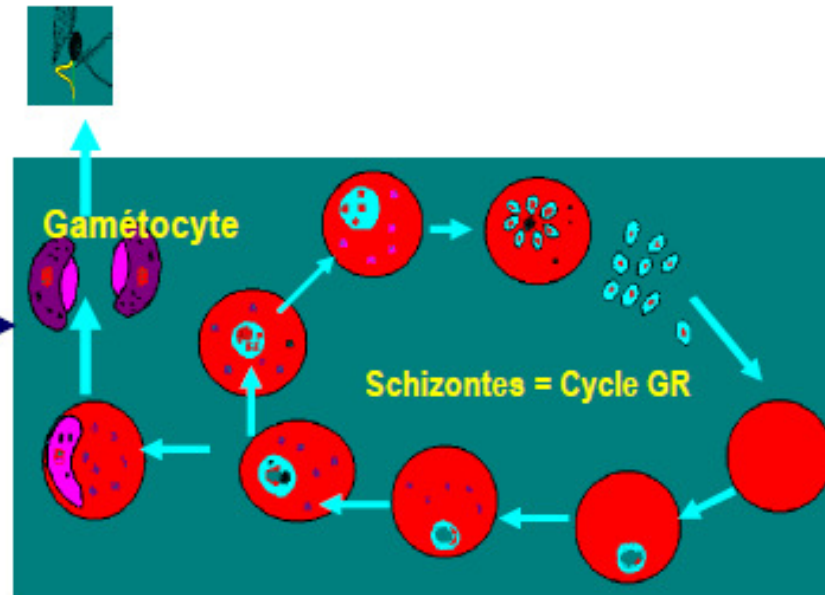
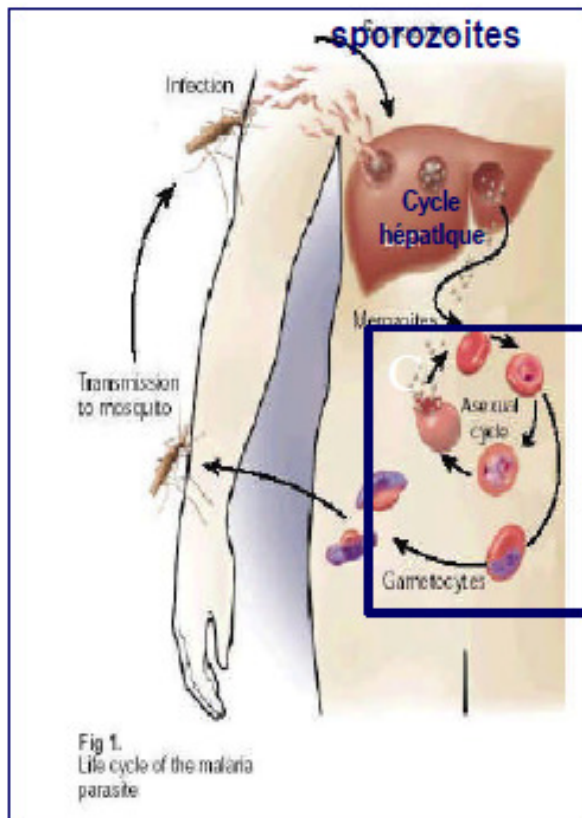


*Cycle* → *clinique*  
*traitement*



## ...Le Monde du Paludisme autochtone

- 500 millions de cas par an dans le monde
- 1-2 millions de morts par an (*P. falciparum*)
- enfants entre 6 mois et 4 ans
- Afrique intertropicale +++ : 1/4 des décès chez l'enfant dus au paludisme

## ...et le monde du Paludisme d'importation chez le voyageur

- Au moins 30 millions de voyageurs par an  
(15 % : motif professionnel)
- Une augmentation des voyages internationaux de 73 % en 15 ans
- 25000 cas annuels de paludisme d'importation estimés dans le monde
- 10000 cas mondiaux déclarés par an
- 150 morts par an

