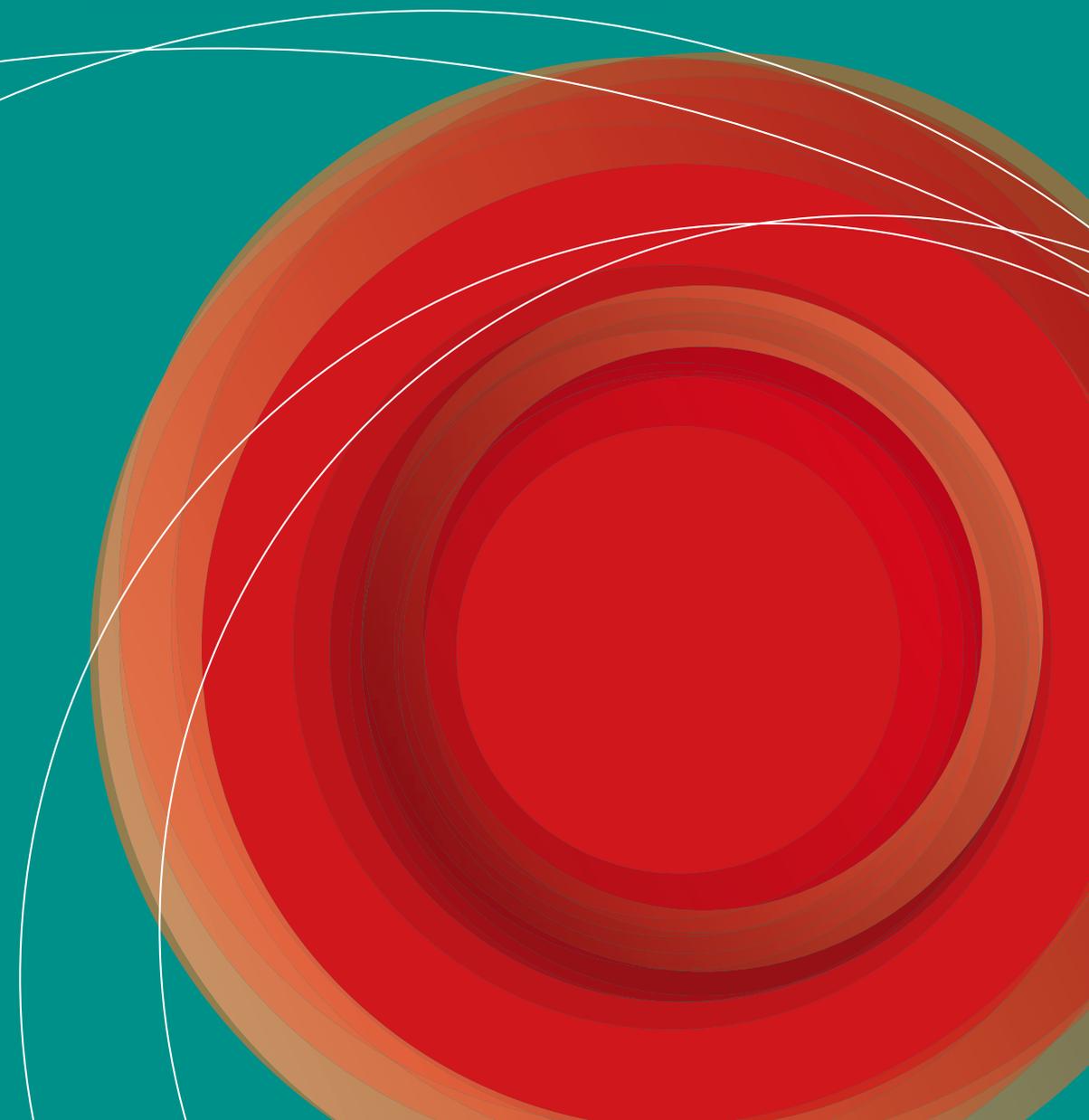




*DIRECTIVES
POUR LE TRAITEMENT
DU PALUDISME*

Deuxième édition



Directives pour le traitement du paludisme

Deuxième édition



**Organisation
mondiale de la Santé**

Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS

Directives pour le traitement du paludisme -- 2e éd.

1.Paludisme – traitement médicamenteux. 2.Paludisme – diagnostic. 3.Antipaludiques – administration et posologie. 4.Chimiothérapie, Combinaison. 5.Lignes directrices. I.Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 254792 4

(Classification NLM : WC 770)

© Organisation mondiale de la Santé, 2011. Tous droits réservés.

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Les opinions exprimées dans la présente publication n'engagent que les auteurs cités nommément et ne représentent pas nécessairement les décisions ni les politiques de l'Organisation mondiale de la Santé.

Pour toute information technique, veuillez contacter:

Dr P. Olumese

Global Malaria Programme

Organisation mondiale de la Santé

20, avenue Appia – CH-1211 Genève 27

Tél. +41 22 791 4424

Fax +41 22 791 4824

Mél: olumesep@who.int

Glossaire	v
Abréviations	viii
Résumé d'orientation	ix
1. Introduction	1
1.1 Généralités	2
1.2 Objectifs et public cible	2
1.3 Méthodes utilisées pour élaborer les directives et les recommandations	2
2. Tableau clinique et épidémiologique de la maladie	5
3. Objectifs du traitement	6
3.1 Paludisme simple	6
3.2 Paludisme grave	7
4. Résistance aux antipaludéens	7
4.1 Conséquences de la résistance	7
4.2 Répartition de la résistance dans le monde	7
4.3 Évaluation de l'efficacité thérapeutique et de la résistance	7
5. Politiques de traitement du paludisme	7
5.1 Critères régissant les changements dans la politique de traitement du paludisme	8
5.2 Seuils d'efficacité thérapeutique justifiant un changement dans les politiques de traitement	8
6. Diagnostic du paludisme	10
6.1 Diagnostic clinique	10
6.2 Diagnostic parasitologique	11
6.3 Zones de transmission faible à modérée et/ou instable	12
6.4 Zones de forte transmission stable	12
6.5 Identification des espèces plasmodiales	12
6.6 Situations d'urgence complexes et épidémies	13
7. Traitement du paludisme simple à <i>P. falciparum</i>	14
7.1 Définition du paludisme simple	14
7.2 Principe des combinaisons thérapeutiques antipaludéennes	15
7.3 Différentes options en matière de CTA	17
7.4 Prise en charge des échecs thérapeutiques	19
7.5 Aspects pratiques du traitement au moyen des CTA recommandées	21
7.6 Pratiques de traitement erronées	24
7.7 Autres aspects de la prise en charge clinique	25
7.8 Aspects opérationnels liés à la gestion du traitement	26
7.9 Traitement applicable à des populations spécifiques dans des situations particulières	29
7.10 Pathologies coexistantes	36

8. Traitement du paludisme grave à <i>P. falciparum</i>	39
8.1 Définition	39
8.2 Objectifs du traitement	40
8.3 Bilan clinique	40
8.4 Traitement antipaludéen spécifique	41
8.5 Poursuite du traitement	43
8.6 Options pour le traitement préalable au transfert	44
8.7 Aspects pratiques du traitement	47
8.8 Traitement adjuvant	48
8.9 Soins de soutien continus	49
8.10 Autres aspects de la prise en charge	50
8.11 Traitement du paludisme grave pendant la grossesse	52
9. Traitement du paludisme à <i>P. vivax</i>, <i>P. ovale</i> et <i>P. malariae</i>	53
9.1 Diagnostic	54
9.2 Sensibilité de <i>P. vivax</i> , de <i>P. ovale</i> et de <i>P. malariae</i> aux antipaludéens	54
9.3 Traitement du paludisme simple à <i>P. vivax</i>	55
9.4 Traitement du paludisme grave à <i>P. vivax</i>	58
9.5 Traitement du paludisme à <i>P. ovale</i> et <i>P. malariae</i>	59
9.6 Surveillance de l'efficacité thérapeutique dans le paludisme à <i>P. vivax</i>	59
10. Infestations palustres mixtes	60
11. Situations d'urgence complexes et épidémies	60
11.1 Diagnostic	61
11.2 Prise en charge du paludisme simple à <i>P. falciparum</i>	62
11.3 Régions exposées aux épidémies mixtes de paludisme à <i>falciparum/vivax</i>	62
11.4 Régions exposées aux épidémies de paludisme à <i>vivax</i>	62
11.5 Traitement anti-rechute lors des épidémies de paludisme à <i>vivax</i>	63
11.6 Prise en charge du paludisme grave à <i>falciparum</i>	63
12. Prise en charge des cas dans le contexte de l'élimination du paludisme	64
12.1 Recours aux gamétocytocides pour réduire la transmission	64
12.2 Dépistage et traitement de masse	65
13. Administration médicamenteuse de masse	66
Annexes	69
Annexe 1. Processus d'élaboration des directives	70
Annexe 2. Adaptation des directives de l'OMS pour le traitement du paludisme	79
Annexe 3. Pharmacologie des antipaludéens	81
Annexe 4. Antipaludéens et transmission du paludisme	118
Annexe 5. Diagnostic du paludisme	127
Annexe 6. Résistance aux antipaludéens	132
Annexe 7. Paludisme simple à <i>P. falciparum</i>	145
Annexe 8. Traitement du paludisme grave à <i>P. falciparum malaria</i>	166
Annexe 9. Traitement des infestations à <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> et <i>P. malariae</i>	179

GLOSSAIRE

Anémie sévère. Concentration d'hémoglobine < 5 g pour 100 ml (hématocrite < 15%).

Association thérapeutique à base d'artémisinine (CTA). Association d'artémisinine ou de l'un de ses dérivés et d'un ou plusieurs antipaludéens d'une autre classe.

Capacité vectorielle. Nombre de nouvelles infestations que la population d'un vecteur donné produirait par cas et par jour en un lieu et à un moment donnés, dans l'hypothèse d'une absence d'immunité.

Cycle asexué. Cycle évolutif de la plasmodie dans les hématies de son hôte (développement endoérythrocytaire) depuis l'invasion par les mérozoïtes jusqu'à la rupture des schizontes (mérozoïte → stade annulaire → trophozoïte → schizonte → mérozoïtes). La durée de ce cycle est d'environ 48 h chez *Plasmodium falciparum*, *P. ovale* ou *P. vivax* et de 72 h chez *P. malariae*.

Développement pré-érythrocytaire. Cycle évolutif de la plasmodie lorsqu'elle pénètre pour la première fois chez l'hôte. Une fois inoculés à l'homme par la femelle de l'anophèle, les sporozoïtes envahissent les cellules du parenchyme hépatique et se multiplient dans les hépatocytes pendant 5 à 12 jours, formant des schizontes hépatiques. Ceux-ci éclatent ensuite, libérant dans la circulation sanguine des mérozoïtes qui vont par la suite envahir les érythrocytes.

Gamétocytes. Stades sexués des plasmodies présentes dans les hématies de l'hôte.

Guérison. Disparition des symptômes et des plasmodies asexuées aux stades de développement sanguins qui ont conduit le malade ou la personne qui s'en occupe à recourir aux soins.

Guérison radicale. Ne s'applique qu'aux infestations à *P. vivax* et *P. ovale* et englobe la guérison définie plus haut plus la prévention des rechutes en tuant les hypnozoïtes.

Hypnozoïtes. Stades hépatiques persistants du paludisme à *P. vivax* et *P. ovale* qui restent à l'état quiescent dans les hépatocytes de l'hôte pendant un laps de temps déterminé (le plus souvent de 3 à 45 semaines) avant de parvenir à maturité sous la forme de schizontes hépatiques. Ils éclatent ensuite en libérant des mérozoïtes qui envahissent les hématies. Ce sont ces hypnozoïtes qui sont à l'origine des rechutes.

Intensité de la transmission. Intensité de la transmission du paludisme mesurée par la fréquence avec laquelle les personnes vivant dans une zone donnée sont piquées par des anophèles porteurs de sporozoïtes. On l'exprime souvent par le taux annuel d'inoculation entomologique (TIE), qui correspond au nombre d'inoculations de sporozoïtes subies par une personne en un an.

Mérozoïtes. Formes parasitaires libérées dans la circulation sanguine lors de l'éclatement d'un schizonte hépatique ou érythrocytaire. Elles envahissent ensuite les hématies.

Monothérapie. Traitement antipaludéen au moyen d'un seul médicament (soit un composé actif unique, soit une association synergique de deux composés dont les mécanismes d'action sont liés).

Neuropaludisme. Paludisme grave à *P. falciparum* accompagné de manifestations cérébrales, incluant en général un coma (échelle de Glasgow < 11, échelle de Blantyre < 3). Un accès palustre comportant un coma de plus de 30 minutes à la suite d'une crise convulsive est considéré comme un accès de neuropaludisme.

Paludisme grave à falciparum. Forme aiguë de paludisme à falciparum accompagnée de signes de gravité et/ou d'un dysfonctionnement des organes vitaux.

Paludisme simple. Infestation symptomatique accompagnée d'une parasitémie palustre sans signes de gravité ni dysfonctionnement des organes vitaux.

Parasitémie asexuée. Présence de plasmodies asexuées dans les hématies de l'hôte. Le degré de parasitémie asexuée peut s'exprimer de différentes façons : par le pourcentage d'hématies infestées, par le nombre d'hématies infestées par unité de volume de sang, par le nombre de formes asexuées observées dans un champ microscopique lors de l'examen à fort grossissement d'une goutte épaisse, ou encore par le nombre de formes asexuées observées pour 200 à 1 000 leucocytes lors de l'examen à fort grossissement d'une goutte épaisse.

Pharmacorésistance. L'Organisation mondiale de la Santé définit la résistance aux antipaludéens comme la capacité d'une souche plasmodiale à survivre et/ou à se multiplier malgré l'administration et l'absorption d'un médicament donné à des doses égales ou supérieures à celles qui sont habituellement recommandées mais comprises dans les limites tolérées par le sujet, sous réserve que l'exposition au principe actif soit suffisante au niveau du site d'action. La résistance aux antipaludéens survient par suite de la sélection de plasmodies porteuses de mutations génétiques ou d'amplifications géniques qui leur confèrent une sensibilité réduite.

Pigment paludéen (hémozoïne). Appelé aussi pigment malarique ou pigment palustre. Pigment granulaire brun foncé qui est un sous-produit du catabolisme de l'hémoglobine. Ce pigment est bien visible dans les trophozoïtes et les schizontes parvenus à maturité. Il peut également être présent dans les leucocytes (monocytes périphériques et polynucléaires neutrophiles) ainsi que dans le placenta.

Plasmodium. Genre de protozoaires parasitant le sang des vertébrés (hématozoaire) qui comprend les agents étiologiques du paludisme. *Plasmodium falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax* provoquent des accès palustres chez l'homme. Des infestations humaines par la plasmodie du singe *P. knowlesi* ont également été signalées dans des zones forestières de l'Asie du Sud-Est.

Pression de sélection. La résistance aux antipaludéens apparaît et se propage du fait de l'avantage sélectif que les plasmodies résistantes possèdent sur le plan de la survie en présence des antipaludéens auxquels elles sont résistantes. Cette pression de sélection médicamenteuse explique l'ampleur et l'intensité du phénomène de sélection ; dans une population plasmodiale donnée exposée aux concentrations habituelles d'un antipaludéen qui permet la prolifération des plasmodies résistantes mais non celle des plasmodies sensibles, plus la proportion de parasites résistants est élevée, plus la pression de sélection est importante.

Rechute. Récurrence d'une parasitémie asexuée dans les accès palustres à *P. vivax* et à *P. ovale*, due à la persistance des stades hépatiques. La rechute se produit lorsque les stades érythrocytaires ont été éliminés mais qu'il reste des hypnozoïtes dans le foie et qu'ils viennent à maturité pour former des schizontes hépatiques. Au bout d'un laps de temps variable, de l'ordre de quelques semaines à quelques mois, les schizontes hépatiques éclatent et libèrent des mérozoïtes dans la circulation sanguine.

Recrudescence. Récurrence d'une parasitémie asexuée après le traitement de l'infestation, due aux mêmes plasmodies que celles qui ont causé l'accès initial. Elle résulte d'une élimination incomplète de la parasitémie en raison d'un traitement insuffisant ou inefficace. Elle se distingue donc des rechutes observées dans les infestations à *P. vivax* et *P. ovale* et ne constitue pas non plus une nouvelle infestation ou une ré-infestation (comme le montre le génotypage moléculaire dans les zones d'endémie).

Récurrence. Récurrence d'une parasitémie asexuée faisant suite à un traitement. Elle peut être due à une recrudescence, à une rechute (dans les infestations à *P. vivax* et à *P. ovale* uniquement) ou à une nouvelle infestation.

Schizontes. Formes plasmodiales parvenues à maturité dans les cellules hépatiques de l'hôte (schizontes hépatiques) ou dans ses hématies (schizontes érythrocytaires) et dans lesquelles se produit une division nucléaire. Ce phénomène est appelée schizogonie.

Sporozoïtes. Formes plasmodiales mobiles infestantes pour l'homme, inoculées par l'anophèle femelle lors d'un repas de sang. Les sporozoïtes envahissent les hépatocytes.

Stade annulaire. Stade endoérythrocytaire où les jeunes hématozoaires ont habituellement une forme annulaire, avant que le pigment paludéen ne devienne visible à l'examen microscopique.

Test de diagnostic rapide (TDR). Test antigénique sur bandelettes, cassette ou carte, dans lequel une coloration linéaire indique la présence d'antigènes plasmodiaux.

Traitement associé. Association de deux ou plusieurs antipaludéens appartenant à des classes distinctes et dont le mode d'action est différent.

ABRÉVIATIONS

AL	association artéméther-luméfantrine
AQ	amodiaquine
AS	artésunate
AS + AQ	association artésunate + amodiaquine
AS + MQ	association artésunate + méfloquine
AS + SP	association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine
CI ₅₀	concentration inhibitrice 50 %
CMI	concentration minimale inhibitrice
CQ	chloroquine
CTA	combinaison thérapeutique à base d'artémisinine
DHA + PPQ	association dihydroartémisinine-pipéraquline
DMP	différence moyenne pondérée
ECR	essai contrôlé randomisé
G6PD	glucose-6-phosphate-déshydrogénase
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (<i>Groupe de travail qui note la qualité et la valeur des recommandations formulées par divers organismes</i>)
HRP ₂	protéine riche en histidine
IC	intervalle de confiance
IM	intramusculaire
IV	intraveineuse
MQ	méfloquine
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OR	odds ratio
PC	poids corporel
PCR	amplification génique
pfHRP ₂	protéine 2 de <i>Plasmodium falciparum</i> riche en histidine
pLDH	lactate-déshydrogénase parasitaire
<i>pvdhfr</i>	dihydrofolate-réductase de <i>Plasmodium vivax</i>
RR	risque relatif
SP	sulfadoxine-pyriméthamine
TIE	taux d'inoculation entomologique
TDR	test de diagnostic rapide
VIH/SIDA	virus de l'immunodéficience humaine/syndrome d'immunodéficience humaine acquise

RÉSUMÉ D'ORIENTATION

La prise en charge des cas de paludisme demeure une composante essentielle des stratégies de lutte antipalustre. Elle implique un diagnostic précoce et le traitement sans retard de la maladie au moyen d'antipaludéens efficaces. Les *Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme*, publiées pour la première fois en 2007, constituent un ensemble de recommandations fondées sur des données probantes pour la prise en charge des cas; elles s'adressent principalement aux responsables des politiques nationales en la matière et pourront servir de cadre à l'élaboration de protocoles thérapeutiques nationaux particuliers plus détaillés qui tiennent compte des caractéristiques locales de la résistance aux antipaludéens et de la capacité du système de santé du pays. Cette deuxième édition des *Directives* est une révision des recommandations précédentes à la lumière des dernières acquisitions. La présentation de la première édition a été conservée dans ses grandes lignes en tenant compte des réactions des lecteurs. On trouvera ci-dessous un récapitulatif des principales recommandations figurant dans les présentes directives.

ENCADRÉ 1.

Recommandations sans changement par rapport à la première édition des *Directives*, 2007

TRAITEMENT DU PALUDISME SIMPLE À *P. FALCIPARUM*

- ⊙ Les associations thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) sont les traitements recommandés pour un paludisme simple à *P. falciparum*.
- ⊙ Les CTA suivantes sont recommandées :
 - artéméther + luméfántrine, artésunate + amodiaquine, artésunate + méfloquine et artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine.
- ⊙ Le choix de la CTA dans tel ou tel pays ou région va dépendre du degré de résistance vis-à-vis du médicament associé.
- ⊙ L'artémisinine et ses dérivés ne doivent pas être utilisés en monothérapie.
- ⊙ Traitement de deuxième intention :
 - une autre CTA dont l'efficacité est avérée dans la région ;
 - artésunate + tétracycline, doxycycline ou clindamycine, l'une ou l'autre de ces associations devant être administrée pendant 7 jours ;
 - quinine + tétracycline, doxycycline ou clindamycine, l'une ou l'autre de ces associations devant être administrée pendant 7 jours.

TRAITEMENT DU PALUDISME SIMPLE À *P. FALCIPARUM* DANS LES GROUPES À RISQUE

- ⊙ Grossesse
 - Premier trimestre :**
 - quinine + clindamycine à administrer pendant 7 jours (si ce traitement échoue, il est recommandé d'administrer pendant 7 jours de l'artésunate plus de la clindamycine);

- une CTA n'est indiquée que si elle constitue le seul traitement immédiatement disponible ou si le traitement de 7 jours par la quinine + clindamycine échoue, ou encore si l'on n'est pas certain que ce traitement de 7 jours sera bien observé.

