.

## Références

- 1 Trouiller P, Olliaro P, Torreele E, Orbinski J, Laing R, Ford N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet*. 2002; 359:2188-94.
- 2 Moran M. A breakthrough in R&D for neglected diseases: New ways to get the drugs we need. *PLoS Med*. 2005;2(9): e302.
- 3 Snow RW, Trape JF, Marsh K. The past, present and future of childhood malaria mortality in Africa. *Trends Parasitol*. 2001;17:593-7.
- 4 White NJ. Antimalarial drug resistance. *J Clin Invest*. 2004;113:1084-92.
- 5 Olliaro P. Drug Resistance Hampers Our Capacity to Roll Back Malaria. *Clin Infect Dis*. 2005;41:S247-57.
- 6 World Health Organization (WHO). Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. WHO/HTM/RBM/2003.50. World Health Organization, Geneva, Switzerland 2003.
- 7 World Health Organization. Global report on the susceptibility of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs (1996-2004). WHO/HTM/MAL/2005.1103.
- 8 White NJ. The assessment of antimalarial drug efficacy. *Trends Parasitol*. 2002;18:458-64.
- 9 Mugittu K, Abdulla S, Falk N, Masanja H, Mshinda H, Beck H-P, Genton B. Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine in Tanzania after two years of use as first line drug for uncomplicated malaria: protocol assessment and implication for treatment policy strategies. *Malaria Journal*. 2005;4:55-8.
- 10 Myint HY, Tipmanee P, Nosten F, et al. A systematic overview of published antimalarial drug trials. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004;98:73-81.
- 11 World Health Organization (WHO). World Malaria Report. 2005. WHO/HTM/MAL/2005.1102. RBM, UNICEF, World Health Organization, Geneva, Switzerland 2005.
- 12 World Health Organization (WHO). Antimalarial drug combination therapy. Document no. WHO/CDS/RBM/2001.35. Geneva: WHO 2001.
- 13 World Health Organization (WHO). 2006. Guidelines for the treatment of malaria. WHO/HTM/MAL/2006.1108. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- 14 Ratcliff A, Siswanto H, Kenangalem E, Maristela R, Wuwung R, et al. Two fixed-dose artemisinin combinations for drug-resistant falciparum and vivax malaria in Papua, Indonesia: an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2007;369:757-65.
- 15 D'Acremont V, Ambresin AE, Burnand B, Genton B. Practice Guidelines for fever in returning travelers and migrants. *J Travel Med*. 2003;10(Supplement 2):S25-S52.
- 16 Marx A, Pewsner D, Egger M, Nüesch R, Bucher HC, Genton B, et al. Accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2005;142:836-46.
- 17 Genton B. Diagnostic de malaria chez le praticien: comment gérer l'incertitude. *Rev Méd Suisse*. 2005;1:1284-9.
- 18 Whitty CJM, Lalloo D, Ustianowski A. Malaria: an update on treatment of adults in non endemic countries. *BMJ*. 2006;333:241-5.
- 19 Hatz C, Soto J, Nothdurft HD, Zoller T, Weitzel, Loutan L, et al. Treatment of acute uncomplicated falciparum malaria with artemether-lumefantrine in non immune populations: a safety, efficacy and pharmacokinetic study. Submitted to the American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.
- 20 D'Acremont V, Landry P, Darioli R, Stuerchler D, Péroud A, Genton B. Treatment of imported malaria in an ambulatory setting: prospective study. *Br Med J*. 2002;324:875-7.
- 21 Artemether-Quinine Meta-analysis Study Group. A meta-analysis using individual patient data of trials comparing artemether with quinine in the treatment of severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2001;95: 637-50.
- 22 Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 2005;366: 717-25.
- 23 Hatz C, Beck B, Blum J, Bourquin C, Brenneke F, Funk M, et al. Prophylaxie antipaludique pour les séjours à l'étranger de courte durée. *Supplementum I. Bulletin de l'OFSP, mars 2006*.

## Correspondance:

Blaise Genton, MD PhD DTMH  
Ifakara Health  
Research & Development Centre  
PO Box 78 373  
Dar es Salaam  
United Republic of Tanzania  
[Blaise.genton@unibas.ch](mailto:Blaise.genton@unibas.ch)