# Classification des antimalariques selon leur point d'impact



**GAMETOCYTOCIDES** : Formes sexuées et formes hépatiques

**SCHIZONTOCIDES** : Formes endoérythrocytaires asexuées

- lysosomotropes
- antimétabolites
- antibiotiques

## Médicaments

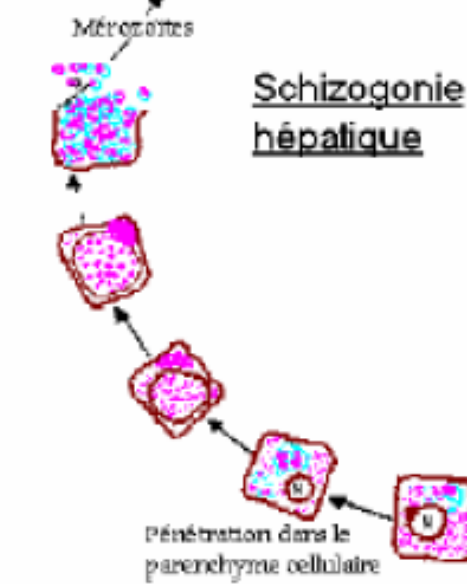
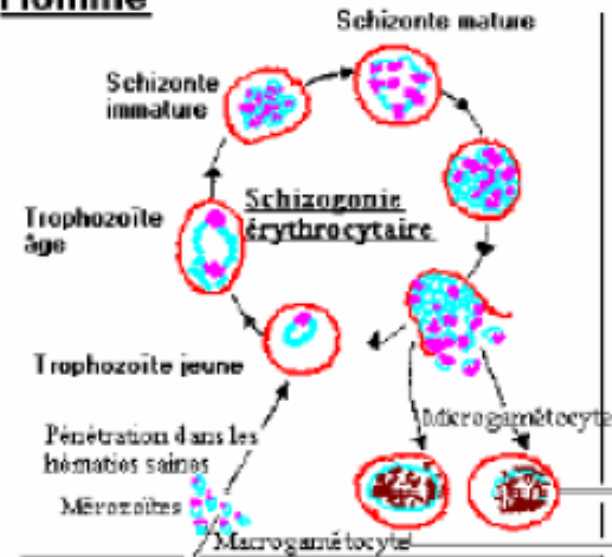
Schizontocides érythrocytaires