Deuxième et troisième trimestres :

- une CTA dont l'efficacité est avérée dans la région ou le pays ou artésunate + clindamycine pendant 7 jours ou bien quinine + clindamycine pendant 7 jours.
- ⊙ Femmes allaitantes :
 - les femmes allaitantes doivent recevoir le traitement antipaludéen usuel (y compris des CTA) mais sans dapsons, primaquine ni tétracyclines.
 - ⊙ Nourrissons et enfants en bas âge :
 - des CTA en première intention pour les nourrissons et les enfants en bas âge en veillant à l'exactitude du dosage et en s'assurant qu'ils gardent bien la dose administrée.
 - ⊙ Voyageurs regagnant un pays hors zone d'endémicité :
 - atovaquone-proguanil ;
 - artéméther-luméfántrine ;
 - quinine plus doxycycline ou clindamycine.

TRAITEMENT DU PALUDISME GRAVE

- ⊙ Le paludisme grave constitue une urgence médicale. Après un rapide bilan clinique et la confirmation du diagnostic, il faut administrer sans délai un traitement antipalustre par voie parentérale en utilisant le premier antipaludéen efficace que l'on a sous la main.
- ⊙ Pour un adulte, artésunate en i.v. ou i.m.
 - artéméther ou quinine sont des alternatives possibles si l'on ne dispose pas d'artésunate injectable.
- ⊙ Pour un enfant, artésunate en i.v. ou i.m.
 - artéméther ou quinine sont des alternatives possibles si l'on ne dispose pas d'artésunate injectable.
- ⊙ En cas de paludisme grave, administrer des antipaludéens par voie parentérale pendant au moins 24 h après le début du traitement (quelle qu'ait été l'aptitude antérieure du malade à tolérer une médication par voie orale) puis compléter le traitement par une cure complète reposant sur :
 - une CTA ;
 - de l'artésunate plus clindamycine ou doxycycline ;
 - de la quinine plus clindamycine ou doxycycline.
- ⊙ S'il n'est pas possible de mener le traitement d'un paludisme grave jusqu'à son terme, il faut administrer au malade un traitement pré-transfert et le diriger immédiatement sur un établissement de soins approprié pour la poursuite du traitement. Pour le traitement pré-transfert, on dispose des possibilités suivantes : artésunate par voie rectale, quinine en i.m., artésunate en i.m. ou artéméther en i.m.

TRAITEMENT DU PALUDISME SIMPLE À *P. VIVAX*

- ⊙ La chloroquine associée à la primaquine constitue le traitement de choix des infestations à vivax chloroquino-sensibles.
- ⊙ En cas de carence en G6PD légère à modérée, primaquine à raison de 0,75 mg de base par kg de poids corporel une fois par semaine pendant 8 semaines. En cas de grave carence en G6PD, la primaquine est contre-indiquée et doit être évitée.
- ⊙ Là où l'on a opté pour une CTA (sauf AS + SP) dans le traitement de première intention du paludisme à *P. falciparum*, on peut également y recourir pour traiter un paludisme à *P. vivax* en association avec de la primaquine en vue d'une guérison radicale. Dans beaucoup d'endroits, l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine n'est pas efficace contre *P. vivax*.

ENCADRÉ 2.

Recommandations supplémentaires propres à la deuxième édition des *Directives, 2010*

DIAGNOSTIC DU PALUDISME

- ⊙ Une confirmation parasitologique rapide par un examen microscopique ou par un test de diagnostic rapide (TDR) est recommandée avant tout traitement dans tous les cas suspects de paludisme.
- ⊙ Si la suspicion de paludisme ne repose que sur l'examen clinique, il ne faut commencer le traitement que lorsque il est impossible de poser un diagnostic parasitologique.

TRAITEMENT DU PALUDISME SIMPLE À *P. FALCIPARUM*

- ⊙ Utiliser des associations thérapeutiques à base d'artémisinine de préférence à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) + amodiaquine (AQ) pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum*.
Recommandation forte, éléments d'appréciation de qualité moyenne.
- ⊙ Si l'on utilise une CTA, il faut au moins trois jours de traitement avec un dérivé de l'artémisinine.
Recommandation forte, éléments d'appréciation de grande qualité.
- ⊙ La dihydroartémisinine + pipéraquine (DHA + PPQ) est une possibilité pour le traitement en première intention du paludisme simple à *P. falciparum* dans l'ensemble du monde.
Recommandation forte, éléments d'appréciation de grande qualité.
- ⊙ Adjonction d'une dose unique de primaquine (0,75 mg/kg) au traitement par une CTA du paludisme simple à falciparum à titre d'antigamétocyte, notamment dans le cadre d'un programme de pré-élimination ou d'élimination.

TRAITEMENT DU PALUDISME GRAVE À *P. FALCIPARUM*

- ⊙ On administrera de l'artésunate en intraveineuse de préférence à la quinine pour le traitement du paludisme grave à *P. falciparum* chez l'adulte.
Recommandation forte, éléments d'appréciation de grande qualité.

TRAITEMENT DU PALUDISME SIMPLE À *P. VIVAX*

- ⦿ Dans les zones où des souches chloroquino-résistantes de *P. vivax* sont présentes, il est recommandé de recourir à des associations thérapeutiques à base d'artémisinine (notamment celles dont les constituants associés ont une longue demi-vie) pour le traitement du paludisme à vivax.

Recommandation faible, éléments d'appréciation de qualité moyenne.

- ⦿ Un traitement d'au moins 14 jours par la primaquine est nécessaire pour le traitement radical du paludisme à *P. vivax*.

Recommandation forte, éléments d'appréciation de très faible qualité.

1. INTRODUCTION

1.1 Généralités

Le paludisme est une cause importante de maladie et de décès chez l'enfant comme chez l'adulte, en particulier dans les pays tropicaux. La lutte antipalustre nécessite une approche intégrée, comprenant la prévention (en premier lieu la lutte antivectorielle) et le traitement sans délai du malade au moyen d'antipaludéens efficaces. Depuis 2006, année où est parue la première édition anglaise des présentes directives, la plupart des pays où *P. falciparum* est endémique ont progressivement actualisé leur politique de traitement, passant de la chloroquine (CQ) et de la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) qui sont en situation d'échec, aux associations thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) actuellement recommandées. Ces dernières constituent désormais le meilleur traitement contre le paludisme simple à falciparum. Malheureusement, la mise en œuvre de ces politiques a pris du retard pour un certain nombre de raisons, et notamment leur coût élevé.

Le but des présentes directives est de recommander des thérapeutiques basées sur des données probantes qui soient simples et faciles à appliquer, et qui puissent être mises en œuvre même lorsque les ressources sont extrêmement limitées. Pour y parvenir, on a pris en considération l'ensemble des facteurs pertinents en apportant des corrections pour tenir compte des variations du niveau de pharmacorésistance et d'immunité générale dans les différentes zones. Au nombre de ces facteurs figurent la sensibilité *in vitro* aux antipaludéens ainsi que les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des différents médicaments antipaludiques. Le coût est également un facteur à prendre en considération dans les politiques de traitement et les pratiques thérapeutiques. Toutefois, comme l'octroi de subventions internationales pour l'achat d'antipaludéens est en augmentation, l'efficacité et l'innocuité prennent désormais le pas sur les considérations de coût dans l'élaboration des recommandations. Le nombre d'essais cliniques d'antipaludéens dont les résultats sont publiés a continué à progresser au fil des années de sorte que les présentes directives s'appuient maintenant sur un corpus de données plus solide que les recommandations précédentes. Bien sûr, les informations dont nous disposons sont encore lacunaires et c'est pourquoi les présentes directives sont régulièrement revues et mises à jour tous les deux ans ou à l'occasion de la sortie de nouvelles données. Les recommandations pour le traitement du paludisme qui figurent dans le document principal sont brèves, aussi une série d'annexes avec des renvois aux sections correspondantes du texte principal a-t-elle été jointe à l'intention de ceux qui souhaitent étudier plus en détail les bases factuelles sur lesquelles elles reposent.

1.2 Objectifs et public cible

1.2.1 Objectifs

Le but du présent document est de formuler des recommandations pour le traitement du paludisme qui reposent sur des bases factuelles et soient valables dans l'ensemble du monde. Les indications qui sont données portent sur le traitement :

- du paludisme simple, notamment dans les groupes exposés à un risque particulier (enfants en bas âge, femmes enceintes, personnes VIH-positives, voyageurs en provenance de territoires situés hors des zones d'endémicité palustre) et également lors d'épidémies ou dans des situations d'urgence complexes; et
- du paludisme grave.

Ces directives offrent un cadre pour l'élaboration de protocoles nationaux spécifiques et plus détaillés de traitement prenant en compte les caractéristiques locales de la pharmacorésistance des plasmodies ainsi que les moyens dont disposent les services de santé des pays (voir annexe 2). Elles ne constituent ni un guide pour la prise en charge clinique des malades, ni un manuel détaillé pour leur traitement.

1.2.2 Public cible

Les présentes lignes directrices sont principalement destinées aux responsables de l'élaboration des politiques au sein des ministères de la Santé, c'est-à-dire à ceux qui ont la charge de formuler des directives thérapeutiques adaptées au contexte de leur pays. Toutefois, elles peuvent également être utiles aux groupes suivants :

- les spécialistes en santé publique et en politiques de santé travaillant en milieu hospitalier, dans des instituts de recherche, en faculté de médecine ou encore dans des organisations non gouvernementales et autres organismes intervenant en tant que partenaires de l'action sanitaire et de la lutte antipalustre, dans l'industrie pharmaceutique et les services de soins de santé primaires; et
- les professionnels de la santé (médecins, personnel infirmier et paramédical).

1.3 Méthodes utilisées pour élaborer les directives et les recommandations

La méthodologie utilisée dans la présente mise à jour pour recenser les problèmes et rechercher puis analyser les éléments d'appréciation est identique à celle sur laquelle repose la première édition des *Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme*, 2007. A noter toutefois qu'il n'avait pas été alors fait appel à la méthode GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) – qui est une méthode permettant d'apprécier la valeur d'une recommandation – et dont la qualité des éléments d'appréciation est établie selon l'ordre de priorité suivant :

- analyses systématiques officielles comme la Revue Cochrane par exemple, portant sur plusieurs essais contrôlés randomisés;

- essais comparatifs sans analyse systématique formelle;
- études observationnelles (par ex. données de surveillance ou données pharmacologiques);
- avis/consensus d'experts.

Depuis la parution de la première édition des *Directives*, les méthodes habituellement utilisées par l'OMS pour élaborer ses lignes directrices ont évolué, aussi cette deuxième édition a-t-elle été préparée conformément à une méthodologie actualisée. Dans cette méthodologie, le lien établi entre les données de la recherche et les recommandations est parfaitement transparent. Le système GRADE, dont il est fait usage dans la présente mise à jour, est une démarche normalisée qui est désormais largement adoptée. Ce système repose sur l'utilisation de méthodes explicites élaborées par le groupe de travail GRADE pour apprécier la valeur d'une recommandation en fonction de la robustesse des éléments d'appréciation relatifs à un problème clinique donné. Dans cette deuxième édition des *Directives*, seules les nouvelles recommandations ont fait l'objet d'une analyse GRADE (voir Annexe 1).

L'élaboration, la préparation et l'impression des présentes directives sont financées exclusivement par le Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS. Aucune source extérieure de financement, qu'il s'agisse de partenaires techniques bilatéraux ou de l'industrie, n'a été sollicitée ni utilisée.

1.3.1 Méthode

La méthodologie GRADE est un processus en quatre étapes, à savoir :

- **identification** des problèmes cliniques ainsi que des résultats importants ou déterminants pour apporter une solution à ces problèmes;
- **analyse systématique** des éléments d'appréciation (selon la méthodologie Cochrane) centrée sur ces résultats;
- **construction** de tableaux GRADE qui récapitulent les données et permettent d'évaluer la qualité (ou la robustesse) des éléments d'appréciation;
- **interprétation** des tableaux GRADE et formulation des recommandations.

Lors de sa première réunion, le Groupe de travail sur les directives pour le traitement du paludisme a recensé un certain nombre de point cruciaux à prendre en compte dans le réexamen des recommandations existantes :

- examiner s'il y a lieu d'ajouter l'association dihydroartémisinine + pipéraquine à la liste des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) recommandées pour le traitement du paludisme simple;
- examiner s'il y a lieu de supprimer l'association amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine de la liste des antipaludéens recommandés pour le traitement du paludisme simple;
- réexaminer la recommandation de l'association artésunate + méfloquine en Afrique, eu égard aux problèmes de toxicité/vomissements chez l'enfant;

- prendre en compte l'efficacité relative de l'artésunate par voie intraveineuse comme substitut à la quinine dans le traitement du paludisme grave;
- voir quel rôle pourraient jouer les CTA dans le traitement du paludisme à vivax là où *P. vivax* est résistant à la chloroquine;
- voir quel est le meilleur traitement pour la guérison radicale du paludisme à *P. vivax*.

Un sous-groupe du groupe de travail GRADE – le “sous-groupe GRADE” – a été constitué pour préparer et évaluer des analyses systématiques appropriées et actualisées, et il a établi des profils GRADE relatifs à ces questions.

La qualité des éléments d'appréciation évaluée par la méthode GRADE est notée selon une échelle de valeur en quatre points :

- **GRANDE qualité** : des recherches supplémentaires ont très peu de chances de modifier le degré de confiance accordé à l'estimation de l'effet;
- **MOYENNE qualité** : des recherches supplémentaires pourraient influencer sensiblement sur le degré de confiance accordé à l'estimation de l'effet, voire modifier cette estimation;
- **FAIBLE qualité** : des recherches supplémentaires pourraient très certainement influencer sensiblement sur la confiance accordée à l'estimation de l'effet et modifier vraisemblablement cette estimation;
- **TRÈS FAIBLE qualité** : l'estimation est incertaine.

Les recommandations ont été formulées sur la base des profils GRADE, la valeur de la recommandation étant notée comme suit :

- **recommandation faible** : le groupe estime que les effets bénéfiques de l'intervention l'emportent probablement sur les risques; ou
- **recommandation forte** : le groupe est certain que les effets bénéfiques de l'intervention l'emportent sur les risques.

Les recommandations ont été modifiées lorsque nécessaire en tenant compte de facteurs importants qui se situent en dehors des éléments d'appréciation factuels si bien que des recommandations fortes ont pu être formulées sur la base d'éléments d'appréciation de faible qualité et vice versa. Ces valeurs et préférences complémentaires jugées importantes par le Groupe sont explicitées à côté des tableaux.

1.3.2 Présentation des éléments d'appréciation (recommandations)

Par souci de clarté, ces lignes directrices sont présentées sous une forme descriptive simple avec un document principal qui constitue le corps du texte et qui contient les recommandations. Ces recommandations sont résumées dans des encadrés accompagnées le cas échéant d'un récapitulatif des profils GRADE. Lorsqu'il n'a pas été procédé à la construction d'un tableau GRADE, ce point est indiqué dans l'encadré. Une analyse complète des éléments d'appréciation factuels, la totalité des tableaux GRADE et des références bibliographiques complémentaires figurent dans les annexes avec des renvois appropriés dans le document principal.

2. TABLEAU CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA MALADIE

Le paludisme est dû à l'infestation des hématies par des protozoaires appartenant au genre *Plasmodium*. Ces hématozoaires sont inoculés à un hôte humain par l'anophèle femelle lors d'un repas de sang. Les quatre espèces de *Plasmodium* susceptibles d'infester un hôte humain sont les suivantes : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. On fait également état, dans les zones forestières de l'Asie du Sud-Est, d'infestations de plus en plus fréquentes par *P. knowlesi*, un parasite du singe.

Les premiers symptômes du paludisme ne sont pas spécifiques et évoquent ceux d'une virose systémique bénigne. Ils consistent en céphalées, lassitude, gêne abdominale, douleurs musculaires et articulaires, habituellement suivies de fièvre, de frissons, de transpiration, d'anorexie, de vomissements et d'un malaise qui va en s'aggravant. Par voie de conséquence et du fait de cette symptomatologie a-spécifique, le paludisme est souvent surdiagnostiqué sur la base de ces seuls symptômes, notamment dans les zones d'endémie. A ce stade initial, lorsque rien n'indique un dysfonctionnement des organes vitaux, le malade peut se rétablir totalement à bref délai pour autant qu'il reçoive rapidement un traitement efficace. Mais si l'on administre des médicaments inefficaces ou que l'on tarde à intervenir, notamment dans le cas d'un paludisme à *P. falciparum*, la charge parasitaire continue d'augmenter et une forme grave peut s'ensuivre. Cette condition peut évoluer en quelques heures. Un paludisme grave se manifeste habituellement par un ou plusieurs des signes suivants : coma (neuropaludisme), acidose métabolique, anémie sévère, hypoglycémie, insuffisance rénale aiguë ou œdème aigu du poumon. A ce stade de la maladie, le taux de létalité des personnes recevant un traitement est en règle générale de 10 à 20 %. En l'absence de traitement, un paludisme grave est presque toujours mortel.

La nature de la maladie clinique dépend pour une grande part du niveau d'immunité protectrice acquis, lequel résulte à son tour des caractéristiques et de l'intensité de la transmission palustre dans la région où réside le malade.

Dans les zones où la transmission du paludisme est "stable", c'est-à-dire lorsque les populations sont continuellement exposées à un taux relativement constant et élevé d'inoculation palustre (taux d'inoculation entomologique (TIE) > 10 par an), une immunité partielle vis-à-vis de la maladie clinique peut être acquise assez tôt durant l'enfance. Dans cette situation, qui est celle que l'on rencontre dans la plus grande partie de l'Afrique subsaharienne et dans certaines parties de l'Océanie, le tableau clinique décrit plus haut est presque toujours limité aux jeunes enfants qui présentent une forte densité parasitaire et une maladie clinique aiguë. Faute de traitement, celle-ci peut évoluer très rapidement vers un paludisme grave. Les adolescents et les adultes sont partiellement immunisés et souffrent rarement d'épisodes cliniques, bien qu'ils soient susceptibles d'abriter encore une faible densité parasitaire. En revanche, la grossesse modifie l'immunité et celle-ci disparaît souvent progressivement, du moins en partie, lorsque les personnes quittent la zone de transmission pendant une longue durée (plusieurs années en général).

Dans les zones où la transmission du paludisme est instable, situation qui s'observe dans la plus grande partie de l'Asie et de l'Amérique latine, ou encore dans les autres régions du monde où le paludisme est endémique, le taux d'inoculation fluctue considérablement d'une saison et d'une année à l'autre. Le taux d'inoculation entomologique est en général < 5 par an et souvent < 1 par an. Cela retarde l'acquisition de l'immunité et fait que les personnes de tous âges, adultes comme enfants, souffrent d'accès palustres cliniques aigus, qui comportent un risque élevé d'évolution vers un paludisme grave s'ils ne sont pas traités. Des épidémies peuvent éclater dans les zones de paludisme instable lorsque le taux d'inoculation augmente rapidement par suite d'un accroissement soudain de la densité des moustiques vecteurs. Ces épidémies se manifestent par une très forte incidence de la maladie dans toutes les tranches d'âge et les services de santé peuvent alors être débordés. Le paludisme grave est courant si un traitement efficace et rapide n'est pas largement disponible. Les voyageurs non immunisés qui se rendent dans une zone d'endémie palustre courent un risque élevé de contracter la maladie s'ils ne prennent pas de mesures de protection et l'infestation peut évoluer vers une forme grave dont l'issue sera fatale si un traitement efficace n'est pas administré rapidement.

Moyennant des mesures efficaces de lutte antipalustre (par exemple des mesures de lutte antivectorielle couvrant l'ensemble de la population et la distribution à grande échelle d'CTA), le nombre d'inoculations palustres peut reculer dans d'importantes proportions; mais si ces mesures de lutte ne s'inscrivent pas dans la durée, il s'ensuivra à terme une évolution correspondante du profil épidémiologique et du tableau clinique dans la zone avec risque d'épidémies.

3. OBJECTIFS DU TRAITEMENT

3.1 Paludisme simple

L'objectif du traitement du paludisme simple est de guérir l'infestation le plus rapidement possible. Guérir l'infestation signifie éliminer de l'organisme les parasites qui ont provoqué la maladie. Cela permet de prévenir la progression vers une forme grave et d'éviter une morbidité résultant d'un échec thérapeutique. Lorsqu'on évalue un traitement, il faut suivre les malades suffisamment longtemps pour juger de la guérison (*voir* Section 5.1).

En termes de santé publique, le traitement a pour but de réduire la transmission à d'autres personnes, c'est-à-dire de réduire le réservoir infectieux et d'éviter l'apparition et la propagation d'une résistance aux antipaludéens (*voir* Annexe 4). Le profil des effets indésirables, la tolérance aux antipaludéens et la rapidité de la réponse thérapeutique sont également des considérations importantes.

3.2 Paludisme grave

L'objectif premier du traitement du paludisme grave est d'éviter une issue fatale. Lorsqu'on traite un neuropaludisme, la prévention des séquelles neurologiques est également un objectif important. Lors du traitement d'un paludisme grave pendant la grossesse, l'objectif principal est de sauver la vie de la mère. Dans tous les cas de paludisme grave, prévenir une recrudescence ou chercher à éviter des effets indésirables mineurs passent au second plan.

4. RÉSISTANCE AUX ANTIPALUDÉENS

La pharmacorésistance est attestée vis-à-vis de toutes les classes d'antipaludéens, y compris les dérivés de l'artémisinine et elle constitue une menace importante pour la lutte contre le paludisme. L'utilisation généralisée et sans discernement des antipaludéens exerce une forte pression de sélection sur le parasite et suscite des taux de résistance élevés dans les populations plasmodiales. Cette résistance peut être évitée ou son apparition longuement différée en associant des antipaludéens dotés de mécanismes d'action différents et en assurant des taux de guérison très élevés grâce à une parfaite observance des bons schémas thérapeutiques. On trouvera à l'Annexe 6 des informations plus complètes sur l'apparition, la propagation et la prévention de la résistance aux antipaludéens.

4.1 Conséquences de la résistance

Au début, lorsque la pharmacorésistance et la prévalence du paludisme sont faibles, les effets de la résistance aux antipaludéens sont insidieux. Au premiers stades de l'apparition d'une pharmacorésistance, les symptômes initiaux de l'infestation disparaissent et le malade semble mieux se porter pendant un court laps de temps ; après quoi cependant les symptômes réapparaissent (en général, de 3 à 6 semaines après le traitement), l'anémie peut s'aggraver et la probabilité que le malade héberge des gamétocytes (qui sont les porteurs des gènes de la résistance) est plus grande. Le malade et le soignant interprètent le plus souvent ces premières manifestations de la résistance comme une nouvelle infestation. A ce stade, à moins de procéder à des essais cliniques de médicaments, la résistance peut passer inaperçue. A mesure qu'elle se renforce, l'intervalle entre primo-infestation et recrudescence diminue jusqu'à ce qu'en fin de compte les symptômes ne disparaissent plus malgré le traitement. A ce stade de la situation, l'incidence du paludisme va vraisemblablement s'accroître dans les zones de faible transmission et il est probable que la mortalité va également augmenter dans tous les cas de figure.

4.2 Répartition de la résistance dans le monde

La résistance aux antipaludéens est attestée pour *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. vivax*. Chez *P. falciparum*, la résistance a été observée vis-à-vis de presque tous les antipaludéens actuellement utilisés (amodiaquine, chloroquine, méfloquine, quinine et sulfadoxine-pyriméthamine) et plus récemment, vis-à-vis des dérivés de l'artémisinine. Sa répartition géographique et sa vitesse de propagation présentent des variations très importantes.

P. vivax est devenu rapidement résistant à la sulfadoxine-pyriméthamine dans de nombreuses régions, la résistance à la chloroquine étant en grande partie confinée à l'Indonésie, à la Papouasie-Nouvelle-Guinée, au Timor-Leste et à d'autres régions de l'Océanie. Il est également fait état d'une résistance au Brésil et au Pérou, *P. vivax* restant cependant sensible à la chloroquine dans la majeure partie de l'Asie du Sud-Est, sur le sous-continent indien, dans la péninsule coréenne, au Moyen-Orient, dans le nord-est de l'Afrique et dans la majeure partie de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud.

4.3 Évaluation de l'efficacité thérapeutique et de la résistance

On dispose des méthodes suivantes pour évaluer l'efficacité thérapeutique et la résistance aux antipaludéens :

- évaluation *in vivo* de l'efficacité thérapeutique¹ ;
- génotypage moléculaire pour distinguer une réinfestation d'une recrudescence² ;
- études *in vitro* pour la détermination de la pharmacosensibilité des plasmodies, en culture³ ;
- marqueurs moléculaires.

5. POLITIQUES DE TRAITEMENT DU PALUDISME

Les politiques nationales de traitement du paludisme doivent viser à offrir des antipaludéens extrêmement efficaces.

¹ *Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009. (<http://apps.who.int/malaria/docs/drugresistance/Protocol2009.pdf>, consulté le 29 octobre 2009).

² *Methods and techniques for clinical trials on antimalarial drug efficacy : genotyping to identify parasite populations*. Consultation informelle organisée par Medicines for Malaria Venture et coparrainée par l'Organisation mondiale de la Santé, 29-31 mai 2007, Amsterdam (Pays-Bas). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (<http://apps.who.int/malaria/docs/drugresistance/MalariaGenotyping.pdf>, consulté le 29 octobre 2009).

³ Basco LK. *Field application of in vitro assays for the sensitivity of human malaria parasites to antimalarial drugs*. (http://apps.who.int/malaria/drugresistance/OMS_FieldApplicationinBVitroAssays.pdf, consulté le 29 octobre 2009).

5.1 Critères de changement de politique dans le traitement du paludisme

C'est en premier lieu l'efficacité thérapeutique des antipaludéens utilisés qui détermine la politique suivie en matière de traitement du paludisme. D'autres facteurs ont également leur importance, à savoir : l'évolution des caractéristiques de la morbidité et de la mortalité palustres, l'insatisfaction des prestataires de soins ou des malades eu égard à la politique en cours ou encore l'existence d'autres médicaments, stratégies ou lignes de conduite. La surveillance de l'efficacité thérapeutique comporte une analyse des résultats obtenus sur le plan clinique et parasitologique au minimum pendant les 28 premiers jours d'un traitement approprié, à la recherche d'une réapparition des plasmodies dans le sang. La réapparition du même génotype est l'indication d'une sensibilité réduite de l'hématozoaire à l'antipaludéen administré.

Un traitement antipalustre doit être évalué sur la base du taux de guérison parasitologique. La durée du suivi post-thérapeutique dépend de la demi-vie d'élimination de l'antipaludéen étudié. On recommande actuellement un suivi d'au moins 28 jours pour tous les antipaludéens, mais qui peut être prolongé en fonction de la demi-vie d'élimination (42 jours dans le cas des associations à base de méfloquine et de pipéraquline). Dans la mesure du possible, il faut également mesurer la concentration plasmatique ou sanguine de l'antipaludéen lors des évaluations prospectives, de façon qu'on puisse distinguer une pharmacorésistance d'un échec thérapeutique dû à une exposition insuffisante du parasite au médicament.

Dans les zones de forte transmission, la ré-infestation est inévitable, mais la guérison de l'accès palustre (c'est-à-dire la prévention des recrudescences) est importante, car elle bénéficie aussi bien au malade, en réduisant son anémie, qu'à la communauté, en tarissant le réservoir parasitaire et en ralentissant l'émergence et la propagation de la résistance. Les antipaludéens d'élimination lente présentent l'avantage supplémentaire de supprimer les nouvelles infestations palustres au cours de la période durant laquelle des concentrations résiduelles d'antipaludéen persistent dans l'organisme. D'un autre côté, ces concentrations résiduelles de médicament exercent indiscutablement une pression de sélection en faveur de la résistance. Dans les présentes recommandations thérapeutiques, on a considéré que l'efficacité curative des antipaludéens prenait le pas sur l'obtention d'une certaine période de prophylaxie.

5.2 Seuils d'efficacité thérapeutique justifiant une modification de la politique de traitement

Il faut commencer à changer le médicament recommandé dans le cadre de la politique nationale de traitement lorsque le taux d'échec thérapeutique total révélé par la surveillance de l'efficacité thérapeutique *in vivo* est égal ou supérieur à 10 %. Pour tout autre antipaludéen ou produit nouveau utilisé dans le cadre de l'action de santé publique au titre des directives nationales de traitement, le critère de choix est alors un taux de guérison moyen > 95%, tel que déterminé par les essais cliniques.

6. DIAGNOSTIC DU PALUDISME

Une prise en charge efficace de la maladie requiert que le bon diagnostic soit posé sans délai. Le diagnostic repose sur la suspicion clinique d'un paludisme et la recherche des hématozoaires dans le sang (diagnostic parasitologique ou de confirmation). Une grande sensibilité du diagnostic est particulièrement importante dans les zones d'endémie pour les groupes de population les plus vulnérables tels que les jeunes enfants et les sujets non immunisés, chez lesquels la maladie peut rapidement s'avérer mortelle, alors qu'une spécificité élevée permet de réduire les traitements antipalustres inutiles et d'améliorer le diagnostic différentiel des autres affections fébriles dans toutes les situations. Un diagnostic de très bonne qualité est donc important en toutes circonstances. On trouvera à l'Annexe 5 des informations plus complètes sur le diagnostic du paludisme.

6.1 Diagnostic clinique

La symptomatologie du paludisme n'est pas spécifique. Lorsqu'il y a suspicion de paludisme d'un point de vue clinique, c'est la plupart du temps à cause d'une fièvre ou d'antécédents de fièvre. Un diagnostic posé uniquement sur la base de signes cliniques est d'une très faible spécificité et conduit à des excès thérapeutiques. Il faut toujours évoquer la possibilité d'une autre étiologie en présence de fièvre et bien réfléchir à la nécessité éventuelle d'un autre traitement ou d'un traitement complémentaire. Les recommandations de l'OMS relatives au diagnostic clinique ou à une suspicion de paludisme simple dans différentes situations épidémiologiques sont les suivantes⁴ :

- dans un contexte caractérisé par un faible risque palustre, le diagnostic clinique d'un cas de paludisme simple doit être basé sur la possibilité d'exposition à l'infestation et sur une notion de fièvre au cours des trois jours précédents sans autres signes de maladie grave ;
- dans un contexte caractérisé par un risque palustre élevé, le diagnostic clinique doit être basé sur une notion de fièvre au cours des dernières 24 heures ou sur la présence d'une anémie, pour laquelle une pâleur palmaire semble être le signe le plus fiable chez le jeune enfant.

Dans toutes les situations, toute suspicion de paludisme basée sur des signes cliniques devrait être confirmée par un diagnostic parasitologique. Toutefois, lorsqu'il n'est pas possible de procéder à un diagnostic parasitologique, la décision d'administrer un traitement antipalustre doit être prise en fonction de la probabilité préalable qu'il s'agisse d'un paludisme. Il faut toujours bien réfléchir aux autres causes possibles de fièvre et à la nécessité éventuelle d'opter pour une autre thérapeutique. Pour les enfants fébriles âgés de moins de cinq ans, il faut utiliser les algorithmes pratiques élaborés pour la prise en charge de l'enfant malade dans

⁴ Comité OMS d'experts du Paludisme. Vingtième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 892).

le cadre de la stratégie OMS/Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) de prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME)⁵ afin qu'un bilan de santé complet soit établi et qu'ils puissent être convenablement pris en charge dans les centres de premier niveau.

6.2 Diagnostic parasitologique

En raison de l'évolution de l'épidémiologie du paludisme et de l'adoption des CTA, il devient encore plus urgent d'améliorer la spécificité du diagnostic. Le diagnostic parasitologique présente les avantages suivants :

- il permet une meilleure prise en charge des malades dont le diagnostic parasitologique est positif;
- il permet d'identifier les sujets non impaludés chez lesquels un autre diagnostic doit être posé ;
- il évite l'administration inutile d'antipaludéens, ce qui contribue à réduire la fréquence des effets indésirables, notamment chez les personnes qui n'ont pas besoin de ces médicaments, et à diminuer la pression de sélection favorable aux plasmodies résistantes ;
- il améliore le dépistage et la notification des cas ;
- il permet de confirmer les échecs thérapeutiques.

Les deux méthodes habituellement utilisées pour le diagnostic parasitologique sont l'examen au microscope optique et le test de diagnostic rapide (TDR). Les TDR permettent de mettre en évidence les antigènes ou les enzymes spécifiques des parasites, et certains permettent même d'en distinguer les différentes espèces. Le déploiement des examens au microscope optique et des tests de diagnostic rapide doit s'accompagner de la mise en place d'un système d'assurance de la qualité. Le traitement antipalustre doit être réservé aux cas positifs pour ces tests, les cas négatifs devant faire l'objet d'un nouveau bilan à la recherche d'autres causes courantes de fièvre. Pour que le diagnostic parasitologique soit vraiment utile, il faut absolument que le personnel soignant prenne le malade en charge en s'en tenant aux résultats, sauf si la gravité de la maladie justifie l'administration d'antipaludéens à des patients dont les tests seraient négatifs, du fait qu'il y a tout de même un petit risque de faux négatifs. Dans le cas d'un diagnostic parasitologique par examen microscopique, le risque d'un faux négatif est plus important si le malade a été récemment traité par un dérivé de l'artémisinine.

Les résultats du diagnostic parasitologique doivent être disponibles peu après que le malade est venu consulter (en moins de deux heures). S'il n'y a pas eu de diagnostic parasitologique ou que son résultat tarde à être communiqué, les malades chez qui l'on suspecte un paludisme grave et les autres groupes à risque doivent être immédiatement traités sur la base d'un diagnostic clinique.

⁵ *Prise en charge intégrée des maladies de l'enfant dans les régions à forte prévalence du VIH*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008. (http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9789241597388/en/index.html) consulté le 29 octobre 2009.

6.2.1 Choix entre les tests de diagnostic rapide et l'examen microscopique

Le choix entre les TDR et la microscopie dépend du contexte local, notamment des compétences disponibles, du nombre de cas, de l'épidémiologie du paludisme et de l'utilisation éventuelle de l'examen microscopique pour diagnostiquer d'autres maladies. Lorsque le nombre de malades fébriles est important, l'examen microscopique sera probablement moins coûteux que les TDR, mais peut être plus difficile à réaliser d'un point de vue opérationnel. De plus, cet examen présente d'autres avantages en ce sens qu'il peut être utilisé pour la détermination de l'espèce et la numération des hématozoaires ainsi que pour évaluer la réponse au traitement antipalustre. On peut également s'en servir pour identifier d'autres causes à la fièvre. En revanche, il a le grand inconvénient de nécessiter un personnel qualifié et parfaitement formé et, d'une façon générale, une source d'énergie pour l'alimentation du microscope.

Dans nombre de régions, les sujets impaludés sont traités en dehors des services de santé officiels, par exemple dans la communauté, à domicile ou par des prestataires de soins libéraux; dans la plupart de ces cas, l'examen microscopique n'est généralement pas réalisable mais les TDR peuvent l'être. Les tests de diagnostic rapide pour la recherche des antigènes parasitaires sont généralement plus coûteux, mais leur mise en place peut être très rentable dans plusieurs de ces zones. Ces tests sont d'une sensibilité et d'une spécificité variables et leur vulnérabilité aux températures élevées et à l'humidité constitue un inconvénient important. Malgré tout, les TDR permettent d'avoir plus souvent recours au diagnostic de confirmation. Bien que l'expérience pratique et les données opérationnelles relatives à leur mise en œuvre à grande échelle dans les meilleures conditions restent limitées, on devrait s'en inspirer pour un déploiement de grande envergure au niveau des programmes.

Pour le diagnostic d'un paludisme grave, l'examen microscopique est préférable. En effet, il permet non seulement de poser le diagnostic, mais chez un sujet gravement malade, il offre également la possibilité d'évaluer d'autres paramètres importants. Lorsque le paludisme a été confirmé par un TDR, on peut commencer le traitement sans délai, mais l'examen microscopique est tout de même recommandé dans la mesure du possible afin de permettre une meilleure prise en charge générale du malade.

6.3 Zones de transmission faible à modérée ou instable

La confirmation parasitologique du diagnostic de paludisme est vivement recommandée. Cette dernière devra être effectuée par un examen microscopique pratiqué dans les règles de l'art ou, si cet examen n'est pas praticable, au moyen d'un test de diagnostic rapide. Les zones de transmission faible à modérée se rencontrent pour la plupart hors d'Afrique⁶.

⁶ Par convention, l'intensité de la transmission s'exprime sous la forme du TIE (voir section 2). Il n'existe encore aucun consensus au sujet des critères de détermination du seuil à partir duquel on passe d'une transmission faible à modérée à une transmission forte. Les critères proposés sont les suivants : proportion de l'ensemble des enfants de moins de 5 ans présentant une parasitémie patente et incidence des sujets âgés de 2 à 9 ans chez lesquels la rate est palpable en deçà de l'ombilic. Les lignes directrices de la PCIME recommandent que les régions où moins de 5% des jeunes enfants fébriles présentent une parasitémie palustre soient considérées comme des lieux de faible transmission.

En Afrique, il s'agit souvent de zones urbaines dotées de programmes efficaces de lutte antipalustre; pendant la saison où la transmission est faible, ce sont également des régions où sévit un paludisme saisonnier.

Dans les zones où l'incidence du paludisme est très faible, le recours au diagnostic parasitologique pour tous les cas fébriles pourrait entraîner des dépenses très élevées pour ne dépister qu'un petit nombre de sujets véritablement atteints de paludisme. En pareilles circonstances, les agents de santé doivent être formés à identifier les sujets qui ont pu être exposés au paludisme (par exemple des personnes qui se sont récemment rendues dans une zone d'endémie palustre ou qui n'ont pas pris de mesures de protection efficaces) et qui présentent des symptômes imputables au paludisme, avant d'effectuer un examen parasitologique.

6.4 Zones de forte transmission stable

Dans ces zones, une confirmation parasitologique du diagnostic de paludisme est recommandée chez tous les cas suspects par un examen microscopique pratiqué dans les règles de l'art, ou à défaut, au moyen d'un TDR. Les zones de forte transmission sont pour la plupart situées dans certaines régions de l'Océanie et de l'Afrique sub-saharienne. Dans ces zones, le taux de positivité des lames de sang chez les enfants fébriles de moins de cinq ans est supérieur à 5%.

Dans les zones de forte transmission stable, la confirmation parasitologique du paludisme est recommandée; elle permet un meilleur diagnostic différentiel de la fièvre et réduit le recours inutile aux antipaludéens. L'administration d'antipaludéens motivée par une suspicion clinique de paludisme ne doit être envisagée que lorsqu'il est impossible de poser un diagnostic parasitologique. C'est une considération très importante notamment pour les populations vulnérables (par exemple les enfants de moins de cinq ans, les femmes enceintes, les cas suspects de paludisme grave ou encore dans un contexte de forte prévalence du VIH/sida où les malades sont fébriles ou ont eu des accès de fièvre et où il n'y a aucune autre cause évidente de fièvre) dans lesquelles la maladie peut rapidement avoir une issue fatale.

6.5 Identification des espèces plasmodiales

Dans les régions où l'on rencontre communément deux espèces de plasmodies ou davantage, seule une méthode parasitologique permettra d'identifier l'espèce en cause. Là où les monofestations par *P. vivax* sont courantes et où l'examen microscopique n'est pas praticable, il est recommandé d'utiliser un TDR associé contenant un antigène pan-spécifique. Là où *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale* se présentent presque invariablement en co-infestation avec *P. falciparum*, un TDR permettant de mettre en évidence uniquement *P. falciparum* peut suffire; on ne traite alors contre les infestations qui ne sont pas dues à *falciparum* que les cas dont le résultat du test est négatif et chez qui il n'y a visiblement aucune autre cause de

maladie. Le traitement anti-rechute par la primaquine ne doit être administré qu'aux sujets chez qui un diagnostic de paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale* a été confirmé et sous réserve qu'il n'y ait pas de contre-indication, comme une carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) par exemple.

6.6 Épidémies et situations d'urgence complexes

Lors d'épidémies ou dans des situations d'urgence complexe, il peut arriver que le plateau technique nécessaire au diagnostic parasitologique ne soit pas disponible ou soit insuffisant. En pareil cas, il n'est guère pratique – et de toute façon inutile –, de rechercher la présence des hématozoaires avant de traiter tous les cas fébriles (voir Section 11.1 pour plus de détails).

ENCADRÉ 6.1

Résumé des recommandations relatives au DIAGNOSTIC PARASITOLOGIQUE

- ▶ Une confirmation parasitologique rapide par examen microscopique ou par TDR est recommandée avant de commencer le traitement chez tous les malades pour lesquels il y a suspicion de paludisme.
- ▶ Un traitement reposant uniquement sur une suspicion clinique de paludisme ne doit être envisagé que si le diagnostic parasitologique est impossible.

7. TRAITEMENT DU PALUDISME SIMPLE À *P. FALCIPARUM*

Pour contrer la menace d'une pharmacorésistance de *P. falciparum* qui pèse sur les monothérapies et améliorer l'issue du traitement, l'OMS recommande d'utiliser les associations thérapeutiques à base d'artémisinine pour traiter les cas de paludisme simple à *P. falciparum* (voir également Annexe 7). La somme de données qui confirment les effets bénéfiques des associations à base d'artémisinine s'est sensiblement accrue ces dernières années, mais des variations substantielles subsistent d'une zone géographique à l'autre quant à l'efficacité des différentes options thérapeutiques utilisant des CTA, ce qui montre combien il est important que les pays surveillent systématiquement l'efficacité des CTA qu'ils utilisent afin de s'assurer que celles pour lesquelles ils ont opté sont les bonnes.

7.1 Définition du paludisme simple

Le paludisme simple se définit comme suit : paludisme asymptomatique sans signes de gravité ni éléments d'appréciation (cliniques ou biologiques) permettant d'affirmer un

dysfonctionnement des organes vitaux. Sur le plan clinique, la suspicion de paludisme repose donc principalement sur la présence d'un état fébrile ou d'antécédents de fièvre.