Gamétocytocides

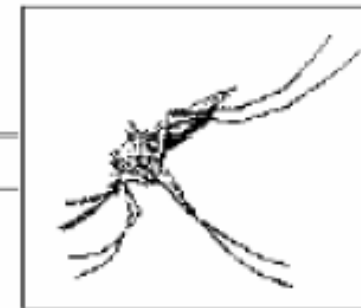
et

Schizontocides hépatiques

Homme



Moustique



*Anopheles spp*

Cycle sexué sporogonie

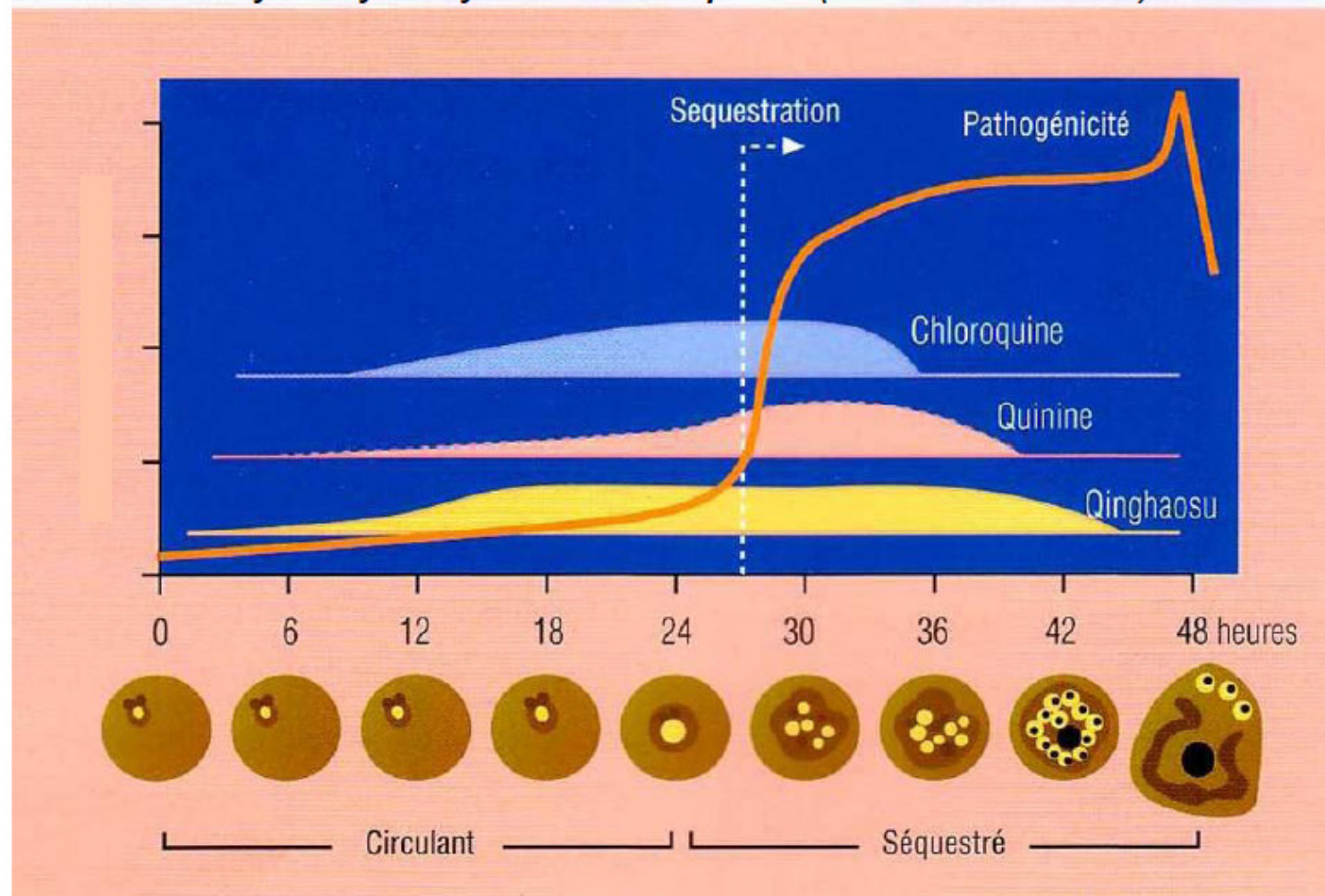
Macrogamétocyte

Exflagellation microgamétocyte

Oocyste contenant des sporozoïtes

Schéma du cycle de *Plasmodium falciparum* (NCDC, site Web: <http://www.malaria.org>)

**Phases auxquelles 3 antipaludiques sont actifs en fonction du cycle érythrocytaire de *P. falciparum* (White NJ et al. 1989)**



## MODES D'ACTION DES ANTIPALUDIQUES

- Inhibition de la digestion de l'hémoglobine dans la vacuole nutritive du plasmodium:
  - 1- chloroquine, amodiaquine, *pipéraquline*
  - 2- quinine, méfloquine, halofantrine, luméfantrine
- Alkylation des métabolites de l'hémoglobine, production de radicaux libres: artémisinines (dihydro-)
- Blocage de la fabrication des acides nucléiques:
  - 1- cytochrome b $\rightarrow$ ATP $\searrow$ : atovaquone
  - 2- inhibition de la DHPS: sulfadoxine, dapsonne (antifoliques)
  - 3- inhibition de la DHFR: pyriméthamine, cycloguanil (antifoliniques)

# PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES (1)

- **I- SCHIZONTOCIDES ERYTHROCYTAIRES**

- 1) ANTIPALUDIQUES NATURELS:

- ALCALOÏDES DU QUINQUINA\*

- Quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine

- (Quinimax®, Quinoforme®, Surquina®, Quinine Lafran®, ...)

- DERIVES DU QINGHAO (armoïse)\*

- Qinghaosu ou artémisinine, artéméther, artésunate

- (Paluther®, Coarsucam®, Riamet®, Coartem®, Eurartesim®...)

(\*actifs en bloquant l'utilisation de l'hémoglobine par le plasmodium)

## PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES (2)

- I- SCHIZONTOCIDES ERYTHROCYTAIRES

- 2) ANTIPALUDIQUES DE SYNTHÈSE

- AMINO-4-QUINOLEINES\*

- Chloroquine** (Nivaquine®, Resochin®, Aralen®, Avlochlor®),

- Amodiaquine** (Flavoquine®, Camoquin®)

- Pipéraquine** (amino-4-quinol. doublée, *Artequin®*, *Eurartesim®*)

- AMINO-ALCOOLS (ou aryl-amino-alcools)\*

- Méfloquine** (Lariam®),

- Halofantrine** (Halfan®),

- Luméfántrine** (*Riamet®*, *Coartem®*)

(\*actifs en bloquant l'utilisation de l'hémoglobine par le plasmodium)

## PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES (3)

- I- SCHIZONTOCIDES ERYTHROCYTAIRES

- 2) ANTIPALUDIQUES DE SYNTHÈSE

- ANTI-FOLIQUES, ANTI-FOLINIQUES\*

- Sulfadoxine+pyriméthamine (Fansidar®)

- Pyriméthamine (Daraprim®, Malocide®)

- Proguanil > cycloguanil (Paludrine®)

- Pyriméthamine+dapsone (Maloprim®)

- ~~Chlorproguanil+dapsone (Lapdap®)~~

(\*inhibiteurs de la DéHydro-Ptéroate-Synthase (DHPS) ou de la DéHydro-Folate-Réductase (DHFR) et bloquent la synthèse des acides nucléiques du plasmodium)

# PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES (4)

- **I- SCHIZONTOCIDES ERYTHROCYTAIRES**

- 3) AUTRES ANTIPALUDIQUES

- Atovaquone* (+ proguanil = *Malarone*®)

- Pyronaridine ( +artésunate = *Pyromax*™)

- 4) ANTIBIOTIQUES

- Doxycycline* (*Doxypalu*®, *Granudoxy*®, ...),  
macrolides ?, fluoroquinolones ?