7.2 Principe des combinaisons thérapeutiques antipaludéennes

Ces combinaisons thérapeutiques consistent à administrer simultanément au moins deux schizontocides sanguins agissant indépendamment l'un de l'autre et dont la cible biochimique au niveau de l'hématozoaire est différente. Elles reposent sur un double principe : *i*) une association médicamenteuse est souvent plus efficace ; *ii*) dans le cas très improbable où un hématozoaire mutant résistant à l'un des médicaments apparaîtrait spontanément au cours de l'infestation, il serait tué par l'autre médicament. On estime que cette protection mutuelle permet d'empêcher ou de retarder l'émergence d'une résistance. Pour présenter ce double avantage, les médicaments que l'on associe doivent être suffisamment efficaces pour traiter le paludisme indépendamment l'un de l'autre.

7.2.1 Combinaisons thérapeutiques non basées sur l'artémisinine

Les combinaisons thérapeutiques qui ne sont pas basées sur l'artémisinine sont notamment la sulfadoxine-pyriméthamine associée à la chloroquine (SP + CQ) ou à l'amodiaquine (SP + AQ). L'existence d'un niveau élevé de résistance à ces médicaments lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie en réduit cependant l'efficacité, même en association. Rien ne prouve de manière concluante qu'associer la chloroquine à la sulfadoxine-pyriméthamine ait un avantage par rapport à la SP seule, de sorte que cette association n'est pas recommandée. L'association d'amodiaquine à la sulfadoxine-pyriméthamine peut être plus efficace que chacun des médicaments pris seul, mais elle est généralement moins efficace que les CTA et n'est donc plus recommandée pour le traitement du paludisme.

ENCADRÉ 7.1

RECOMMANDATION: *suppression des associations non basées sur l'artémisinine pour le traitement du paludisme simple à falciparum*

► **Les CTA doivent être utilisées de préférence à l'amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum*.**

Recommandation forte, éléments d'appréciation de qualité moyenne

Évaluation GRADE (voir Annexe 7, tableaux A7.1.1 à A7.1.4)

Lors d'essais au cours desquels l'association AQ + SP a été comparée aux CTA recommandées, cette association s'est révélée d'une efficacité très variable. Les taux d'échec thérapeutique au 28^e jour – après correction basée sur une amplification génique (PCR) – atteignaient 16 % en Ouganda et 24 % au Rwanda. En outre, l'association AQ + SP n'est pas aussi efficace que les associations contenant un dérivé de l'artémisinine pour ce qui est de la réduction du portage de gamétocytes. L'association AQ + SP a cependant donné des résultats satisfaisants au Sénégal en 2003, au Burkina Faso en 2005 et à Madagascar en 2006.

Autres considérations

Le Groupe est d'avis que la propagation ininterrompue de la résistance à l'amodiaquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine va vraisemblablement réduire l'efficacité de cette association dans la plupart des pays d'Afrique et par conséquent remettre en cause leur utilisation en association avec des CTA.

7.2.2 Associations thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA)

Il s'agit d'associations dans lesquelles l'un des médicaments est soit l'artémisinine elle-même, soit l'un de ses différents dérivés (artésunate, artéméther, dihydroartémisinine). Les artémisinines entraînent une clairance parasitaire rapide et la prompte disparition des symptômes en réduisant le nombre d'hématozoaires d'un facteur de 100 à 1 000 par cycle asexué (soit un facteur d'environ 10 000 par cycle asexué de 48 h), ce qui est supérieur à ce que permettent d'obtenir les autres antipaludéens actuels. Comme l'artémisinine et ses dérivés sont rapidement éliminés, un traitement de 7 jours est nécessaire lorsqu'ils sont administrés seuls ou en association avec des produits dont l'élimination est également rapide (tétracyclines, clindamycine) (*voir* Annexe 3 pour plus de détails). La durée de ce traitement peut être ramenée à 3 jours en associant les artémisinines à des antipaludéens à élimination lente. Avec un tel traitement sur 3 jours, l'obtention d'une clairance parasitaire de 100 % est tributaire de l'efficacité du médicament associé qui doit persister à une concentration parasiticide jusqu'à ce que tous les hématozoaires infestants aient été tués. Le composé associé doit donc être éliminé assez lentement. Il s'ensuit également que le constituant artémisinique est "protégé" de la résistance par le composé qui lui est associé, lequel est lui-même partiellement protégé par le dérivé de l'artémisinine.

Au plan de la santé publique, les artémisinines ont un avantage supplémentaire qui tient à ce qu'elles réduisent le portage des gamétocytes et par conséquent, la transmissibilité du paludisme. C'est un atout pour la lutte contre cette maladie, en particulier dans les zones d'endémicité faible à modérée.

Pour éliminer la parasitémie dans la proportion d'au moins 90 %, un traitement de 3 jours par l'artémisinine est nécessaire pour couvrir jusqu'à trois cycles parasitaires asexués postérieurement au traitement. Dans ces conditions, on a la certitude que le médicament associé n'aura plus à éliminer qu'environ 10 % de la parasitémie, ce qui contribuera à réduire le risque d'apparition d'une résistance. Administrer le constituant à base d'artémisinine des CTA pendant une période plus courte (de 1 à 2 jours) conduirait à laisser au médicament associé une parasitémie plus importante à éliminer; une cure aussi brève n'est pas à recommander et ce, pour les raisons suivantes :

- elle est moins efficace (sauf si le médicament associé à l'artémisinine est très efficace),
- son effet sur le portage des gamétocytes est moindre,
- elle confère une protection moindre à l'antipaludéen associé s'éliminant lentement.

ENCADRÉ 7.2

RECOMMANDATION: *durée d'administration du constituant artémisinique présent dans les associations thérapeutiques utilisées pour le traitement du paludisme simple à P. falciparum*

► **Lors du traitement au moyen d'une CTA, le constituant artémisinique doit être administré pendant au moins 3 jours.**

Recommandation forte, éléments d'appréciation de grande qualité

Évaluation GRADE (voir l'annexe 7, tableau A7.2.)

Lors d'essais cliniques où l'on a procédé à une comparaison entre l'adjonction de 3 jours d'artésunate à la sulfadoxine-pyriméthamine et l'adjonction de seulement 1 jour d'artésunate, on a constaté une réduction sensible du taux d'échecs thérapeutiques au 28^e jour dans le cas de l'association à base d'artésunate administrée pendant 3 jours (5 essais, 1 634 participants ; risque relatif (RR) : 0,62, intervalle de confiance à 95 % (IC) : 0,55 – 0,69).

7.3 Différentes options en matière de CTA

Il existe quelques différences mineures entre les divers dérivés de l'artémisinine en ce qui concerne leur absorption par la voie orale et leur biodisponibilité, mais rien n'indique que ces différences aient un impact clinique sensible sur les formulations actuellement disponibles. Ce sont les propriétés du médicament associé qui déterminent l'efficacité et le choix de l'association thérapeutique. S'il existe une résistance aux médicaments qui sont associés aux artémisines, l'efficacité des CTA s'en trouvera réduite.

Outre les quatre CTA: artémether + luméfántrine (AL), artésunate + amodiaquine (AS + AQ), artésunate + méfloquine (AS + MQ) et artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (AS + SP), déjà recommandées pour le traitement du paludisme simple à falciparum, on a maintenant suffisamment de preuves de l'innocuité et de l'efficacité de l'association dihydroartémisinine + pipéraquine (DHA + PPQ) pour l'ajouter à la liste des CTA utilisables en vue de traiter le paludisme simple à falciparum (voir Annexe 7, Section A7.1).

ENCADRÉ 7.3

RECOMMANDATION: *DHA+PPQ en première intention pour le traitement du paludisme simple à P. falciparum*

► **La DHA + PPQ est une option envisageable en tant que CTA pour le traitement en première intention du paludisme à *P. falciparum* dans l'ensemble du monde.**

Recommandation forte, éléments d'appréciation de grande qualité

Évaluation GRADE (voir Annexe 7, tableaux A7.3.1 à A7.3.3)

Lors d'essais cliniques consistant en une comparaison directe entre la DHA + PPQ et les CTA actuellement recommandées, la DHA + PPQ s'est montrée au moins aussi efficace dans le traitement du paludisme simple

à *P. falciparum* (efficacité mesurée au moyen du taux d'échec corrigé par PCR) que les CTA suivantes :

- artésunate + méfloquine en Asie (63^e jour, 3 essais, 1 182 participants ; RR 0,39, IC à 95 % : 0,19–0,79 ; éléments d'appréciation de grande qualité) ;
- artéméther + luméfantrine dans l'ensemble du monde (42^e jour, 4 essais, 1492 participants ; RR 0,42, IC à 95 % : 0,26–0,67 ; éléments d'appréciation de grande qualité) ;
- artésunate + amodiaquine dans l'ensemble du monde (28^e jour, 2 essais, 679 participants ; RR 0,47, IC à 95 % : 0,23–0,94 ; éléments d'appréciation de qualité moyenne)

Autres considérations

Au moment de la sortie des présentes directives, aucune association DHA + PPQ n'avait encore été pré-qualifiée par l'OMS ni enregistrée par une autorité de réglementation pharmaceutique rigoureuse.

En résumé, les différentes options qui sont actuellement recommandées pour le traitement du paludisme simple à *falciparum* au moyen de CTA, sont les suivantes (dans l'ordre alphabétique) :

- artéméther plus luméfantrine,
- artésunate plus amodiaquine,
- artésunate plus méfloquine,
- artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine,⁷
- dihydroartémisinine plus pipéraquline.

7.3.1 Considérations relatives au déploiement ayant une incidence sur le choix

Il vaut beaucoup mieux utiliser des associations fixes et ces dernières sont vivement recommandées de préférence aux associations constituées de comprimés co-emballés sous blister ou emballés en vrac afin d'encourager l'observance du traitement et de réduire le risque d'utilisation éventuelle de ces médicaments en monothérapie. Toutes les CTA recommandées existent désormais sous forme d'associations fixes, à l'exception de l'artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine. Les associations fixes peuvent contribuer à retarder l'apparition d'une résistance à l'artémisinine du fait qu'elles évitent la distribution de ce médicament en monothérapie (sous forme de comprimés en vrac ou co-emballés sous blister). Comme les associations fixes à base d'artémisinine sont difficiles à formuler d'un point de vue technique, il est essentiel de faire la preuve que les génériques correspondants sont équivalents aux comprimés séparés ou aux produits princeps eu égard à leur taux d'absorption par voie orale et à leur biodisponibilité et qu'en outre, la compatibilité et la stabilité de leurs constituants sont satisfaisantes.

⁷ Il existe un produit analogue sous forme de comprimés à 500 mg de sulfalène + 25 mg de pyriméthamine qui est envisagé comme substitut à la sulfadoxine-pyriméthamine.

Le choix peut également dépendre de la résistance vis-à-vis des médicaments associés aux artémisinines dans les CTA ainsi que de leur tolérabilité. Dans de nombreux pays, les associations artéméther + luméfántrine, artésunate + méfloquine ou dihydroartémisinine + pipéraqúine sont susceptibles de donner les taux de guérison les plus élevés. La principale raison qui a conduit à restreindre jusqu'ici l'usage de l'association AS + MQ chez l'enfant en Afrique tient aux vomissements excessifs attribués à la méfloquine administrée à la dose de 25 mg/kg. Une étude récente⁸ a cependant montré que chez les enfants de 10 à 20 kg (l'âge moyen de la population étudiée était de $4,5 \pm 1,7$ années) la tolérabilité de l'association AS + MQ est aussi bonne que celle de l'artéméther-luméfántrine.

En raison des faibles niveaux de résistance à l'AQ et à la SP relevés dans certaines régions d'Afrique, les associations artésunate + amodiaquine ou sulfadoxine-pyriméthamine constituent encore des options thérapeutiques efficaces. Cela étant, l'amodiaquine et la sulfadoxine-pyriméthamine restent largement disponibles en monothérapies, exerçant de ce fait une pression de sélection permanente, et il est probable que la résistance va continuer à s'aggraver malgré le déploiement des CTA correspondantes.

7.4 Prise en charge des échecs thérapeutiques

La récurrence d'un paludisme à *P. falciparum* peut résulter d'une ré-infestation ou d'une recrudescence (donc d'un échec thérapeutique). Chez un malade donné, on peut ne pas être en mesure de distinguer une recrudescence d'une ré-infestation, encore que si fièvre et parasitémie ne disparaissent pas dans les deux semaines qui suivent le début du traitement, on puisse effectivement considérer qu'il y a échec thérapeutique. Les échecs thérapeutiques peuvent être dus à une pharmacorésistance, à une mauvaise observance du traitement, à une exposition insuffisante des plasmodies au médicament (résultant d'un dosage insuffisant, de vomissements ou de propriétés pharmacocinétiques inhabituelles chez le sujet en question) ou encore à l'utilisation de médicaments non conformes sur le plan de la qualité. Il est important de déterminer, à partir des antécédents du malade, s'il avait vomi les médicaments précédemment administrés ou si le traitement avait été interrompu avant la fin.

Dans la mesure du possible, un échec thérapeutique doit être confirmé parasitologiquement – de préférence par examen d'un frottis ou d'une goutte épaisse (puisque les tests basés sur la protéine-2 riche en histidine (*PfHRP2*)) peuvent rester positifs des semaines après l'infestation initiale, même sans recrudescence). Pour cela, le transfert du malade vers un centre de santé équipé d'un microscope peut s'avérer nécessaire. De toute manière, ce transfert peut être inévitable pour la poursuite du traitement.

Bien souvent, on passe à côté de ces échecs faute de demander aux malades qui viennent consulter pour un accès palustre s'ils ont reçu un traitement antipaludéen au cours des

⁸ Babacar Faye et al. A randomized trial of artesunate mefloquine versus artemether lumefantrine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegalese children. *Am.J. Trop. Med. Hyg.* 2010, 82(1):140-144.

1 à 2 mois précédents. Cette question devrait être systématiquement posée aux malades qui viennent consulter pour un paludisme.

7.4.1 Échec survenant dans les 14 jours

Un échec thérapeutique survenant dans les 14 jours suivant le début d'un traitement par des CTA est très inhabituel, la majorité de ces échecs survenant en fait après le 14^e jour. Sur 39 essais consacrés à l'artémisinine et à ses dérivés, qui ont porté sur 6 124 malades au total, 32 essais (4 917 malades) n'ont révélé aucun échec thérapeutique au 14^e jour. Dans les 7 essais restants, les taux d'échecs au 14^e jour allaient de 1 à 7%. Face à un échec survenant dans les 14 jours suivant le début du traitement, il faut recourir à un antipaludéen de deuxième intention (voir Section 7.4.2).

7.4.2 Traitements antipaludéens de deuxième intention

Compte tenu des données tirées de la pratique actuelle et de l'avis consensuel du Groupe chargé de l'élaboration des présentes directives, les traitements de deuxième intention suivants sont recommandés (par ordre de préférence) :

- autre CTA dont l'efficacité est reconnue dans la région ;
- artésunate + tétracycline, doxycycline ou clindamycine (pendant 7 jours au total) ;
- quinine + tétracycline, doxycycline ou clindamycine (pendant 7 jours au total).

L'utilisation d'une autre CTA a l'avantage de la simplicité et, lorsqu'elle est disponible, une association fixe améliore l'observance. Ces cures de 7 jours ne sont pas bien tolérées et l'observance du traitement risque de ne pas être satisfaisante si le traitement n'est pas administré sous surveillance directe. Il est capital que le malade et le soignant réalisent combien il est important que cette cure de 7 jours soit menée à son terme.

7.4.3 Échec thérapeutique survenant après le 14^e jour

La récurrence d'une fièvre ou d'une parasitémie plus de deux semaines après le début du traitement peut être due soit à une recrudescence, soit à une nouvelle infestation et le seul moyen de faire la distinction consiste à procéder à un génotypage par la PCR. Comme cette technique n'est pas d'usage courant dans la prise en charge des malades, il convient, afin de simplifier le déploiement des médicaments, de considérer que d'un point de vue opérationnel, tous les échecs thérapeutiques présumés survenant après deux semaines de traitement sont dus à une ré-infestation – notamment en zone de forte transmission – et de les traiter au moyen de la CTA de première intention. Cette façon de faire simplifie la gestion opérationnelle et le déploiement des médicaments. Si l'échec thérapeutique est due à une recrudescence, le traitement de première intention devrait encore être efficace dans la plupart des cas. Toutefois ré-administrer de la méfloquine dans les 60 jours suivant un premier traitement peut comporter un risque accru de séquelles neuropsychiatriques et si le premier traitement a consisté à administrer une association AS + MQ, on optera plutôt pour une association sans méfloquine en deuxième intention.

ENCADRÉ 7.4

Résumé des recommandations relatives au TRAITEMENT DU PALUDISME SIMPLE À *P. FALCIPARUM*

- ▶ **Pour un paludisme simple à falciparum, le traitement de choix consiste en une association de deux antipaludéens (ou davantage) ayant un mode d'action différent.**
- ▶ **En cas de paludisme simple à falciparum, le traitement recommandé consiste dans l'administration de CTA.**
- ▶ **Pour que l'effet du traitement soit optimal, le ou les constituants artémisniques de l'association doivent être administrés pendant au moins 3 jours.**
- ▶ **Les CTA suivantes sont recommandées :**
 - artéméther + luméfantrine, artésunate + amodiaquine, artésunate + méfloquine, artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine et dihydroartémisinine + pipéraquline.
- ▶ **Les associations fixes sont absolument préférables à des médicaments en vrac présentés sous blister ou délivrés simultanément.**
- ▶ **Le choix d'une CTA dans un pays ou une région donnée va dépendre du niveau de pharmacorésistance au médicament qui accompagne le dérivé artémisnique dans l'association :**
 - dans les zones où existe une polypharmacorésistance (Asie de l'Est), les CTA recommandées sont : artésunate + méfloquine, artéméther + luméfantrine ou dihydroartémisinine + pipéraquline ;
 - dans les autres régions où il n'y a pas de polypharmacorésistance (Afrique, principalement), n'importe quelle CTA, y compris celles qui contiennent de l'amodiaquine ou de la sulfadoxine-pyriméthamine peut encore être efficace.
- ▶ **L'artémisinine et ses dérivés ne doivent pas être utilisés en monothérapie.**
- ▶ **Traitement antipaludéen de deuxième intention :**
 - une autre CTA dont l'efficacité est reconnue dans la région ;
 - artésunate + tétracycline, doxycycline ou clindamycine ; les unes ou les autres de ces associations devant être administrées pendant 7 jours ;
 - quinine + tétracycline, doxycycline ou clindamycine, les unes ou les autres de ces associations devant être administrées pendant 7 jours.

7.5 Aspects pratiques du traitement au moyen des CTA recommandées

Les associations à base d'artémisinine recommandées existent sous des formes de plus en plus diversifiées. La concentration en principe actif obtenue chez un malade donné dépend de différentes variables telles que les propriétés pharmacocinétiques du médicament, sa qualité et la dose effectivement prise en fonction du schéma posologique et de l'observance du traitement.

7.5.1 Artéméther + luméfantrine

Ces produits sont actuellement disponibles en association fixe sous la forme de comprimés dispersibles ou ordinaires contenant 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfantrine.

Dose thérapeutique. Le traitement recommandé consiste à administrer 6 doses sur 3 jours. Le schéma posologique est basé sur le nombre de comprimés par dose administrés selon des tranches de poids prédéterminées (5–14 kg : 1 comprimé; 15–24 kg : 2 comprimés; 25–34 kg : 3 comprimés; > 34 kg : 4 comprimés) deux fois par jour pendant 3 jours. Relativement au poids corporel, cette posologie correspond respectivement à 1,7 et 12 mg/kg d'artéméther et de luméfantrine par dose, administrés deux fois par jour pendant 3 jours, la marge thérapeutique étant de 1,4–4 mg/kg pour l'artéméther et de 10–16 mg/kg pour la luméfantrine.

L'avantage de cette association réside dans le fait que la luméfantrine n'est pas disponible en monothérapie et n'a jamais été utilisée seule pour le traitement du paludisme. L'absorption de la luméfantrine est renforcée par l'administration concomitante de matières grasses. Il est essentiel que les malades et les soignants ou les aidants soient informés de la nécessité de prendre cette CTA immédiatement après un repas ou une boisson contenant au moins 1,2 g de matières grasses – notamment les deuxième et troisième jours du traitement. Il existe maintenant une formulation pédiatrique constituée de comprimés dispersibles aromatisés qui rendent cette CTA plus facile à administrer au jeune enfant (pour plus de détails, se reporter à l'Annexe 3, Sections A3.6.2 et A3.7).

7.5.2 Artésunate plus amodiaquine

Ces produits sont actuellement disponibles en association fixe sous la forme de comprimés sécables séparés contenant respectivement 25/67,5 mg, 50/135 mg ou 100/270 mg d'artésunate et d'amodiaquine. Des comprimés sécables séparés, respectivement dosés à 50 et 153 mg d'artésunate et d'amodiaquine base, sont également présentés sous forme de plaquette thermoformée (*blisters*).

Dose thérapeutique. La dose cible est de 4 mg/kg/jour d'artésunate et de 10 mg/kg/jour d'amodiaquine une fois par jour pendant 3 jours, avec une marge thérapeutique de 2–10 mg/kg/jour pour l'artésunate et de 7,5–15 mg/kg/jour pour l'amodiaquine.

Cette association ne s'est révélée suffisamment efficace que là où les taux de guérison à 28 jours obtenus avec l'amodiaquine administrée en monothérapie dépassent 80%. Il est probable que la résistance s'aggrave du fait que les monothérapies par la chloroquine et l'amodiaquine sont encore disponibles (*voir* Annexe 3, Sections A3.2 et A3.6.3).