- **II- GAMETOCYTOCIDES + FORMES HEPATIQUES**

- AMINO-8-QUINOLEINE

- Primaquine (*Primaquine*®)

- Tafénoquine (? *Etaquine*™)

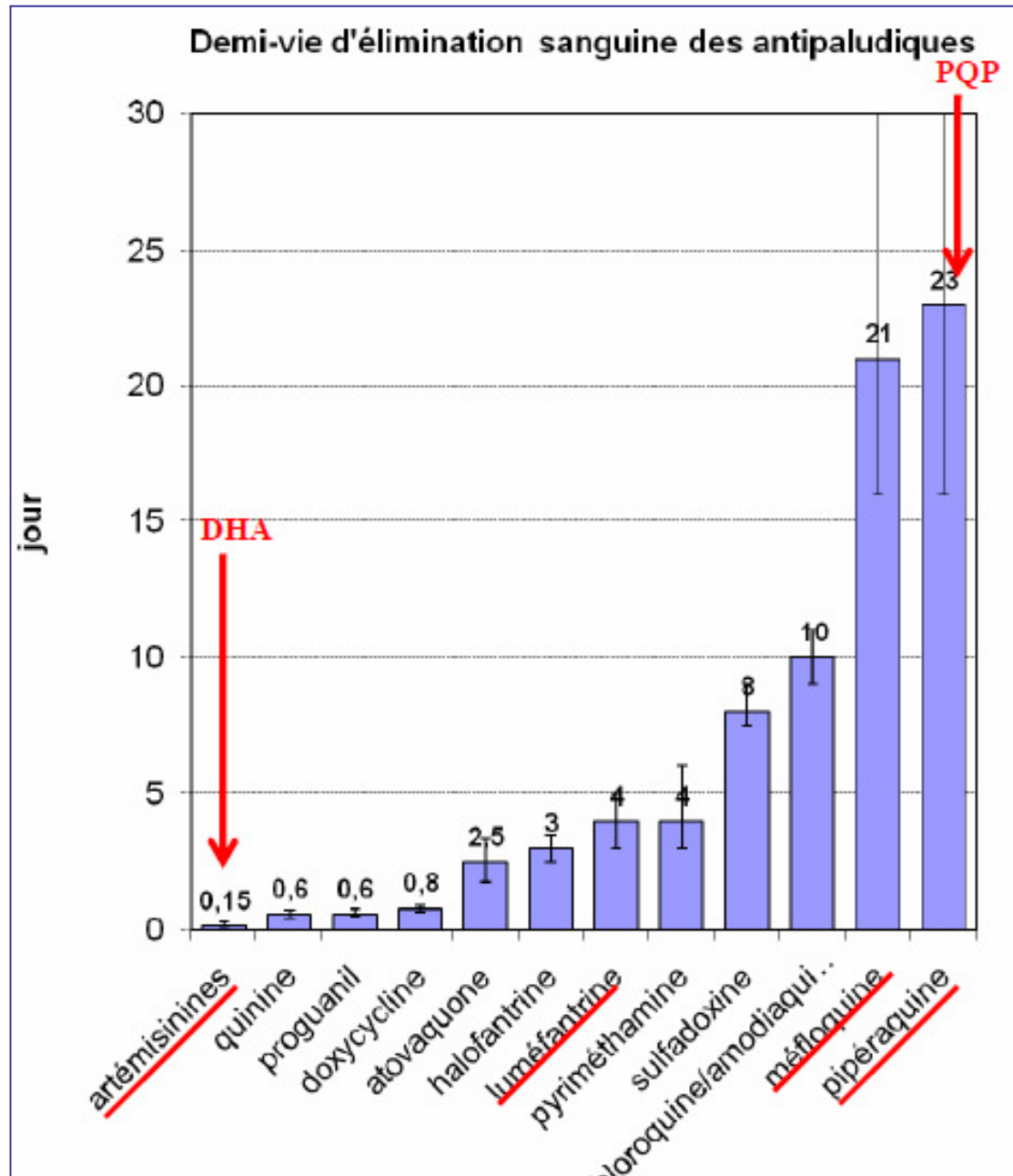
# PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES

## • Traitements curatifs

- Quinine
- Chloroquine (*Nivaquine*®)
- Amodiaquine (*Flavoquine*®)
- Méfloquine (*Lariam*®)
- Halofantrine (*Halfan*®)
- Sulfadoxine+pyriméthamine (*Fansidar*®)
- Cyclines (hors AMM)
- Atovaquone-proguanil (*Malarone*®)
- Artéméther-luméfantrine (*Riamet*®, *Coartem*®)
- ~~Artésunate cp (*Arsumax*®)~~,  
artéméther IM (*Paluther*®)  
artésunate IV (ATU)

## • Traitements prophylactiques

- Chloroquine
- Proguanil (*Paludrine*®)
- Chloroquine+proguanil (*Savarine*®)
- Méfloquine
- Doxycycline (*Doxypalu*®)
- Atovaquone-proguanil
- Tafénoquine (à l'étude ?)



## Promouvoir des bithérapies antipaludiques

### OBJECTIF:

- 2 molécules à mode d'action différent (synergie ?)
- Rapidement efficace sur *P. falciparum*
- Demi-vies d'élimination sanguine complémentaires ou coordonnées
- Bien tolérée
- Administrable en cure brève (1 à 3 jours)
- Coût modéré

## Pourquoi un dérivé de l'artémisinine dans une combinaison ?

- Mode d'action nouveau, non apparenté à celui des quinoléines ou des antifoliques (pas de résistance croisée)
- Rapidité et intensité de l'activité anti parasitaire, dès le stade trophozoïte: clairance parasitaire rapide
- Inhibe partiellement l'apparition des gamétocytes: diminution de l'endémie à *P. falciparum*
- Peu ou pas de résistance de *P. falciparum* cliniquement identifiée à ce jour (rare en 2007 en Asie SE)
- Demi-vie d'élimination courte: avantage / inconvénient
- Bonne tolérance (sauf pendant la grossesse, 1<sup>er</sup> T ?)

# quinine

- Quinoléine-méthanol (v. 1630), administration IV rapide dangereuse, demi-vie d'élimination 5 -18h ;
- cinchonisme = bourdonnements, hypoacousie, vertiges, rapidement réversibles ;
- pas abortive ;
- lors de surdosage : hypotension, collapsus ;
- dose : 12mg/kg toutes les 12h pendant 5-7 jours en IV, IR, IM (injection profonde dans la cuisse) ou *per os* ;
- les chimiorésistances de *P. falciparum* sont peu fréquentes sauf dans les régions frontalières de la Thaïlande et en Amazonie.

## chloroquine (Nivaquine®)

- Amino-4-quinoléine (1945) ; absorption très rapide, se concentre dans les cellules, faible Vd :  
concentrations transitoirement toxiques en IV ou IM, Cmax 1-8h, demi-vie 2-3 j (demi-vie terminale 2 mois) ;
- peut entraîner une rétinopathie (> 75g par an), parfois prurit très intense chez les sujets de race noire, troubles digestifs, céphalées, vertiges, troubles visuels ; au-delà de 1g (enfant) ou 4g (adulte) : hypotension artérielle, collapsus, arrêt cardio-respiratoire ;

## chloroquine (2 )

- médicament de choix du traitement présomptif du paludisme en zone d'endémie, du traitement curatif du paludisme à *P. falciparum* contracté en Amérique Centrale et en Haïti et à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* contracté en toutes zones : 25 mg/kg en 3 jours ;
- en chimioprophylaxie, en l'associant avec le proguanil dans les régions où des souches chloroquino-résistantes sont présentes mais minoritaires ;
- chloroquino-R fréquente de *P. falciparum*, R de *P. vivax* observées depuis 1989 en Asie.

## proguanil (Paludrine®)

- biguanide de synthèse (1948) ; absorption lente, complète, Cmax 3-6 h, biotransformation hépatique partielle en cycloguanil (30%) qui est la forme active, variable selon les sujets : les "métaboliseurs lents" risquent parfois un échec prophylactique, demi-vie 8-24 h ;
- la cyclisation forme une molécule proche de la pyriméthamine : résistance croisée ;
- le mieux toléré des antipaludiques, sans contre-indication, aphtose buccale parfois ;
- chimioprophylaxie : 3 mg/kg/j (n'est plus utilisé en thérapeutique) plus 1,5 mg/kg/j (Savarine®)
- analogue : chlorproguanil (Lapudrine®).<sup>9</sup>

## Chimiorésistance : définition

- Capacité d'une souche d'agent pathogène à se multiplier ou à survivre en présence de concentrations d'un médicament qui détruit normalement les parasites de la même espèce ou prévient leur multiplication.
- Résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques : toute fièvre après 72h de traitement avec une persistance de la même souche de *P. falciparum* que la souche initiale.

## Pourquoi le paludisme (à *falciparum*) est chimiorésistant ?

- Production de la chimio-resistance : mutation(s),
- Usage massif des antipaludiques :  $2 \times 10^9$  cp de chloroquine en 1978 en Afrique,
- Le profil pharmacocinétique individuel d'un médicament contribue à la sélection des parasites résistants (MQ > QU)

## sulfadoxine - pyriméthamine (Fansidar®)

Anti-folates (1965) ; demi-vie de 4 jours (P) et 5-8 jours (S), les sujets "acétyleurs rapides" élimineront rapidement la molécule (cause d'échec) ;

pas antipyrétique, action lente, résistance fréquente de *P.vivax* et *P.ovale* ; risque d'agranulocytose, d'épidermolyse grave (< 0,02%) ;

P : la résistance se sélectionne rapidement, est fréquente;

dose unique de 1 et 20 mg/kg de P et S, respectivement, en IM ou 1 cp/20 kg *per os* ;

altèrent la gamogonie chez l'Anophèle, ce qui diminue la transmission.