7.5.3 Artésunate plus méfloquine

Cette association est actuellement disponible sous forme de comprimés sécables séparés contenant respectivement 50 mg d'artésunate et 250 mg de méfloquine base. Une association fixe d'artésunate et de méfloquine est à un stade avancé de développement.

Dose thérapeutique. La dose cible est de 4 mg/kg d'artésunate administrée une fois par jour pendant 3 jours et de 25 mg de méfloquine fractionnés sur 2 jours à raison de 15 mg/kg et de 10 mg/kg ou sur 3 jours à raison de 8,3 mg/kg/jour. La marge thérapeutique est de 2–10 mg/kg/dose/jour pour l'artésunate et de 7–11 mg/kg/dose/jour pour la méfloquine.

Dans les essais cliniques, l'administration de méfloquine est associée à une incidence accrue des nausées, des vomissements, des vertiges, de la dysphorie et des troubles du sommeil, mais ces effets sont rarement débilissants ; là où cette CTA a été déployée, elle est bien tolérée. Pour réduire les vomissements aigus et obtenir une absorption optimale, la dose de 25 mg/kg est habituellement fractionnée et administrée en deux prises, l'une de 15 mg/kg (généralement le premier jour) et l'autre de 10 mg/kg le lendemain ou encore en trois prises quotidiennes de 8,3 mg/kg pendant 3 jours (*voir* Annexe 3, Sections A3.5 et A3.6.3).

7.5.4 Artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine

Cette association est actuellement disponible sous forme de comprimés sécables séparés contenant les uns 50 mg d'artésunate et les autres 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine.⁹

Dose thérapeutique. La dose cible est de 4 mg/kg/jour d'artésunate administrée une fois par jour pendant 3 jours avec une prise unique de sulfadoxine-pyriméthamine (25 mg/1,25 mg) le premier jour, la marge thérapeutique étant de 2–10 mg/kg/jour pour l'artésunate et de 25–70/1,25–3,5 mg/kg pour la sulfadoxine-pyriméthamine.

Cette association ne s'est révélée suffisamment efficace que là où les taux de guérison par la sulfadoxine-pyriméthamine seule à 28 jours dépassent 80 %. Il est probable que la résistance s'aggrave du fait que la sulfadoxine-pyriméthamine, le sulfalène + pyriméthamine et le cotrimoxazole (triméthoprime + sulfaméthoxazole) sont encore largement utilisés (*voir* Annexe 3, Sections A.3.3, A3.4 et A3.6.3).

7.5.5 Dihydroartémisinine plus pipéraquline

Ces produits sont actuellement disponibles en association fixe sous la forme de comprimés contenant 40 mg de dihydroartémisinine et 320 mg de pipéraquline.

Dose thérapeutique. La dose cible est de 4 mg/kg/jour de dihydroartémisinine et de 18 mg/kg/jour de pipéraquline administrée une fois par jour pendant 3 jours, avec une marge thérapeutique de 2–10 mg/kg/jour pour la dihydroartémisinine et de 16–26 mg/kg/jour pour la pipéraquline (*voir* Annexe 3, Section A3.6.4).

7.5.6 Artésunate plus tétracycline ou doxycycline ou clindamycine

Aucune de ces associations n'existe actuellement en formes galéniques co-emballées sous blister. On ne les utilise que dans les très rares cas d'échec thérapeutique aux CTA recommandées ou pour certains groupes particuliers, comme les femmes enceintes qui ne

⁹ Un médicament analogue dont les comprimés contiennent 500 mg de sulfalène et 25 mg pyriméthamine est considéré comme équivalent à la sulfadoxine-pyriméthamine.

répondent pas au traitement par une CTA. Elles sont dosées séparément et ne doivent être utilisées qu'en milieu hospitalier.

Dose thérapeutique. Artésunate (2 mg/kg une fois par jour) plus tétracycline (4 mg/kg quatre fois par jour), ou doxycycline (3,5 mg/kg une fois par jour) ou clindamycine (10 mg/kg deux fois par jour). Quelle que soit celle de ces associations qui est utilisée, elle doit être administrée pendant 7 jours.

7.6 Pratiques de traitement erronées

Les artémisinines sont à proscrire en monothérapie car cela conduirait à favoriser l'apparition d'une résistance à cette classe d'antipaludéens d'une importance capitale. Dans la mesure du possible, les artémisinines doivent être utilisées en associations fixes ou encore en association avec un autre antipaludéen efficace administré soit simultanément, soit consécutivement. Etant donné que certains groupes de malades comme les femmes enceintes ou les sujets hyperparasitémiques peuvent avoir besoin d'associations particulières spécifiquement adaptées à leur cas, certains établissements de soins du secteur public doivent pouvoir encore utiliser les dérivés de l'artémisinine en monothérapie, mais ces produits doivent être retirés du secteur privé et du secteur informel.

Dans les zones d'endémie, certains malades impaludés semi-immuns pourraient être guéris après avoir reçu une dose ou un traitement incomplet qui, chez des malades non immunisés, n'aurait pas donné de résultat satisfaisant. Cela a conduit par le passé à la formulation, pour les malades semi-immuns, de recommandations différentes de celles qui sont destinées à ceux qui ne sont pas considérés comme immunisés. Cette pratique n'est plus recommandée. Que le malade soit ou non considéré comme semi-immun, il doit recevoir un traitement complet au moyen d'une CTA de grande efficacité.

Une autre pratique potentiellement dangereuse consiste à ne donner que la première dose du traitement aux malades présentant une suspicion de paludisme, mais qui n'a pas été confirmée, dans l'intention de n'administrer le traitement complet que si le diagnostic est finalement confirmé. C'est également une pratique risquée et elle est à proscrire. S'il y a suspicion de paludisme et que la décision de traiter ait été prise, il faut alors administrer un traitement efficace complet, que le diagnostic ait été ou non confirmé par un test.

A l'exception de la luméfantine, les médicaments associés de toutes les autres CTA ont été antérieurement utilisés en monothérapie et certains, comme l'amodiaquine, la méfloquine et la sulfadoxine-pyriméthamine le sont encore dans de nombreux pays. En dépit des recommandations et des mises en garde, il y a beaucoup de pays où les dérivés de l'artémisinine sont encore disponibles en monothérapie sur le marché et ils sont utilisés comme tels pour le traitement du paludisme simple. La poursuite de l'utilisation en monothérapie des artémisinines et des médicaments qui leur sont associés peut remettre en cause l'intérêt des CTA en favorisant la pharmacorésistance.

7.7 Autres aspects de la prise en charge clinique

7.7.1 Le malade peut-il prendre une médication par voie orale ?

Certains malades ne peuvent pas supporter un traitement par voie orale et il faudra donc les traiter par voie parentérale ou rectale pendant 1 jour ou 2 jusqu'à ce qu'ils soient en mesure d'avaler et de garder de façon certaine une médication orale. Bien que ces malades puissent ne jamais présenter d'autres signes de gravité, ils doivent être soumis au même schéma posologique que pour un paludisme grave. Le traitement initial par voie parentérale doit toujours être suivi d'une cure complète de 3 jours au moyen d'une CTA (voir Sections de 8.4 à 8.7).

7.7.2 Recours aux antipyrétiques

La fièvre est l'une des caractéristiques principales de l'accès palustre et elle est associée à des symptômes généraux : lassitude, faiblesse, céphalées, anorexie et souvent, nausées. Chez les jeunes enfants, les fortes fièvres sont accompagnées de vomissements qui leur font régurgiter leurs médicaments, et également de crises convulsives. Le traitement fait appel aux antipyrétiques et s'il y a lieu, on éventera et on épongera l'enfant à l'eau tiède. Il faut administrer des antipyrétiques si la température centrale est supérieure à 38,5°C. Le paracétamol (acétaminophène) à raison de 15 mg/kg toutes les 4 heures est largement employé; il est sans danger et bien toléré par voie orale ou en suppositoires. L'ibuprofène (5 mg/kg) peut lui être substitué avec succès dans les accès palustres et autres maladies fébriles de l'enfance, encore que l'on n'ait pas autant d'expérience avec son utilisation. L'acide acétylsalicylique (aspirine) est à proscrire chez l'enfant à cause des risques de syndrome de Reye.

7.7.3 Recours aux anti-émétiques

Les vomissements sont courants dans les accès palustres aigus et peuvent être graves. Les anti-émétiques sont largement utilisés. Il n'existe pas d'étude sur leur efficacité dans cette indication et aucune comparaison n'a été effectuée entre les différents anti-émétiques; même si rien n'indique qu'ils puissent être nocifs, ils pourraient dissimuler un paludisme grave. Un malade qui vomit tout, y compris ses médicaments, doit être pris en charge comme un cas de paludisme grave (voir Sections de 8.4 à 8.7).

7.7.4 Prise en charge des convulsions

Des convulsions généralisées sont plus fréquentes chez l'enfant présentant un accès palustre à *P. falciparum* que dans les autres types de paludisme. Cela donne à penser qu'il y a un chevauchement entre la pathologie cérébrale résultant du paludisme et les convulsions fébriles. Comme ces convulsions pourraient être le prodrome d'un neuropaludisme, les malades qui font des crises convulsives répétées (plus de deux par 24 heures) doivent être traités comme pour un paludisme grave (voir Sections de 8.4 à 8.7). Au cours de la crise convulsive, les voies aériennes doivent être maintenues dégagées et il faut administrer des anticonvulsivants (benzodiazépines par voie parentérale ou rectale ou paraldéhyde en intramusculaire).

Lorsque la crise cesse, l'enfant doit être traité comme indiqué à la section 7.7.2. si sa température centrale dépasse 38,5°C. Rien ne permet de penser que les anticonvulsivants employés à titre prophylactique présentent un intérêt dans un accès palustre par ailleurs non compliqué, aussi ne sont-ils pas recommandés.

7.8 Aspects opérationnels liés à la gestion du traitement

Pour un malade donné, l'effet bénéfique d'une CTA sera maximal s'il peut recevoir ce traitement dans les 24 à 48 h suivant l'apparition des symptômes. Au niveau de la population, la capacité de ces thérapeutiques à réduire la transmission et à retarder la résistance est conditionnée par l'obtention d'un taux élevé de couverture. Par conséquent, pour optimiser les bienfaits du déploiement des CTA il faut que celui-ci s'opère à l'échelon des services de santé publique, du secteur privé, de la communauté et des ménages. Il faut aussi s'assurer qu'il n'y ait aucun obstacle financier ou matériel à l'accessibilité de ces médicaments. La stratégie visant à garantir un accès à tous (y compris en vue de la prise en charge du paludisme au domicile du malade) doit reposer sur une analyse des systèmes de santé nationaux et locaux, et pourra nécessiter la modification des dispositions législatives et des autorisations réglementaires avec, au besoin, des ajustements locaux complémentaires basés sur la surveillance du programme et la recherche opérationnelle. La diffusion de directives nationales de traitement assorties de recommandations claires, la production et l'utilisation de matériels appropriés d'information, d'éducation et de communication, la surveillance du processus de déploiement, de l'accès et de la couverture, de même que la fourniture d'antipaludéens bien conditionnés (c'est-à-dire d'une présentation commode pour l'usager) sont nécessaires pour tirer le meilleur parti possible des avantages que présente la dispensation à grande échelle de traitements efficaces.

7.8.1 Prise en charge du paludisme au domicile

La prise en charge du paludisme au domicile du malade est l'une des stratégies recommandées par l'OMS pour améliorer l'accessibilité à un traitement rapide et efficace des accès palustres dispensé par des membres de la communauté dûment formés et vivant le plus près possible des patients. Récemment, la preuve a été faite qu'il est possible, acceptable et efficace d'utiliser des CTA pour prendre en charge à leur domicile les malades souffrant de paludisme, ce qui conforte cette démarche en tant que stratégie de santé publique et vient enrichir la base de données sur laquelle s'appuie la montée en puissance de sa mise en œuvre.^{10,11} La prise en charge du paludisme au domicile permet d'assurer des services de soins à des malades résidant hors du rayon d'action des établissements de santé. Cette démarche suppose que les malades reçoivent un traitement approprié et efficace au moyen de CTA de première intention et il

¹⁰ Ajayi IO et al. Feasibility and acceptability of artemisinin-based combination therapy for the home management of malaria in four African sites. *Malaria Journal*, 2008, 7:6. doi:10.1186/1475-2875-7-6

¹¹ Ajayi IO et al. Effectiveness of artemisinin-based combination therapy used in the context of home management of malaria: A report from three study sites in sub-Saharan Africa. *Malaria Journal*, 2008, 7:190. doi:10.1186/1475-2875-7-190

faut également que des soignants dûment formés opérant au niveau de la communauté – qu’il s’agisse d’agents de santé communautaires, de coordinateurs maternels ou de prestataires de services privés – se chargent de dispenser conseils et recommandations au sujet des critères de transfert. Il est recommandé de procéder, lors d’une prise en charge au domicile avant transfert, à un traitement préalable au moyen d’artésunate par voie rectale et également, d’utiliser les tests de diagnostic rapide lorsqu’on en a la possibilité. Il convient de poursuivre la recherche opérationnelle afin d’optimiser l’utilisation des TDR dans le cadre de la prise en charge au domicile. La prise en charge du paludisme au domicile du malade fait désormais partie de la plate-forme générale de la prise en charge intégrée des maladies de l’enfant par la communauté (PCIME/C).

7.8.2 Éducation pour la santé

A tous les niveaux, depuis l’hôpital jusqu’à la communauté, l’éducation est essentielle pour optimiser le traitement antipaludéen. Des directives claires rédigées dans la langue utilisée localement, des affiches, des panneaux muraux, des vidéos et autres matériels pédagogiques, des campagnes de sensibilisation du grand public, l’éducation des vendeurs et autres dispensateurs à qui l’on fournira des matériels d’information, tout cela peut améliorer la connaissance qu’a la population du paludisme et contribuer à ce que les prescriptions et l’observance du traitement soient plus satisfaisantes et que les malades soient effectivement transférés si cela est nécessaire. Cela permettra en outre de réduire au minimum l’administration inutile d’antipaludéens.

7.8.3 Adhésion au traitement

L’adhésion du malade au traitement (observance) est un déterminant majeur de la réponse aux antipaludéens étant donné que la plupart des traitements sont pris au domicile sans supervision médicale. Pour obtenir l’efficacité thérapeutique souhaitée, un médicament doit être efficace et être pris aux doses correctes et aux intervalles appropriés. Les études qui portent sur l’adhésion au traitement indiquent que les schémas thérapeutiques en 3 jours comme ceux que l’on utilise pour les CTA sont relativement bien suivis à condition que les malades ou ceux qui s’en occupent aient reçu des explications suffisantes au moment de la prescription ou de la dispensation. Les prescripteurs, les vendeurs et les prestataires de services doivent donc fournir une explication claire et compréhensible sur la façon d’utiliser les médicaments. La présentation associant dans une même formulation plusieurs médicaments est probablement un facteur très important de l’observance. Des conditionnements pratiques comme les blisters favorisent également la prise complète du traitement et un dosage correct.

7.8.4 Assurance de la qualité des antipaludéens

L’artémisinine et ses dérivés, en particulier, présentent une instabilité chimique intrinsèque qui est d’ailleurs nécessaire à leur action biologique mais qui pose des problèmes sur le plan pharmaceutique, tant lors de la fabrication que lors de leur co-formulation avec d’autres produits. Ces problèmes d’instabilité sont accentués en milieu tropical. Il est donc

particulièrement important d'observer des normes de qualité sévères lors de la fabrication de cette classe de produits.

Dans certaines régions, l'existence de comprimés ou d'ampoules de contrefaçon ne contenant aucun principe actif ou des principes en quantités minimales pose également un grave problème. Il y a alors risque d'administration de doses insuffisantes et s'il s'ensuit que le bon traitement est administré avec retard, les suites peuvent en être fatales. L'utilisation de tels produits peut également donner lieu à une fausse impression de pharmacorésistance, tout en favorisant d'ailleurs son apparition, notamment lorsqu'il s'agit de contrefaçons insuffisamment dosées en antipaludéens.

En collaboration avec d'autres institutions des Nations Unies, l'OMS a mis en place un système international de préqualification des producteurs de CTA qui repose sur le respect des normes de fabrication et de qualité recommandées au niveau international. La liste des fabricants d'antipaludéens qui ont été ainsi préqualifiés figure sur le site Internet du Programme de préqualification géré par l'OMS.¹² Il appartient aux autorités nationales de réglementation pharmaceutiques de veiller, par la voie réglementaire, par des inspections et par la répression des infractions, à ce que les antipaludéens fournis par le secteur public et le secteur privé soient d'une qualité acceptable.

7.8.5 Pharmacovigilance

Souvent, les effets indésirables rares, mais graves des médicaments, ne sont pas détectés au cours des essais cliniques et il n'y a généralement que les systèmes de pharmacovigilance opérant en situation de large utilisation dans la population qui soient capables de les mettre en évidence. Il y a peu de données issues d'études prospectives de Phase IV après mise sur le marché conçues pour détecter les effets rares, mais potentiellement graves, des antipaludéens. Les profils d'innocuité des dérivés de l'artémisinine, de la méfloquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine s'appuient sur une base de données factuelles raisonnable (données principalement issues de multiples essais cliniques). Il y a eu d'importantes études cas-témoins consacrées à l'artémisinine et à ses dérivés chez l'homme, au cours desquelles on a évalué les paramètres neurologiques, procédé à des mesures audiométriques et étudié les potentiels évoqués auditifs : aucun effet neurotoxique n'a été rapporté. On continue néanmoins à se préoccuper des risques de neutropénie et d'hépatotoxicité qui seraient imputables à l'amodiaquine, seule ou en association. Ce risque s'accroît en cas d'interactions avec d'autres médicaments, comme l'efavirenz ou la zidovudine par exemple. Il faudra recueillir davantage de données sur l'innocuité de toutes les CTA, notamment au cours du premier trimestre de la grossesse, ainsi qu'au sujet des interactions entre les antipaludéens ou d'autres médicaments d'usage courant. Il est recommandé aux gouvernements des pays situés en zone d'endémie palustre où les CTA sont déployées à grande échelle, d'envisager la mise en place de systèmes de pharmacovigilance efficaces.

¹² Programme de préqualification : un programme des Nations Unies géré par l'OMS. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009 (<http://apps.who.int/prequal/> consulté le 24 octobre 2009).

7.9 Traitement applicable à des populations spécifiques dans des situations particulières

7.9.1 Femmes enceintes

Les femmes enceintes qui présentent un accès palustre aigu symptomatique constituent un groupe à haut risque et doivent recevoir sans délai un traitement antipaludéen efficace. Un paludisme contracté pendant la grossesse a pour conséquence un faible poids de naissance chez l'enfant, une aggravation de l'anémie et, dans les zones de faible transmission, il comporte un risque accru de paludisme grave et de décès. Dans les zones de forte transmission, malgré les effets indésirables sur la croissance fœtale, le paludisme est généralement asymptomatique pendant la grossesse ou ne comporte que des symptômes bénins et aspécifiques. On ne dispose pas de suffisamment d'informations sur l'innocuité et l'efficacité de la plupart des antipaludéens pendant la grossesse, en particulier en cas d'exposition pendant le premier trimestre.

7.9.1.1 Premier trimestre

L'organogénèse a principalement lieu au cours du premier trimestre et c'est donc pendant cette période que le risque de tératogénicité est le plus à craindre, même si le développement du système nerveux se poursuit pendant toute la grossesse. Bien que les données tirées des études prospectives soient limitées, les antipaludéens considérés comme sûrs au cours du premier trimestre sont la quinine, la chloroquine, la clindamycine et le proguanil. Au cours du premier trimestre, une femme enceinte présentant un paludisme simple à falciparum doit être traitée par la quinine associée à la clindamycine pendant 7 jours (ou par la quinine en monothérapie si l'on ne dispose pas de clindamycine). L'artésunate associé à la clindamycine pendant 7 jours est indiqué en cas d'échec thérapeutique de l'association précédente.

En réalité, il arrive souvent que les femmes ne disent pas qu'elles sont enceintes au cours du premier trimestre ou n'aient même pas conscience d'être enceintes; toute femme en âge de procréer doit donc être interrogée au sujet d'une grossesse éventuelle avant de recevoir des antipaludéens et c'est d'ailleurs une précaution normale avant l'administration de tout médicament à une femme susceptible d'être enceinte. Quoi qu'il en soit, les grossesses débutantes seront souvent exposées sans qu'on le veuille aux antipaludéens de première intention dont dispose la population, essentiellement des CTA. D'après les données prospectives qui ont été publiées et qui portent sur un nombre limité de grossesses exposées au cours du premier trimestre ($n = 123$), il n'y a aucun effet indésirable, ni sur la grossesse, ni sur la santé du fœtus ou du nouveau-né qui soit imputable aux artémisinines (ou aux médicaments qui leur sont associés). Les données disponibles sont suffisantes pour que l'on considère qu'il n'y a pas d'accroissement du risque d'anomalie congénitale majeure qui soit égal ou supérieur à un facteur de 5,3; par ailleurs elles permettent une certaine assurance en ce qui concerne les conseils à donner aux femmes enceintes qui ont été exposées au début du premier trimestre, à savoir qu'elles n'ont aucune raison de demander une interruption

de grossesse en raison de cette exposition. Il y a tout de même urgence à obtenir davantage de données sur l'innocuité des artémisinines en début de grossesse. L'ouverture récente d'un registre des expositions en cours de grossesse permettra d'y voir plus clair au sujet des risques encourus par les patientes qui ont été involontairement exposées à des antipaludéens – notamment à des CTA – pendant le premier trimestre de leur grossesse.