## méfloquine (Lariam®)

quinoléine-méthanol (1972) : élimination lente  
et variable, demi-vie de 6 à 41 jours ;

traitement : 20 à 25 mg/kg en 2 à 3 prises orales à 8h d'intervalle,  
chimio prophylaxie : 3 mg/kg/semaine ;

complications neuro-psychiatriques dans 1/200 à 1/1700 traitements  
curatifs ;

contre-indiquée dans les affections psychiatriques ou neurologiques  
;

chimiorésistances de *P. falciparum* peu fréquentes sauf dans les  
régions frontalières de la Thaïlande.

## halofantrine (Halfan ®)

- 9-phénanthrène-méthanol (1976) peu soluble ;
- absorption orale très variable selon les sujets (moy. 36%) : rechutes tardives (1 à 3 sem.) liées à une absorption insuffisante ; une seconde cure expose à un risque majoré d'allongement du QT<sub>c</sub>, C<sub>max</sub> 9 -17 h, demi-vie 14 -80h ;
- transformée dans l'organisme en métabolite débutylé actif, de demi-vie 103 h en moyenne ;
- même spectre d'activité que la méfloquine, chimiorésistances de *P. falciparum* peu fréquentes (résistance croisée avec la méfloquine) ;
- allongement QT<sub>c</sub> fréquent, sans conséquences sauf chez des sujets ayant des anomalies cardiaques.

# atovaquone

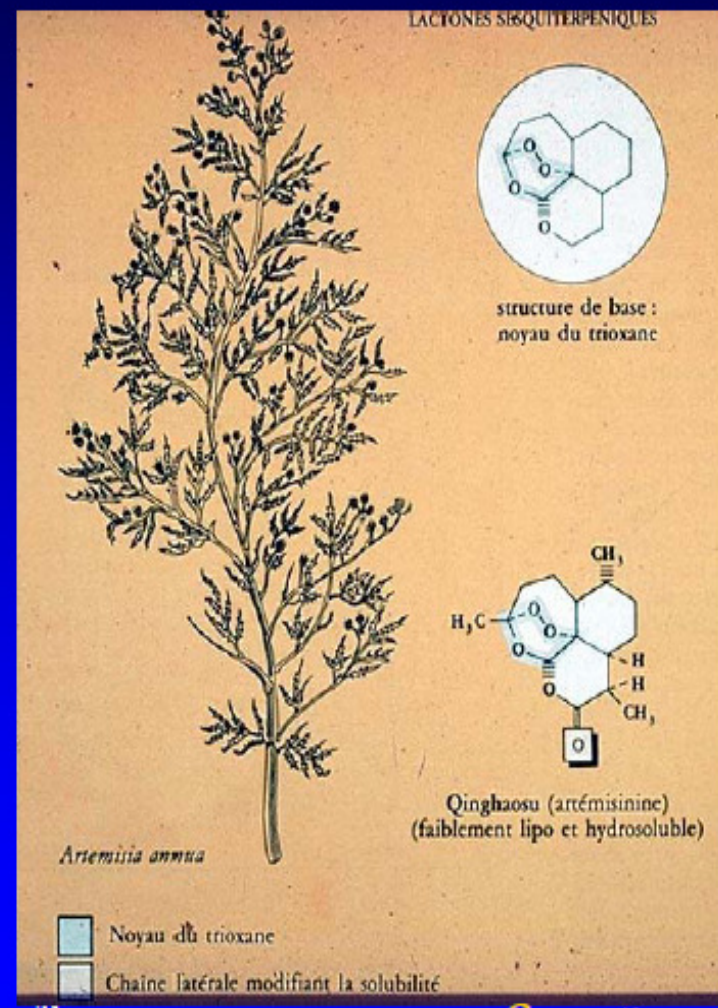
- Hydroxynaphthoquinone (1982), large spectre d'activité antiprotozoaire;
- biodisponibilité 22%, clairance plus lente dans les populations africaines ( $t_{1/2}$  73h) que dans les populations asiatiques ( $t_{1/2}$  31h), action schizonticide lente (TDP 60h) ;
- sélection de mutants résistants très rapide chez *P. falciparum* : 30% de rechutes, d'autant plus fréquentes que la charge parasitaire était élevée ;
- potentialisation avec le proguanil (indépendamment de l'action de son métabolite) ;
- association atovaquone-proguanil en traitement (1g + 400 mg/jx3) ou prophylaxie (250 mg + 100 mg/j) (Malarone®).