7.9.1.2 Deuxième et troisième trimestres

On a de plus en plus d'expérience au sujet des dérivés de l'artémisinine administrés au cours des deuxième et troisième trimestres (plus de 1 500 grossesses documentées). Aucun effet indésirable n'a été observé chez la mère ou le fœtus. L'évaluation actuelle des avantages par rapport aux risques potentiels permet de penser que les dérivés de l'artémisinine doivent être utilisés pour le traitement du paludisme simple à falciparum au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Le choix du produit associé est difficile en raison du manque d'informations. Lors d'études observationnelles de grande ampleur, on a noté que l'administration de méfloquine en monothérapie comportait une augmentation du risque de mortalité en Thaïlande, mais pas au Malawi. Le schéma thérapeutique standard actuellement utilisé, à savoir six doses d'artéméter + luméfantrine a été évalué sur 125 femmes aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse dans le cadre d'un essai contrôlé relatif au traitement du paludisme simple à falciparum, effectué à la frontière entre la Birmanie et la Thaïlande. Ce schéma thérapeutique a été bien toléré et s'est révélé sans danger mais moins efficace qu'une monothérapie de 7 jours par l'artésunate. Cette moindre efficacité serait imputable à de faibles concentrations médicamenteuses à ce stade plus tardif de la grossesse.

En Afrique en revanche, beaucoup de femmes enceintes ont été exposées à l'association artéméter + luméfantrine au cours des deuxième et troisième trimestres de leur grossesse, mais les études officielles menées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de cette association chez la femme enceinte sont toujours en cours. Toujours en Afrique, un grand nombre également de femmes enceintes ont reçu de l'amodiaquine soit seule, soit en association avec de la sulfadoxine-pyriméthamine ou de l'artésunate, mais l'utilisation d'amodiaquine au cours de la grossesse n'est documentée que pour à peine plus de 500 grossesses (avec une évaluation de l'innocuité pour 450 d'entre elles). Chez des ghanéennes enceintes, l'administration d'amodiaquine au cours des deuxième et troisième trimestres a été fréquemment accompagnée d'effets secondaires mineurs, et l'on n'a pas relevé de signes d'hépatotoxicité ou de dépression médullaire ni d'ailleurs d'effets indésirables chez les nouveau-nés. Rien n'a été publié concernant l'association amodiaquine + artésunate.

A la frontière entre la Birmanie et la Thaïlande, on a utilisé avec succès l'association DHA + PPQ au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse chez 50 femmes au titre de traitement de sauvetage et également pour traiter 104 femmes enceintes dans la province indonésienne de Papouasie occidentale. Le traitement au moyen de sulfadoxine-pyriméthamine, pourtant considéré comme sûr, est actuellement compromis dans de nombreuses régions en raison d'une pharmacorésistance en augmentation. Si l'on a recours

à un traitement par l'AS + SP, toute supplémentation concomitante par de fortes doses d'acide folique (5 mg par jour) est à proscrire car elle réduit l'efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine pendant la grossesse, à moins que le traitement ne comporte pas de sulfadoxine-pyriméthamine. La clindamycine est également considérée comme sans danger, mais il faut l'administrer pendant 7 jours en association avec de la quinine et celle-ci comporte un risque accru d'hypoglycémie aux stades tardifs de la grossesse. Il ne faut donc l'utiliser que si l'on ne dispose pas d'une solution de remplacement efficace. La primaquine et les tétracyclines sont à exclure pendant la grossesse.

ENCADRÉ 7.5

RECOMMANDATIONS: traitement du paludisme simple à *falciparum* pendant la grossesse

► Premier trimestre

- Quinine + clindamycine^a pendant 7 jours (l'association artésunate + clindamycine pendant 7 jours est indiquée en cas d'échec de ce traitement).
- L'administration d'une CTA n'est indiquée que si c'est le seul traitement immédiatement disponible, si le traitement de 7 jours par la quinine + clindamycine se solde par un échec ou encore si l'on n'est pas sûr que le malade observera bien un traitement de 7 jours.

► Deuxième et troisième trimestres

- Une CTA^b reconnue comme efficace dans le pays ou la région ou alors soit artésunate + clindamycine pendant 7 jours, soit quinine + clindamycine pendant 7 jours.
Il faut mettre en place des programmes de pharmacovigilance afin de surveiller en permanence la sécurité d'emploi des antipaludéens au cours de chaque trimestre, notamment lorsqu'il y a exposition accidentelle au début du premier trimestre.

a. Si l'on ne dispose pas de clindamycine ou que ce produit coûte trop cher, on optera pour une monothérapie.

b. À l'exception de la DHA + PPQ au sujet de laquelle on ne dispose pas d'informations suffisantes pour une utilisation en première intention au cours des deuxième et troisième trimestres.

7.9.2 Femmes allaitantes

La quantité d'antipaludéens qui passe dans le lait maternel et sera donc consommée par l'enfant nourri au sein est relativement faible. La tétracycline est contre-indiquée chez la femme allaitante en raison des effets qu'elle peut avoir sur les dents et les os du nourrisson. La primaquine est également à proscrire à moins que l'on ne se soit assuré que le nourrisson ne présente pas de carence en G6PD.

ENCADRÉ 7.6

RECOMMANDATION: traitement du paludisme simple à *falciparum* chez la femme allaitante

- **Les femmes allaitantes doivent recevoir le traitement antipalustre recommandé (y compris des CTA) mais ni primaquine, ni tétracycline.**

7.9.3 Nourrissons et enfants en bas âge

7.9.3.1 Choix de l'antipaludéen

Chez l'enfant en bas âge, les paramètres pharmacocinétiques de nombreux médicaments peuvent présenter d'importantes différences. Une posologie exacte est particulièrement importante chez le nourrisson. Malgré cela, peu d'études cliniques portent spécifiquement sur cette tranche d'âge, en partie à cause de considérations éthiques liées au recrutement de très jeunes enfants pour des essais cliniques, mais également en raison de la difficulté d'effectuer des prélèvements sanguins répétés chez des tout-petits. Dans la majorité des études cliniques, on n'a pas recours à l'analyse en sous-groupes pour distinguer les nourrissons des enfants plus âgés. Les éléments d'appréciation dont on dispose au sujet des jeunes enfants (< 5 kg) sont donc insuffisants pour que l'on puisse formuler en toute confiance des recommandations concernant telle ou telle CTA, au point que sur l'étiquette de nombre de ces médicaments figure un avertissement qui en proscriit l'usage. De plus, il est souvent difficile d'obtenir la bonne posologie si l'on ne dispose pas de formulations à usage pédiatrique.

Les dérivés de l'artémisinine sont sans danger et bien tolérés par les enfants en bas âge, de sorte que le choix de la CTA sera en grande partie déterminé par l'innocuité et la tolérabilité du produit associé. La sulfadoxine-pyriméthamine est à éviter au cours des premières semaines de la vie car il y a déplacement compétitif de la bilirubine par ce médicament avec le risque d'une aggravation de l'hyperbilirubinémie néonatale. La primaquine est également à proscrire pendant le premier mois et les tétracyclines sont à éviter pendant toute la petite enfance et chez les enfants de moins de 8 ans. A ces exceptions près, rien n'indique que l'un quelconque des antipaludéens actuellement recommandés pour traiter le paludisme chez le tout-petit présente une toxicité notable.

Tout retard dans le traitement du paludisme à falciparum chez le nourrisson et le jeune enfant peut avoir des conséquences irrémédiables, en particulier en cas d'infestation grave. Les incertitudes évoquées plus haut ne doivent en aucun cas retarder l'utilisation des médicaments les plus efficaces dont on dispose, en veillant toutefois à respecter la bonne posologie et à ce que l'enfant garde bien la dose qui lui est administrée, car les nourrissons sont plus enclins à vomir ou à régurgiter l'antipaludéen que les enfants plus âgés ou les adultes. Le goût, le volume, la consistance et la tolérabilité gastro-intestinale jouent un rôle important dans la possibilité pour l'enfant de garder ou non son traitement. Les mères ont souvent besoin de conseils au sujet des techniques d'administration des médicaments et il faut également leur faire comprendre qu'il est important de renouveler l'administration si le médicament a été régurgité dans l'heure qui suit. Etant donné que l'état de santé d'un nourrisson peut rapidement s'aggraver, le seuil de déclenchement du traitement par voie parentérale doit être beaucoup plus bas.

7.9.3.2 Posologie

Bien que la posologie basée sur la surface corporelle soit recommandée pour de nombreux médicaments chez le jeune enfant, pour plus de simplicité, la posologie des antipaludéens

est traditionnellement basée sur l'administration d'une dose par kilo de poids corporel pour tous les malades (y compris les nourrissons et les enfants en bas âge). Toutefois, nombre de médicaments ne réagissent pas de la même façon dans l'organisme du jeune enfant que dans celui de l'enfant plus âgé ou de l'adulte. C'est ainsi que les doses recommandées de luméfántrine, de pipéraqúine, de sulfadoxine-pyriméthamine et de chloroquine donnent lieu à des concentrations plasmatiques sensiblement plus faibles chez les jeunes enfants que chez les patients plus âgés. Des études de faible envergure effectuées sur ce point n'ont en revanche relevé aucun effet de l'âge sur les concentrations plasmatiques d'amodiaquine ou de méfloquine. On sait que l'absorption et le devenir ultérieur de nombreux médicaments ne sont pas identiques chez le nourrisson et le jeune enfant, mais les données concernant la pharmacocinétique des antipaludéens au cours de la première année de vie restent très limitées.

Pour la majorité des antipaludéens, l'absence de formulations pédiatriques oblige à diviser les comprimés pour adultes, ce qui conduit à des dosages peu précis. Toutefois, il existe maintenant quelques antipaludéens à usage pédiatrique, notamment sous forme de comprimés spécialement dosés pour l'enfant. Ces produits permettent d'améliorer l'efficacité des CTA ainsi que l'exactitude de leur dosage chez le jeune enfant.

Dans les cas où il n'est pas possible d'administrer un traitement par voie parentérale et que l'on se trouve par exemple devant un nourrisson gravement malade qui vomit son antipaludéen à répétition ou qui est trop faible pour avaler correctement, il faut donner de l'artésunate par voie rectale avant le transfert de l'enfant dans un établissement où il pourra recevoir un traitement parentéral. Des données issues d'études récentes montrent que dans des situations où un traitement par voie parentérale n'est pas possible, l'administration d'une seule dose d'artésunate par voie rectale réduit le risque de décès ou d'invalidité permanente (dans la mesure où ce premier geste est effectivement suivi d'un traitement parentéral approprié à l'hôpital). On trouvera à la section 8.6 d'autres données concernant l'administration d'artésunate ou d'autres antipaludéens par voie rectale. Une analyse détaillée des données disponibles au sujet de l'innocuité des antipaludéens chez le nourrisson figure en Annexe 3, Section A3.15.1.

ENCADRÉ 7.7

RECOMMANDATION: traitement du paludisme simple à *falciparum* chez le nourrisson et le jeune enfant

► **L'enfant présentant un accès aigu demande une surveillance clinique attentive car son état peut s'aggraver rapidement.**

- Les CTA doivent être utilisées en première intention chez le nourrisson et le jeune enfant en cas de paludisme simple, et on veillera tout particulièrement à ce que la posologie soit exacte et à ce que l'enfant garde bien la dose qui lui est administrée.
- Le transfert dans un centre de santé ou un hôpital est indiqué chez les jeunes enfants qui ne sont pas en mesure d'avalier correctement les antipaludéens. Si l'on estime que ce transfert va prendre plus de 6 heures, l'administration préalable d'artésunate par voie rectale est indiquée.

7.9.4 Adultes corpulents

Les adultes corpulents constituent un groupe de patients qui risquent de prendre une dose insuffisante si la dose est déterminée en fonction de l'âge ou si l'on utilise des traitements standard pré-emballés dosés en fonction du poids corporel moyen d'un adulte. On ne s'est encore guère intéressé à ce groupe de patients. On ne dispose que d'une base de données limitée au sujet d'un lien éventuel entre la dose ingérée, la pharmacocinétique et l'issue du traitement chez les adultes corpulents ou obèses et par ailleurs, l'innocuité de doses plus élevées n'a pas été évaluée lors d'essais thérapeutiques. Aussi convient-il de mettre en garde les thérapeutes qui traitent des adultes corpulents, en leur recommandant de rester vigilants et, si possible, de bien suivre l'issue du traitement. Il faut combler sans délai cette lacune dans nos connaissances.

7.9.5 Voyageurs

Les voyageurs qui contractent le paludisme sont souvent des personnes non immunes résidant dans des villes situées en zone d'endémie mais où la transmission est faible ou absente, ou encore des visiteurs en provenance de pays hors zones d'endémie et qui se rendent dans des zones de transmission palustre. Les uns comme les autres sont vraisemblablement exposés à un risque plus important de contracter un paludisme grave. S'ils se trouvent dans un pays d'endémie palustre, ils devraient être traités conformément à la politique nationale, du moins s'il a été récemment prouvé que cette politique permet un taux de guérison de plus de 90 %. Les voyageurs qui regagnent un pays exempt d'endémie palustre et font ensuite un accès palustre posent des problèmes particuliers et présentent un taux de létalité relativement élevé. Dans ces pays en effet, les médecins peuvent ne pas bien connaître le paludisme et de ce fait, le diagnostic risque d'être posé tardivement. Il se peut aussi que les antipaludéens qui seraient utiles n'aient pas été homologués ou ne soient pas disponibles. D'un autre côté, il n'y a pas lieu de prévenir la transmission du paludisme ou l'apparition d'une pharmacorésistance en dehors des zones d'endémie. On peut donc opter pour une monothérapie si celle-ci est efficace. En outre, dans ces cas-là, le coût du traitement n'est généralement pas un facteur limitant. Les recommandations qui sont formulées ci-dessous reposent sur les principes suivants : les voyageurs doivent être traités avec des médicaments efficaces; s'ils étaient sous chimio-prophylaxie il ne faudrait pas utiliser le même produit pour le traitement. Le traitement du paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* chez les voyageurs doit être le même que pour les malades des zones d'endémie souffrant de ces infestations (voir Section 9).

Lorsqu'on prend en charge un paludisme grave en dehors d'une zone d'endémie, obtenir de l'artésunate, de l'artéméther ou de la quinine peut prendre du temps. Si l'on dispose de quinidine pour administration parentérale, mais pas d'autres médicaments administrables par cette voie, on administrera ce produit sous surveillance clinique et électrocardiographique étroite (voir Section 8).

ENCADRÉ 7.8

RECOMMANDATIONS: traitement du paludisme simple chez des voyageurs regagnant une zone exempte d'endémie palustre

► **Pour les voyageurs regagnant un pays exempt d'endémie palustre avec un paludisme simple:**^a

- atovaquone + proguanil (15/6 mg/kg, dose pour adulte : 4 comprimés, 1 fois par jour pendant 3 jours),
- artéméther + luméfantrine,
- dihydroartémisinine + pipéraquline,
- quinine + doxycycline^b ou clindamycine.

► **En cas de paludisme grave**

- le traitement du paludisme chez les voyageurs est le même que celui indiqué à la section 8,
- les voyageurs présentant un paludisme grave doivent être pris en charge dans un service de soins intensifs.

a. L'halofantrine n'est pas recommandée en première intention pour le paludisme simple en raison de sa cardiotoxicité.

b. La doxycycline est à proscrire chez l'enfant de moins de 8 ans.

ENCADRÉ 7.9

Récapitulatif des recommandations pour le **TRAITEMENT DU PALUDISME À FALCIPARUM DANS LES GROUPES SPÉCIAUX**

► **Grossesse**

Premier trimestre

- quinine + clindamycine^a pendant 7 jours (l'association artésunate + clindamycine pendant 7 jours est indiquée si ce traitement échoue) ;
- l'administration d'une CTA n'est indiquée que si c'est le traitement immédiatement disponible, si le traitement de 7 jours par la quinine + clindamycine échoue ou si l'on n'est pas sûr que le malade observera bien le traitement de 7 jours.

Deuxième et troisième trimestres

- Une CTA^b dont l'efficacité est reconnue dans la région ou le pays, ou bien artésunate + clindamycine pendant 7 jours, ou encore quinine + clindamycine pendant 7 jours.

► **Femmes allaitantes**

- Les femmes allaitantes doivent recevoir le traitement antipaludéen standard (y compris des CTA) mais ni dapson, ni primaquine, ni tétracyclines qui doivent être exclues pendant toute la période d'allaitement.

► **Nourrissons et jeunes enfants**

- Donner une CTA en première intention pour le traitement des nourrissons et des jeunes enfants en veillant à l'exactitude de la posologie et en s'assurant que l'enfant garde bien la dose administrée.
- Le transfert dans un centre de santé ou un hôpital est indiqué pour un jeune enfant incapable d'avaler correctement l'antipaludéen. Si l'on estime que ce transfert peut prendre plus de 6 heures, un traitement préalable avec de l'artésunate par voie rectale est indiqué.

► Voyageurs regagnant des pays exempts d'endémie palustre

Paludisme simple à falciparum:

- atovaquone plus proguanil,
- artéméther plus luméfántrine,
- dihydroartémisinine plus pipéraquline,
- quinine plus doxycycline^c ou clindamycine ; tous ces médicaments sont à prendre pendant 7 jours.

Paludisme grave:

- le traitement antipalustre est le même que celui indiqué à la section 8.

-
- a. Si l'on ne dispose pas de clindamycine ou si ce produit est trop cher, on optera pour une monothérapie.
 - b. A l'exception de l'association DHA + PPQ au sujet de laquelle on n'a pas suffisamment d'informations sur son administration au cours des deuxième et troisième trimestres pour pouvoir l'utiliser en première intention.
 - c. La doxycycline est à proscrire chez l'enfant de moins de 8 ans.

7.10 Pathologies coexistantes

7.10.1 Infection à VIH

Les zones géographiques où sévissent le paludisme et les infections à VIH se recouvrent très largement, d'où le nombre important de sujets atteints à la fois d'une infestation palustre et d'une infection à VIH. L'aggravation de l'immunodépression liée au VIH peut également entraîner une aggravation des manifestations du paludisme. Chez les femmes enceintes et porteuses du VIH, les effets indésirables du paludisme placentaire sur le poids de naissance de l'enfant sont majorés. Dans les zones d'endémie stable, les malades porteurs du VIH partiellement immunisés contre le paludisme peuvent souffrir d'infestations plus fréquentes avec une charge parasitaire plus élevée, alors que là où la transmission est instable, l'infection à VIH est associée à un risque accru de paludisme grave et de décès dû au paludisme. On ne dispose pas actuellement de suffisamment d'informations sur la façon dont l'infection à VIH modifie la réponse thérapeutique aux CTA ni sur les interactions entre antipaludéens et antirétroviraux. Les premières études, qui portaient sur des schémas thérapeutiques moins efficaces, donnaient à penser que l'aggravation de l'immunodépression due au VIH était associée à diminution de la réponse aux médicaments, à une augmentation de la charge parasitaire et à une réduction de l'immunité de l'hôte. On sait maintenant qu'une charge parasitaire croissante et une immunité de l'hôte réduite sont toutes deux présentes en cas d'infection à VIH et sont associées à des taux d'échec thérapeutique plus élevés. On ne dispose pas pour l'instant de suffisamment de données pour modifier les recommandations générales relatives au traitement du paludisme chez les sujets présentant une infection à VIH/sida.

Les malades infectés par le VIH peuvent recevoir d'autres médicaments, comme le cotrimoxazole (triméthoprime + sulfaméthoxazole) à titre prophylactique contre les infections opportunistes, ainsi que des antirétroviraux. Les données relatives aux interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux et les CTA restent limitées. Selon une étude, le traitement

du paludisme simple au moyen de l'association artésunate + amodiaquine s'est révélé très efficace chez des enfants, que ceux-ci soient ou non infectés par le VIH. Il importe toutefois de relever qu'il y avait une augmentation significative du risque (d'un facteur de 7 à 8) de neutropénie 14 jours après le début du traitement chez les enfants infectés par le VIH par rapport aux enfants non infectés. Chez les enfants porteurs du VIH, environ un cinquième des épisodes se sont montrés graves ou ont même engagé le pronostic vital. Parmi ces mêmes enfants, le risque de neutropénie était sensiblement plus élevé chez ceux qui suivaient une thérapie antirétrovirale utilisant de la zidovudine. On a également relevé une hépatotoxicité lorsque les enfants recevaient de l'efavirenz en même temps que l'association artésunate + amodiaquine. Au vu de ces résultats, certes limités mais tout de même préoccupants, il est recommandé, dans la mesure du possible, d'éviter d'administrer une CTA contenant de l'amodiaquine pour traiter un paludisme chez des malades infectés par le VIH qui reçoivent de la zidovudine ou de l'efavirenz. Même s'il est vrai que l'infection à VIH et le cotrimoxazole peuvent également réduire la numération des neutrophiles, on ne dispose pas de suffisamment d'informations sur l'interaction entre les CTA contenant de l'amodiaquine et le cotrimoxazole ou l'infection à VIH pour formuler des recommandations.

ENCADRÉ 7.10

RECOMMANDATIONS: traitement du paludisme simple à *falciparum* chez les malades infectés par le VIH

- ▶ **Les malades infectés par le VIH qui font un accès palustre doivent recevoir sans délai un traitement antipaludéen efficace conforme aux recommandations qui figurent dans les sections correspondantes des présentes directives.**
- ▶ **Tout traitement ou traitement préventif intermittent au moyen de sulfadoxine-pyriméthamine est à proscrire chez des malades infectés par le VIH qui reçoivent du cotrimoxazole (triméthoprime + sulfaméthoxazole) à titre prophylactique.**
- ▶ **Dans la mesure du possible, il faut éviter de donner des CTA contenant de l'amodiaquine aux malades infectés par le VIH qui sont sous zidovudine ou sous efavirenz.**

7.10.2 Malnutrition grave

Paludisme et malnutrition coexistent souvent. Il n'existe que quelques études sur le métabolisme des antipaludéens chez les sujets malnutris, encore que de nombreuses études aient été consacrées à l'efficacité des antipaludéens dans des populations et des milieux où sévit la malnutrition (*voir* l'annexe 3, section A3.15.2).

7.10.2.1 Modifications dans la pharmacocinétique en cas de malnutrition

L'absorption d'un médicament peut être réduite par suite d'une diarrhée ou de vomissements, d'un transit intestinal rapide ou d'une atrophie de la muqueuse intestinale. L'absorption des

médicaments administrés par voie intramusculaire et peut-être aussi par voie rectale peut être plus lente et une masse musculaire diminuée peut rendre plus difficiles des injections intramusculaires répétées. On pourrait s'attendre également à ce que le volume de répartition de certains médicaments soit plus important et les concentrations plasmatiques plus faibles. Une hypoalbuminémie résultant d'une réduction de la synthèse lorsque les carences alimentaires s'installent, pourrait conduire à l'augmentation de la concentration des médicaments à l'état libre; il peut en résulter un accroissement de la clairance métabolique, mais le dysfonctionnement hépatique tend à réduire le métabolisme de certains médicaments.

7.10.2.2 Antipaludéens et malnutrition protéino-énergétique

Il n'existe que des données limitées au sujet de l'effet de la malnutrition sur la chloroquine, la doxycycline, la quinine, la sulfadoxine-pyriméthamine et la tétracycline et elles proviennent d'études qui n'ont pas toutes été effectuées sur des sujets impaludés. On n'a pas suffisamment d'éléments d'appréciation pour recommander de modifier les posologies (en mg/kg de poids corporel) des antipaludéens chez les sujets malnutris. Il n'y a aucune étude portant sur des patients malnutris qui prennent les antipaludéens suivants : amodiaquine, dérivés de l'artémisinine, artéméther + luméfantrine, atovaquone + proguanil, clindamycine, méfloquine ou primaquine.

ENCADRÉ 7.11

RECOMMANDATION: *traitement du paludisme simple à falciparum chez les sujets malnutris*

- **Bien qu'il y ait de nombreuses raisons qui puissent expliquer pourquoi la pharmacocinétique des antipaludéens n'est pas la même chez les sujets malnutris que chez les personnes bien nourries, on ne possède pas suffisamment d'éléments d'appréciation qui justifieraient de modifier les recommandations actuelles relatives aux posologies indiquées en mg/kg de poids corporel.**

8. TRAITEMENT DU PALUDISME GRAVE À *P. FALCIPARUM*

8.1 Définition

Chez un malade présentant une parasitémie avec des formes asexuées de *P. falciparum* et aucune autre cause manifeste des symptômes, la présence d'une ou de plusieurs des caractéristiques cliniques ou biologiques suivantes indique qu'il souffre d'un paludisme grave (voir également l'annexe 8):¹³

Sur le plan clinique :

- troubles de la conscience ou coma aréactif
- prostration, c'est-à-dire que le malade est si faible qu'il est incapable de marcher ou de s'asseoir sans assistance
- incapacité à s'alimenter
- convulsions multiples – plus de deux épisodes par 24 h
- respiration profonde, détresse respiratoire (respiration acidosique)
- collapsus cardiovasculaire ou état de choc, tension artérielle systolique < 70 mm Hg chez l'adulte et < 50 mm Hg chez l'enfant
- ictère clinique accompagné d'autres signes de dysfonctionnement des organes vitaux
- hémoglobinurie
- saignements spontanés anormaux
- œdème pulmonaire (radiologique)

Sur le plan biologique :

- hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/l ou < 40 mg/dl)
- acidose métabolique (bicarbonate plasmatique < 15 mmol/l)
- anémie normocytaire sévère (Hb < 5 g/dl, hématocrite < 15 %)
- hémoglobinurie
- hyperparasitémie (> 2%/100 000/µl en zone de faible transmission ou > 5%/250 000 /µl en zone de transmission forte et stable)
- hyperlactacidémie (acide lactique > 5 mmol/l)
- insuffisance rénale (créatinine sérique > 265 µmol/l)

¹³ Le détail complet de la définition et des facteurs pronostiques figurent dans World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000;94(Suppl. 1):1-90 et dans le *Vademecum pour la prise en charge du paludisme grave*, 2e édition, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001.

8.2 Objectifs du traitement

Le principal objectif est d'éviter une issue fatale, les objectifs secondaires étant la prévention des séquelles ou d'une recrudescence.

On estime que le taux de mortalité d'un paludisme grave non traité (un neuropaludisme en particulier) est voisin de 100 %. Si un traitement antipaludéen efficace accompagné d'une thérapie de soutien est administré sans délai, le taux de mortalité tombe globalement à 15–20 %, bien que dans la définition élargie figurent des syndromes comportant des taux de mortalité qui sont inférieurs (par ex. anémie sévère) ou supérieurs (acidose métabolique). Le décès consécutif à un paludisme grave survient fréquemment dans les quelques heures qui suivent l'admission à l'hôpital ou au dispensaire, aussi est-il indispensable que des concentrations thérapeutiques d'antipaludéens soient obtenues le plus vite possible. La prise en charge d'un paludisme grave comporte quatre volets principaux : bilan clinique, traitement antipaludéen spécifique, traitement adjuvant et soins de soutien.

8.3 Bilan clinique

Un paludisme grave est une urgence médicale. Chez un sujet inconscient, il faut dégager les voies aériennes et faire un bilan respiratoire et circulatoire. Le malade doit être pesé ou son poids estimé de façon à ce que les médicaments, et notamment les antipaludéens et les liquides, puissent être administrés en fonction du poids corporel. Il faut poser une canule intraveineuse et mesurer immédiatement la glycémie (test sur bandelette), l'hématocrite, le taux d'hémoglobine et la parasitémie avec, chez l'adulte, une évaluation de la fonction rénale. Un examen clinique détaillé doit être effectué en notant en particulier le type de coma. Plusieurs échelles de coma ont été préconisées. L'échelle de Glasgow est adaptée aux adultes et la simple modification de Blantyre ou échelle de Glasgow pour les enfants est facile à utiliser chez ces derniers. Chez un sujet inconscient, on pratique une ponction lombaire de façon à analyser le liquide céphalo-rachidien pour exclure une méningite bactérienne.

Le degré d'acidose est un élément important du pronostic; il faut donc déterminer, si possible, la concentration de bicarbonate plasmatique ou d'acide lactique veineux. Si l'on dispose du plateau technique nécessaire, on mesurera également le pH et les gaz du sang artériel ou capillaire chez les sujets inconscients, en hyperventilation ou en état de choc. On procédera également à un prélèvement sanguin pour des tests de compatibilité croisée et, si possible, pour une numération-formule sanguine (NFS) complète y compris les plaquettes, des tests de la coagulation, une hémoculture et la détermination de tous les paramètres biochimiques. Il est essentiel de déterminer le bilan hydrique en cas de paludisme grave. La détresse respiratoire, notamment lorsqu'elle s'accompagne d'une respiration acidotique chez un enfant gravement anémié, indique souvent une hypovolémie et nécessite une réhydratation rapide, voire une transfusion sanguine s'il y a lieu (voir également la section 8.10.3).

8.3.1 Diagnostic

Le diagnostic différentiel de la fièvre est vaste chez un patient gravement malade. L'état fébrile et le coma peuvent être dus à une méningo-encéphalite ou à un paludisme. Le neuropaludisme ne comporte pas de signes d'irritation méningée (raideur de la nuque, photophobie ou signe de Kernig), mais le malade peut avoir une posture opisthotonique. Non traitée, une méningite bactérienne est presque toujours mortelle et une ponction lombaire doit être pratiquée pour exclure cette possibilité. Les signes cliniques d'une septicémie, d'une pneumopathie ou d'un paludisme grave se recouvrent largement et ces pathologies peuvent coexister. Dans les zones d'endémie palustre, notamment lorsque la parasitémie est courante chez les sujets jeunes, il est souvent impossible d'exclure une septicémie chez un enfant en état de choc ou en état d'obnubilation sévère. Dans la mesure du possible, il faut dès l'admission, effectuer un prélèvement sanguin en vue d'une culture et s'il y a le moindre doute au sujet du diagnostic, commencer immédiatement une antibiothérapie probabiliste en même temps que le traitement antipaludéen.

8.4 Traitement antipaludéen spécifique

En cas de paludisme grave, il est essentiel qu'un traitement antipaludéen efficace par voie parentérale ou rectale soit administré sans délai et avec les doses complètes. Deux classes de médicaments sont actuellement disponibles pour le traitement par voie parentérale du paludisme grave : les alcaloïdes du quinquina (quinine et quinidine) et les dérivés de l'artémisinine (artésunate, artéméther et artémotil). On ne recommande plus la chloroquine par voie parentérale pour traiter un paludisme grave car la résistance à ce composé est très répandue. On ne recommande plus non plus la sulfadoxine-pyriméthamine par voie intramusculaire.

8.4.1 Dérivés de l'artémisinine

On utilise divers dérivés de l'artémisinine pour le traitement du paludisme grave, notamment l'artéméther, l'artémisinine, l'artémotil et l'artésunate. Des essais randomisés portant sur une comparaison entre l'artésunate et la quinine ont été effectués en Asie du Sud-Est; ils mettent clairement en évidence l'intérêt de l'artésunate. Dans l'un des essais multicentriques auquel participaient 1 461 patients (dont 202 enfants de moins de 15 ans), on a constaté une diminution de 34,7 % de la mortalité dans le groupe traité par l'artésunate comparativement au groupe traité par la quinine. Les résultats de cet essai et d'autres essais de moindre importance sont concordants et ils tendent à indiquer que l'artésunate représente le traitement de choix du paludisme grave chez l'adulte.

Jusqu'à récemment, on avait insuffisamment de preuves pour pouvoir faire une recommandation semblable pour les enfants vivant dans des zones de forte transmission, donc les directives concernant ce groupe important de patients ne recommandaient pas l'artésunate en association avec l'artéméther ou la quinine. Cela a maintenant changé depuis

la publication de l'essai AQUAMAT*, une étude multicentrique menée chez des enfants hospitalisés pour paludisme grave dans plusieurs pays d'Afrique. Ce très important essai contrôlé randomisé, auquel ont participé 5 425 enfants africains de moins de 15 ans, a montré une réduction de la mortalité significative de 22,5% dans le groupe ayant pris de l'artésunate comparativement au groupe ayant pris de la quinine. L'incidence de convulsions, coma et hypoglycémie développés à la sortie de l'hôpital a également été considérablement réduite. Il est important de noter qu'il n'y avait pas non plus de différence significative sur l'incidence des séquelles neurologiques graves.

ENCADRÉ 8.1a

RECOMMANDATION: traitement du paludisme grave à falciparum par l'artésunate en i.v. ou i.m chez l'adulte

► **Administrer de l'artésunate en intraveineuse plutôt que de la quinine pour traiter un paludisme grave à falciparum chez l'adulte.** *Recommandation forte, éléments d'appréciation de grande qualité*

Évaluation GRADE (voir l'annexe 8, tableau A8.1.1)

On a montré qu'en cas de paludisme grave, l'administration d'artésunate par voie intraveineuse réduisait sensiblement le risque de décès comparativement à l'administration intraveineuse de quinine (6 essais, 1 938 participants; RR 0,62, IC à 95 % : 0,51–0,75; éléments d'appréciation de grande qualité).

Avec l'artésunate en i.v., le risque d'hypoglycémie s'est révélé moindre (2 essais, 185 participants; RR 0,46, IC à 95 % : 0,25–0,87; éléments d'appréciation de faible qualité).

En ce qui concerne le risque de séquelles neurologiques graves, aucune différence n'a été constatée (2 essais, 1 253 participants, éléments d'appréciation de très faible qualité).

Autres considérations

- L'artésunate présente un certain nombre d'avantages, d'un point de vue programmatique, par rapport à la quinine en ce sens qu'il ne nécessite pas de perfusion à débit contrôlé ni de surveillance de la fonction cardiaque.

ENCADRÉ 8.1b

RECOMMANDATION: traitement du paludisme grave à falciparum par l'artésunate en i.v. ou i.m chez l'enfant

► **Administrer de l'artésunate en intraveineuse plutôt que de la quinine pour traiter un paludisme grave à falciparum chez l'enfant.** *Recommandation forte, éléments d'appréciation de grande qualité*

On a montré qu'en cas de paludisme grave, l'administration d'artésunate par voie intraveineuse réduisait sensiblement le risque de décès comparativement à l'administration intraveineuse de quinine (4 essais, 5 765 participants; RR 0,76, IC à 95 % : 0,65–0,90; éléments d'appréciation de grande qualité).

Avec l'artésunate en i.v., le risque d'hypoglycémie s'est révélé moindre (4 essais, 5 765 participants; RR 0,62, IC à 95 % : 0,45–0,87; éléments d'appréciation de grande qualité).

En ce qui concerne le risque de séquelles neurologiques graves, aucune différence n'a été constatée (3 essais, 5 163 participants, éléments d'appréciation de qualité moyenne).

* Artesunate vs. quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label randomized trial. *Lancet* 2010; 376: 1647–57

Autres considérations

- L'artésunate présente un certain nombre d'avantages, d'un point de vue programmatique, par rapport à la quinine en ce sens qu'il ne nécessite pas de perfusion à débit contrôlé ni de surveillance de la fonction cardiaque.

8.4.2 Quinine

Le traitement du paludisme grave par la quinine est antérieur aux méthodes modernes reposant sur les essais cliniques. Plusieurs sels de quinine ont été formulés pour un usage par voie parentérale, mais c'est le dichlorhydrate qui est le plus largement utilisé. Après injection intramusculaire, le pic de concentration est analogue à celui que l'on obtient par perfusion intraveineuse. Les études de modélisation pharmacocinétique donnent à penser qu'une dose de charge de 20 mg de sel de quinine par kg de poids corporel, soit le double de la dose d'entretien, réduit la durée nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique thérapeutique. La dose d'entretien est de 10 mg de sel par kg de poids corporel à intervalles de 8 heures en commençant 8 h après la première dose (*voir* l'annexe 9, section A9.3.2).

Une administration trop rapide de la quinine est dangereuse. Chaque dose doit être administrée lentement, par perfusion à débit contrôlé (en général en dilution dans du dextrose à 5% sur une durée de 4 heures). Le débit de la perfusion ne doit pas dépasser 5 mg de sel par kg de poids corporel et par heure.

8.4.3 Quinidine

La quinidine a communément pour effet de provoquer une hypotension et une prolongation, liée à la concentration, de la repolarisation ventriculaire (allongement de l'espace QT). On estime par conséquent qu'elle est plus toxique que la quinine et qu'elle ne doit être utilisée que si l'on ne dispose pas d'autres médicaments efficaces par voie parentérale. En cas d'utilisation de la quinidine, il est nécessaire d'assurer une surveillance électrocardiographique et de contrôler fréquemment les signes vitaux.

8.5 Poursuite du traitement

À la suite du traitement parentéral initial, une fois que le malade est capable de tolérer une thérapie par voie orale, il est essentiel de poursuivre et d'achever le traitement au moyen d'un antipaludéen efficace par voie orale, c'est-à-dire de mener à son terme le schéma thérapeutique basé sur l'administration d'une CTA efficace (artésunate + amodiaquine, artéméther + luméfantrine ou dihydroartémisinine + pipéraquine), d'artésunate (avec de la clindamycine ou de la doxycycline) ou de quinine (avec de la clindamycine ou de la doxycycline). La doxycycline est préférable aux autres tétracyclines parce qu'on peut la donner une fois par jour et qu'elle ne s'accumule pas en cas d'insuffisance rénale. Mais comme le traitement de 7 jours par la doxycycline ne commence que lorsque le malade a suffisamment récupéré, il se termine après le traitement par la quinine, l'artéméther ou l'artésunate. Lorsqu'elle

est disponible, la clindamycine peut remplacer la doxycycline chez l'enfant ou la femme enceinte, groupes auxquels on ne doit pas l'administrer. Les schémas thérapeutiques à base de méfloquine sont à éviter si le malade a présenté au début des troubles de la conscience car lorsqu'elle est administrée à la suite d'un accès de neuropaludisme, la méfloquine est associée à une incidence accrue de complications neuropsychiatriques.

Selon l'avis des experts, il est actuellement recommandé en cas de paludisme grave, d'administrer des antipaludéens par voie parentérale pendant les 24 premières heures au minimum (que le malade se soit montré auparavant capable ou non de tolérer une thérapie par voie orale) jusqu'à ce que le malade soit sur le point de tolérer une thérapie orale, avant de poursuivre le traitement par cette voie.

8.6 Options pour le traitement préalable au transfert

En cas de paludisme grave, le risque de décès est maximum pendant les premières 24 heures. Pourtant, dans la plupart des pays d'endémie palustre, la durée qui s'écoule entre la décision de transfert et l'arrivée dans un établissement de soins équipé pour administrer un traitement par voie intraveineuse est généralement longue et dans ces conditions, le traitement approprié ne peut que commencer avec retard. Pendant ce temps, le malade peut voir son état s'aggraver ou mourir aussi est-il recommandé de lui administrer une première dose d'un des traitements préconisés avant le transfert (à moins que la durée du transport ne soit inférieure à 6 h). Il peut s'agir d'artésunate, d'artéméther ou de quinine par voie intramusculaire ou encore d'artésunate par voie rectale (*voir* l'annexe 8, section A8.5). Les données fournies par des études récentes montrent que dans les cas où une thérapie parentérale n'est pas possible et une injection intramusculaire impraticable, l'administration d'une dose unique d'artésunate par voie rectale préalablement au transfert réduit le risque de décès ou d'invalidité permanente chez le jeune enfant.

ENCADRÉ 8.2

RECOMMANDATION: *traitement pré-transfert en cas de paludisme grave à falciparum*

■ **S'il n'est pas possible de procéder au traitement complet pour paludisme grave (tel qu'il est recommandé à la section 8.4), les malades présentant cette forme grave doivent recevoir un traitement préalable à leur transfert immédiat dans un établissement de soins approprié pour la suite de la thérapie.**

- Pour le traitement pré-transfert, on peut opter pour les solutions suivantes :
 - artésunate par voie rectale,
 - quinine en intramusculaire,
 - artésunate en intramusculaire,
 - artéméther en intramusculaire.
- Chez l'enfant de moins de 5 ans, on a montré que l'administration d'artésunate par voie rectale à raison de 10 mg/kg réduit le risque de décès et d'invalidité permanente.

8.6.1 Traitement pré-transfert et poursuite du traitement par voie rectale au moyen de l'artémisinine et de ses dérivés

L'administration d'un dérivé de l'artémisinine par la voie rectale avant le transfert du malade est praticable et acceptable, même au niveau de la communauté.

On ne possède pas suffisamment d'éléments d'appréciation pour déterminer si l'artésunate est aussi efficace par voie rectale que par les voies intraveineuse ou intramusculaire pour la prise en charge du paludisme grave. Il est donc recommandé de n'utiliser des suppositoires d'artésunate ou d'artémisinine que pour le traitement préalable au transfert et de diriger le malade sur un établissement où un traitement parentéral complet par l'artésunate, la quinine ou l'artéméther pourra être mis en route. Toutefois, s'il est impossible de transférer le malade, on poursuivra le traitement par voie rectale jusqu'à ce que le malade puisse être médiqué par voie orale; à ce stade, un traitement complet au moyen de la CTA recommandée pour le paludisme simple dans la localité pourra être administré.

8.6.2 Posologie des antipaludéens administrés par voie rectale

8.6.2.1 Traitement initial (pré-transfert) par l'artésunate rectal

Une dose unique d'artésunate en suppositoire égale à 10 mg/kg de poids corporel doit être administrée dès qu'un diagnostic présomptif de paludisme grave est posé. Dans l'éventualité où le suppositoire serait expulsé dans les 30 minutes suivant son introduction dans le rectum, on introduira un second suppositoire et, surtout chez un jeune enfant, on tiendra les fesses serrées pendant 10 minutes pour faire en sorte que la dose d'artésunate contenue dans le suppositoire soit bien gardée.

8.6.2.2 Artéméther

Les posologies utilisées jusqu'ici sont variables et ont été fixées de manière empirique : 10–40 mg/kg de poids corporel (à 0, 4 ou 12, 24, 48 et 72 h). Dans certaines études, on a administré une dose d'entretien allant du tiers aux deux tiers de la dose initiale.