# doxycycline

- Schizontocide d'action lente, inhibiteur de la synthèse protéique ;
- effets secondaires digestifs, toxicité hépatique à forte dose, contre-indiquée dans la grossesse et chez l'enfant de moins de 8 ans ;
- donnée à 2x8 mg/kg per os x 7j avec la quinine ;
- en prophylaxie en cas de résistance ou d'intolérance à la méfloquine : 100 mg/j chez l'adulte (Doxypalu®).

# Du qinghaosu à l'artémisinine

- 4<sup>ème</sup> siècle av. JC : décoction de qinghaosu,
- 1970 : sesquiterpène lactones d'*Artemisia annua*,
- 1980 : artémisinine en Chine ;
- 1990 : artésunate, artémether, antipaludiques de première intention dans le SE asiatique.



## Antimalariques disponibles face à la résistance

• sulfadoxine -pyriméthamine (Fansidar®)	1	
• amodiaquine (Camoquin®, Flavoquine®)	2	
• <b>méfloquine</b> (Lariam®, Méphaquine®)	100, 10	
• artéméther (Paluther®)	10	
• artésunate (Arsumax®)	10	
• <b>quinine</b>	50	
• <b>halofantrine</b> (Halfan®)	300	
• associations :		
-méfloquine + artémether (ou artésunate)	10	
-amodiaquine + artesunate (Arsucam®)	10	
-dapson+ chlorproguanil (LapDap®)	10	
-quinine + cycline (ou clindamycin)	100	
-artémether + luméfantrine (Riamet®, coartem®)	300, 20	
-atovaquone + proguanil (Malarone®) <sup>32</sup>	300	Cnrçp

## luméfantrine

- Benflumétol (1993). Pas absorbée chez le sujet à jeun ( $t_{1/2}$  72-120h). La débutyl-luméfantrine, 5 à 8 fois plus active que la molécule parente, est produite par la CYP3A4 des microsomes hépatiques. La cinétique du métabolite n'est pas connue ;
- action similaire à la méfloquine et l'halofantrine (TDP 54h) ;
- allongement de l'espace QTc, ne semble pas dose dépendant ;
- association artémether-luméfantrine en traitement 80mg+480mg x2/j x 3 (Riamet®, Coartem®, 2000).

# Artéméther-Luméfantrine(A-L)

Riamet® ou Coartem® : cp à A=20mg + L=120mg

- **Artéméther**: dérivé liposoluble de l'artémisinine, bonne biodisponibilité,  $t_{\frac{1}{2}} = 2h$   
Toxicité neurologique chez l'animal en IM, rien per os; rien cliniquement chez l'homme.  
Activité rapide dès le stade trophozoïte: TDP $\approx$ 30h, et bloque la formation des gamétocytes.
- **Luméfantrine**: Amino alcool apparenté à l'halofantrine; biodisponibilité variable,  $t_{\frac{1}{2}} = 72-120h$ .  
Toxicité cardiaque ? Non.  
Activité schizonticide lente, TDP  $\approx$  54h
- Posologie adulte: 4 cp X 2/jour X 3 jours (6 prises en 3 jours, et non 4 en 2 jours)

## primaquine & tafénoquine (Etaquine®)

- amino-8-quinoléine (1951) ;
- absorption et métabolisation rapides ( $C_{\max}$  1 à 3h), demi-vie de 6h ;
- oxydante bloquant la respiration mitochondriale (contre-indiquée dans le déficit en G6PD) ;
- active contre les formes préérythrocytaires (dont les hypnozoïtes de *P. vivax* et *P. ovale*) (0,25 mg/kg/jour pendant 14 jours) et les gamétocytes des quatre espèces (0,75 mg/kg en prise unique).
- La tafénoquine (Etaquine®, en développement) serait mieux tolérée.



## *Antipaludiques*

Molécules	Caractéristiques
Chloroquine (CQ)= Nivaquine*	Pf sensible + Po + Pv, Prev.+ Cur. Pas de CI
Proguanil = Paludrine*  Nivaq. + Proguanil=Savarine*	Prévention Pf sensible et Intermédiaire .  Pas de contre-indications
Quinine*	Curatif Pf CQ. résistant et Palu. émétisant
Mefloquine = Lariam*	Prév. et Curatif Pf. CQ R . CI: grossesse , SNC
Sulfamide R = Fansidar*	Curatif Pf CQ R . CI: Allergie
Pyriméthamine = Malocide* Daraprim*	Prévention Pf QCR Afrique Est. CI : Allergie...

# Antipaludiques

Molécules	Caractéristiques
Cyclines+= vibramycine	Prév. + Cur.+Quinine : Synergie Pf résistant
Macrolides: Azithromycine / Dalacine	Idem que Cyclines :indiqué enfants /grossesse
Halofantrine = Halfan *	Cur.Pf CQ. R. Toxicité: cœur / non retenu Cons.
Arthémisinine = Paluther*	Curatif : Paludisme simple à Pf R (QC+MEF).
Atovaquone + Proguanil= Malarone*	Prév. + Curatif Pf résistant (CQ + MEF ) 1er anti-malarique actif sur les cycles hépatique et du GR, bonne tolérance
Primaquine / Etaquine	Actif cycle hépatique . Prévention. Pv Contre-indication : déficit en G6PD . Pas d'AMM en France

## Nouveaux antipaludiques

Action rapide	Caractéristiques
<b>Artéméther = Paluther* disponible pharmacie hospitalière</b>	<b>Curatif : Accès grave à Pf R à la QC +MEF En IM : 80mg/ml , boîte de 6 ampoules Tolérance : ↓ réticulocytes, ↓ QT, ↑ ASAT Posologie : Adulte = 480mg soit 1 amp 2 fois (160 mg) à J1 puis 1amp /J de J2-J5 OU 2amp/J pendant 3 jours Enfant = 3,2 mg/Kg à J1 puis 1,6mg / kg / 4 jours Contre-indication : grossesse sauf nécessité vitale ( neuro- paludisme )</b>
<b>Artésunate Arsumax*</b>	<b>Curatif : Accès simple Pf R, cp 50 mg, bte= 12 cps Posologie:Adulte=2cps 2 fois à J1 puis 1cp 2 fois /4J Enfant 12,5 – 25 Kg : 1 cp à J1 puis ½ cp /J pd 4j Enfant &gt; 25 kg : 2 cps à J1 puis 1cp /J pd 4 Jours</b>

CQ = chloroquine MEF : Mefloquine

AJANA/SMIV 2004

## *Nouvelles associations curatives*

Molécules	Caractéristiques
Riamet * OU Coartem*	Benflumetol ou Lumefantrine 120 mg + Artéméther 20 mg par comprimé . Accès simple à Pf résistant à CQ et MEF. Posologie : 6 comprimés 2 fois à 8H d'intervalle puis 6cps / jour pendant 2 jours Tolérance: Absence cardio-toxicité
Artésunate + Mefloquine	Risque de résistance dans zones de R MEF
Cycloguanil +Dapsone = Lapdap*	1,2 mg / kg + 2,4 mg /Kg par jour pendant 3 jours Efficace, maniable ( Cp ) et faible coût

## *Traitement des paludismes -1-*

- *Chloroquine sensibles*
  - *Nivaquine\**
  - *Quinine IV si émétisant*
- *Chloroquine résistants :*
  - *Lariam\**
  - *Quinine IV si émétisant*

## *Traitement des paludismes -2-*

### *– Mefloquine résistants*

- *Quinine IV si émétisant*
- *Malarone \**
- *Riamet\**

### *– Baisse sensibilité quinine*

- *Paluther\**
- *Quinine IV dose majorée plus ou moins cyclines*

# Prophylaxie des paludismes

- *Usage régulier de la protection anti-moustiques*
- *Selon recommandations et adaptation au cas par cas*

## *Molécules disponibles en France*

	Nivaquine*
<b>Malarone *</b>	Paludrine*
<b>AMM adulte Aout 2001</b>	Savarine*
<b>Enfant 2003-2004</b>	Lariam*
	Malarone*



## **Tafenoquine : Prophylaxie radicale**

- **Analogue de la Primaquine**
- **Actif cycle hépatique: une prise / semaine**
- **Prévention :**
  - *P vivax*
  - *P falciparum*  
*CID 2001;331968-74*
- **Contre-indication : déficit en G6PD**

## **Malarone\***

**Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg :Boite 12 cps**

- **Préventif + Curatif Pf R à CQ. et MEF.**
- **Active : cycles hépatique et du GR,**  
*Trans.Soc.Trop.Med.Hyg. 2001;95(4): 429-32*
- **Tolérance: Bonne**
- **Posologie:**
  - 1- **Curatif: 4 cps après un repas /J pendant 3 jours**
  - 2- **Préventif : 1cp / jour après un repas la veille du départ durant le séjour puis 7 jours après le retour**
  - 3- **Forme pédiatrique selon le poids**

## **Malarone\***

**Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg :Boite 12 cps**

- **Limites : Risque de résistance et peu d'études :**

### **1- Chez sujets immuns :**

*JID.1997; 175: 1544-47, Am.J.trop.Med.Hyg.1999;60(4):526-32 ,  
Lancet; 1999; 175 : 1511-14,  
Pediatr.Inf. Dis. J.1999;18(5): 456-61)2*

### **2- Chez les voyageurs en prévention :**

**Aucune étude en zone de R. MEF**

*Lancet 2000;356: 1888-94 ( tolérance ),  
CID. 2001; 33/1015-21*

### **3- COÛT**