8.6.2.3 Quinine

Dans des essais thérapeutiques effectués en Afrique, on a utilisé des doses intrarectales de quinine base de 12 mg/kg de poids corporel (sous la forme de Quinimax®, une association d'alkaloïdes du quinquina contenant 96,1 % de quinine, 2,5 % de quinidine, 0,68 % de cinchonine et 0,67 % de cinchonidine sous forme de gluconates) toutes les 12 h sans dose de charge, ou de 8 mg/kg de poids corporel, également sans dose de charge. La rétention et l'absorption de la quinine dépendent du pH. Les résultats obtenus avec les gluconates (pH 4,5) peuvent être extrapolés à des solutions plus acides (comme le dichlorhydrate, pH 2).

ENCADRÉ 8.3

Récapitulatif des recommandations relatives au TRAITEMENT DU PALUDISME GRAVE À FALCIPARUM

- ▶ **Un paludisme grave est une urgence médicale. Après un bilan clinique rapide et la confirmation du diagnostic, il faut commencer sans retard le traitement par voie parentérale à l'aide des doses complètes du premier antipaludéen efficace que l'on a sous la main.**
- ▶ **Chez l'adulte, l'artésunate à raison de 2,4 mg/kg de poids corporel en intraveineuse ou en intramusculaire administré dès l'admission (temps zéro), puis au bout de 12 et 24 heures et ensuite une fois par jour, constitue le traitement recommandé. L'artéméther ou la quinine sont des options acceptables, si l'on ne dispose pas d'artésunate injectable : artéméther à la dose de 3,2 mg/kg poids corporel en intramusculaire dès l'admission, puis 1,6 mg/kg de poids corporel par jour ; pour la quinine : 20 mg de sel par kg de poids corporel dès l'admission (en perfusion intraveineuse ou répartie en plusieurs injections intramusculaires), puis à raison de 10 mg/kg de poids corporel toutes les 8 h ; le débit de la perfusion ne doit pas dépasser 5 mg de sel par kg de poids corporel et par heure.**
- ▶ **Chez l'enfant, l'artésunate à raison de 2,4 mg/kg de poids corporel en intraveineuse ou en intramusculaire administré dès l'admission (temps zéro), puis au bout de 12 et 24 heures et ensuite une fois par jour, constitue le traitement recommandé. L'artéméther ou la quinine sont des options acceptables, si l'on ne dispose pas d'artésunate injectable : artéméther à la dose de 3,2 mg/kg poids corporel en intramusculaire dès l'admission, puis 1,6 mg/kg de poids corporel par jour ; pour la quinine : 20 mg de sel par kg de poids corporel dès l'admission (en perfusion intraveineuse ou répartie en plusieurs injections intramusculaires), puis à raison de 10 mg/kg de poids corporel toutes les 8 h ; le débit de la perfusion ne doit pas dépasser 5 mg de sel par kg de poids corporel et par heure.**
- ▶ **En cas de paludisme grave, il est recommandé d'administrer des antipaludéens par voie parentérale au minimum pendant les 24 premières heures (que le malade se soit montré auparavant capable ou non de tolérer une thérapie orale), puis de poursuivre le traitement jusqu'à son terme au moyen des associations suivantes :**
 - artéméther plus luméfántrine,
 - artésunate plus amodiaquine,
 - dihydroartémisinine plus pipéraquline,
 - artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine,
 - artésunate plus clindamycine ou doxycycline,
 - quinine plus clindamycine ou doxycycline.

8.7 Aspects pratiques du traitement

8.7.1 Artémisinines

Eu égard à ses propriétés pharmacocinétiques, l'artésunate est préférable à l'artéméthér et à l'artémotil; il est en outre hydrosoluble et peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. L'artéméthér et l'artémotil sont présentés en formulations huileuses qui sont administrées par injection intramusculaire. Tous deux sont absorbés de manière irrégulière, en particulier chez les sujets gravement malades. L'artésunate, l'artéméthér, l'artémisinine et la dihydroartémisinine existent en formulations rectales.

La posologie des dérivés de l'artémisinine a été établie pour une grande part de façon empirique. Les doses qui sont recommandées ici sont celles qui ont été le plus largement étudiées. La seule modification qui ait été récemment apportée concerne la dose d'entretien plus élevée recommandée pour l'artésunate administré par voie parentérale (2,4 mg par kg de poids corporel). Elle a été décidée sur la base d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et par extrapolation des résultats obtenus pour l'artésunate en formulation orale. Les experts estiment que la dose d'entretien recommandée précédemment, qui était de 1,2 mg/kg de poids corporel, a pu se révéler insuffisante chez certains malades. En ce qui concerne l'artésunate, il est en fait présenté sous forme de poudre d'acide artésuniquique que l'on dissout dans une solution de bicarbonate de sodium à 5 % pour obtenir de l'artésunate de sodium. Cette solution est ensuite diluée dans environ 5 ml de dextrose à 5 % et administrée par injection intraveineuse ou intramusculaire au niveau de la partie antérieure de la cuisse. Cette solution doit être préparée extemporanément avant chaque injection et ne doit pas être conservée.

L'artéméthér et l'artémotil sont présentés sous la forme d'une solution huileuse (huile d'arachide ou de sésame) et administrés par injection i.m. au niveau de la partie antérieure de la cuisse.

8.7.2 Quinine

Alors que de nombreux antipaludéens sont prescrits sous forme de base, la quinine, pour des raisons d'ordre historique, est souvent recommandée sous forme de sel (en général du sulfate pour la voie orale et du dichlorhydrate pour la voie parentérale). Les recommandations relatives aux doses de quinine et d'autres antipaludéens doivent indiquer clairement s'il est fait référence au sel ou à la base (les doses des différents sels doivent avoir les mêmes équivalents base). Il ne faut jamais faire une injection intraveineuse de quinine en bolus car une hypotension mortelle peut s'ensuivre. Le dichlorhydrate de quinine doit être administré par perfusion à débit contrôlé (au maximum 5 mg de sel par kg de poids corporel et par heure) dans du sérum physiologique ou dans une solution de dextrose. Si ce n'est pas possible, on l'administrera en intramusculaire au niveau de la partie antérieure de la cuisse et non dans la fesse (pour éviter toute lésion du nerf sciatique). La première dose doit être divisée à raison de 10 mg/kg de poids corporel dans chaque cuisse. Le dichlorhydrate de quinine non dilué à la concentration de 300 mg/ml est acide (pH 2) et son administration par voie

intramusculaire est douloureuse. Il est donc préférable qu'il soit formulé ou dilué à des concentrations comprises entre 60 et 100 mg/ml lorsqu'il est destiné à la voie intramusculaire. Le gluconate est moins acide et mieux toléré que le dichlorhydrate lorsqu'il est administré par voie intramusculaire ou rectale.

Etant donné que la première dose (dose de charge) est la plus importante pour le traitement du paludisme grave, elle ne doit être réduite que si l'on est absolument certain qu'il y a eu un traitement convenable préalablement à la consultation. Bien que la quinine soit susceptible de provoquer une hypotension si elle est administrée rapidement et qu'en cas de surdosage il y ait un risque de cécité ou de surdité, elle n'a que rarement des effets indésirables dans le traitement du paludisme grave. Les dangers d'un traitement insuffisant (à savoir une issue fatale) l'emportent sur ceux que peut comporter un traitement initial excessif.

8.7.3 Ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique

Il n'y a pas lieu de modifier la posologie des dérivés de l'artémisinine en cas de dysfonctionnement des organes vitaux. S'il y a défaillance grave d'un organe vital, la quinine (ou la quinidine) peut s'accumuler et sa concentration augmenter. Si le malade reste en insuffisance rénale aiguë ou présente une insuffisance hépatique, il faut réduire la dose d'un tiers au bout de 48 h. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les sujets sous hémodialyse ou hémofiltration.

8.8 Traitement adjuvant

Pour tenter de réduire le taux de mortalité inacceptable du paludisme grave, divers traitements adjuvants des complications du paludisme ont été évalués dans le cadre d'essais cliniques. On en trouvera un récapitulatif au tableau 8.1 et un exposé plus détaillé dans les sections 8.9 et 8.10.

Table 8.1 Prise en charge immédiate des manifestations et complications graves du paludisme à *P. falciparum*

Manifestation/complication	Prise en charge immédiate ^a
Coma (neuropaludisme)	Maintenir les voies aériennes dégagées, placer le malade sur le côté, exclure toute autre cause de coma (par ex. hypoglycémie, méningite bactérienne); éviter tout traitement d'appoint potentiellement nocif, comme l'administration de corticostéroïdes, d'héparine ou d'adrénaline; intuber si nécessaire.
Hyperpyrexie	Eponger le malade à l'eau tiède, l'éventer, le placer sous couverture rafraîchissante et lui donner des antipyrétiques. Le paracétamol est préférable à des produits plus néphrotoxiques (les AINS ^b par ex.).
Convulsions	Maintenir les voies aériennes dégagées, administrer sans délai du diazépam par voie intraveineuse ou rectale ou du paralaldéhyde en intramusculaire. Contrôler la glycémie.

Manifestation/complication	Prise en charge immédiate ^a
Hypoglycémie	Contrôler la glycémie, corriger l'hypoglycémie et maintenir une glycémie normale par perfusion de glucose.
Anémie sévère	Transfuser du sang total frais dûment contrôlé.
Œdème pulmonaire aigu^c	Maintenir le malade en position assise à 45°, lui donner de l'oxygène et un diurétique, arrêter la perfusion, intuber et en cas d'hypoxémie engageant le pronostic vital, maintenir une pression positive en fin d'expiration ou une pression positive continue.
Insuffisance rénale aiguë	Exclure les causes prérenales, vérifier le bilan liquidien et le sodium urinaire; en cas d'insuffisance rénale installée, mettre le malade sous hémofiltration ou hémodialyse ou à défaut, sous dialyse péritonéale.
Hémorragie spontanée et troubles de la coagulation	Transfuser du sang total frais dûment contrôlé (cryoprécipité, plasma congelé et plaquettes à l'état frais, si on en dispose) ; injecter de la vitamine K.
Acidose métabolique	Exclure ou traiter une hypoglycémie, une hypovolémie ou une septicémie. En cas d'acidose grave, mettre le malade sous hémofiltration ou sous hémodialyse.
Choc	Suspecter une septicémie, faire un prélèvement sanguin pour une hémoculture; administrer des antibiotiques à large spectre par voie parentérale, corriger les troubles hémodynamiques.

a. On part du principe qu'un traitement antipaludéen approprié aura été commencé dans tous les cas.

b. Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

c. Le prévenir en évitant une hydratation excessive

8.9 Soins de soutien continus

Les malades atteints de paludisme grave ont besoin de soins infirmiers intensifs, de préférence dans un service spécialisé. Des contrôles cliniques doivent être effectués le plus souvent possible. Il s'agit notamment de la surveillance des signes vitaux, de la cotation du degré de coma et du débit urinaire. La glycémie doit être vérifiée si possible toutes les quatre heures, en particulier chez les malades inconscients.

Les besoins liquidiens doivent être évalués individuellement. Un adulte qui souffre de paludisme grave est très vulnérable à une surcharge hydrique. Un enfant, en revanche, risque davantage d'être déshydraté. L'apport liquidien doit également être calculé en fonction de la perfusion d'antipaludéens. La pression veineuse centrale doit être maintenue à 0–5 cm d'eau. Si on a la possibilité de pratiquer une hémofiltration, celle-ci doit démarrer rapidement en cas d'insuffisance rénale aiguë ou d'acidose métabolique sévère ne répondant pas à la réhydratation.

Si la glycémie est inférieure à 2,2 mmol/l, il faut immédiatement corriger cette hypoglycémie (0,3–0,5 g de glucose par kg de poids corporel). Il faut suspecter une hypoglycémie chez tout

malade dont l'état se dégrade brutalement. Un malade atteint de paludisme grave qui présente une coagulation intravasculaire disséminée cliniquement importante doit être transfusé avec du sang frais et recevoir de la vitamine K.

En cas de pneumopathie secondaire ou devant des signes évident de pneumopathie de déglutition, il faut entreprendre une antibiothérapie empirique au moyen d'une céphalosporine de troisième génération ou un autre antibiotique approprié compte tenu de la sensibilité des germes locaux. Chez un enfant qui reste fébrile malgré l'élimination des hématozoaires, il faut exclure les autres causes de fièvre. Il peut s'agir d'une infection généralisée par des salmonelles ou d'une infection des voies urinaires comme cela arrive souvent chez un malade qui porte une sonde. Cela étant, dans la plupart des états fébriles persistants, on ne trouve pas d'autre agent pathogène une fois les hématozoaires éliminés. L'antibiothérapie doit être basée sur une culture et sur des tests de sensibilité; à défaut, on prendra en compte les caractéristiques locales probables de la sensibilité aux antibiotiques.

8.10 Autres aspects de la prise en charge

8.10.1 Traitements non recommandés

De nombreuses autres stratégies et interventions de soutien ont été proposées dans les cas de paludisme grave afin de tenter de réduire la mortalité, mais très peu se sont révélées bénéfiques pour les malades et nombre d'entre elles se sont même montrées nocives.

L'héparine, la prostacycline, la desféroxamine, la pentoxifylline, le dextrans de faible masse moléculaire, l'urée, les corticoïdes à haute dose, l'acide acétylsalicylique, la déféroxamine, l'anticorps anti-facteur de nécrose tumorale, la cyclosporine, l'acide dichloracétique, l'adrénaline et le sérum hyperimmun sont des produits qui ne sont pas recommandés. Par ailleurs, l'administration de corticoïdes augmente le risque d'hémorragie gastro-intestinale et de crises convulsives et ces produits ont été mise en cause dans la prolongation du temps de sortie du coma lors d'essais contre placebo (*voir* l'annexe 8, sections A8.6 et A8.7).

8.10.2 Réhydratation

Le degré de déplétion liquidienne varie très fortement chez les malades atteints de paludisme grave. Il n'est donc pas possible de formuler des recommandations en vue d'une reconstitution hydrique adéquate. Il faut faire un bilan hydrique chez chaque malade et la réhydratation doit être basée sur le déficit liquidien estimé. Dans un contexte de forte transmission, on observe souvent une anémie sévère et une hyperventilation (parfois qualifiée de "détresse respiratoire") qui résulte de cette anémie et d'une acidose métabolique et il faut alors procéder à une transfusion sanguine. En général, l'enfant supporte mieux une réhydratation rapide que l'adulte et il est moins enclin à faire un œdème pulmonaire. Chez l'adulte, la ligne de démarcation entre l'hyperhydratation – qui peut provoquer un œdème du poumon – et la déshydratation, qui contribue à l'état de choc et aggrave l'acidose et l'insuffisance rénale,

est très ténue. Un contrôle minutieux et fréquent de la pression veineuse jugulaire, de l'irrigation périphérique, du remplissage vasculaire, du degré d'hydratation de la peau et du débit urinaire est nécessaire. Si l'on dispose de moyens infirmiers suffisants, il faut poser un cathéter veineux central et mesurer directement la pression veineuse centrale (il faut viser une valeur de 0 à 5 cm d'eau).

8.10.3 Transfusion sanguine

Le paludisme grave entraîne l'apparition rapide d'une anémie du fait que les érythrocytes infestés ou non sont hémolysés ou éliminés de la circulation par la rate. L'idéal serait de pouvoir transfuser du sang du sang frais compatible. Malheureusement, la plupart du temps on ne dispose pas de beaucoup de sang exempt de virus qui ait subi des épreuves de compatibilité croisées. Comme dans le cas de la réhydratation, on ne dispose pas d'études suffisantes sur lesquelles s'appuyer pour formuler des recommandations solidement étayées concernant les indications d'une transfusion sanguine, de sorte que ce qui est recommandé ici repose sur l'avis des experts. Dans les zones de forte transmission, une transfusion sanguine est recommandée chez les enfants dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 5 g/100 ml (hématocrite < 15%). Dans les zones de faible transmission, le seuil recommandé est de 20% (taux d'hémoglobine : 7 g/100 ml). Il s'agit là de recommandations générales qu'il faut adapter à chaque cas individuel car les conséquences de l'apparition rapide d'une anémie sont plus grave que celles d'une anémie aiguë ou chronique dans laquelle il y a eu adaptation et compensation par un glissement vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxygène.

8.10.4 Exsanguino-transfusion

Il y a eu un grand nombre de rapports informels et plusieurs études vantant les avantages d'une exsanguino-transfusion en cas de paludisme grave mais aucun essai comparatif ni consensus sur la question de savoir si elle réduit ou non la mortalité ni sur son mode d'action. On a proposé diverses explications au sujet du mode d'action de l'exsanguino-transfusion :

- en éliminant de la circulation les hématies infestées, elle abaisserait la charge parasitaire (encore que seuls les stades sanguins relativement non pathogènes soient ainsi éliminés - ce qui est également obtenu rapidement avec les dérivés de l'artémisinine) ;
- elle réduirait rapidement la charge antigénique et la quantité de toxines provenant des hématozoaires, de métabolites et de médiateurs toxiques produits par l'hôte ;
- en remplaçant les hématies non parasitées rigides par des globules plus déformables, elle réduirait les obstacles à la microcirculation.

L'exsanguino-transfusion exige des soins infirmiers intensifs et un volume de sang relativement important. En outre, elle comporte des risques non négligeables. Il n'y a pas de consensus sur ses indications, ses avantages et ses dangers ni sur certains détails pratiques comme le volume de sang à échanger. Dans ces conditions, il est impossible de formuler une recommandation quelconque concernant le recours à l'exsanguino-transfusion.

8.10.5 Utilisation d'anticonvulsivants

Dans les cas de neuropaludisme, le traitement des convulsions au moyen de benzodiazépines par voie intraveineuse (ou à défaut, par voie rectale) ou de paraldéhyde par voie intramusculaire est analogue à celui qui est pratiqué pour des crises convulsives répétées quelle qu'en soit la cause. Un essai de grande ampleur en double aveugle contre placebo portant sur une injection intramusculaire unique de 20 mg de phénobarbital (phénobarbitone) à titre prophylactique à des enfants atteints de neuropaludisme, a mis en évidence une réduction des convulsions, mais aussi une augmentation sensible de la mortalité chez les sujets qui avaient reçu du phénobarbital. Cette dernière résultait d'un arrêt respiratoire et elle a été également imputée à l'administration complémentaire d'une benzodiazépine. Une dose de 20 mg de phénobarbital par kg de poids corporel ne doit pas être administrée sans assistance respiratoire mais on ignore si une dose plus faible serait efficace et moins nocive ou si, moyennant une ventilation, on éviterait cette augmentation de la mortalité. Faute d'informations complémentaires, il n'est pas recommandé d'administrer des anticonvulsivants à titre prophylactique.

8.10.6 Utilisation concomitante d'antibiotiques

Le seuil à partir duquel il faut pratiquer une antibiothérapie doit être fixé assez bas en cas de paludisme grave. Septicémie et paludisme grave sont associés et les signes diagnostiques se recouvrent, notamment chez l'enfant. Une aggravation inexplicée de l'état du malade peut résulter d'une surinfection bactérienne. Dans la plupart des séries d'essais, ce sont les entérobactéries qui prédominaient (notamment les salmonelles), mais diverses autres bactéries ont été mises en évidence par hémoculture de prélèvements sanguins effectués sur des malades pour lesquels un diagnostic de paludisme grave avait été posé. Il faut donc commencer par administrer un antibiotique à large spectre jusqu'à ce qu'on ait exclu une infection bactérienne.

8.11 Traitement du paludisme grave chez certains groupes de sujets pendant la grossesse

8.11.1 Traitement pendant la grossesse

Au cours des deuxième et troisième trimestres de leur grossesse, les femmes enceintes ont plus de chances de présenter un paludisme grave que les autres adultes, et dans un contexte de faible transmission, ce paludisme est souvent compliqué par un œdème pulmonaire ou une hypoglycémie. La mortalité maternelle est d'environ 50 %, ce qui est plus élevé que chez les autres adultes. La mort fœtale et le déclenchement prématuré du travail sont fréquents.

Des doses complètes d'antipaludéens doivent être administrées sans délai par voie parentérale aux femmes enceintes atteintes de paludisme grave. On préférera l'artésunate par voie parentérale à la quinine au cours des deuxième et troisième trimestres car la quinine comporte un risque d'hypoglycémie récurrente. Au premier trimestre, ce risque est moindre

et l'incertitude au sujet de l'innocuité des dérivés de l'artémisinine plus grande. Cela étant, si l'on met en balance ces risques et le fait que l'artésunate réduit effectivement la probabilité de décéder d'un paludisme grave, on peut envisager d'utiliser à la fois l'artésunate et la quinine jusqu'à ce que l'on dispose de données plus probantes. Le traitement ne doit souffrir aucun retard de sorte que si l'on ne dispose que d'un seul médicament, qu'il s'agisse d'artésunate, d'artéméthér ou de quinine, il faut l'administrer immédiatement.

Un avis obstétrical doit être demandé suffisamment tôt, il faut alerter les pédiatres et contrôler fréquemment la glycémie. Il faut s'attendre à une hypoglycémie qui est souvent récurrente, si la malade est traitée par la quinine. Un paludisme grave peut également se déclarer immédiatement après l'accouchement. Une infection bactérienne du post-partum constitue une complication courante en pareil cas.

9. TRAITEMENT DU PALUDISME À *P. VIVAX*, *P. OVALE* ET *P. MALARIAE*

Plasmodium vivax qui, par ordre d'importance, est la deuxième espèce responsable du paludisme chez l'homme, représente environ 40 % des cas de paludisme dans le monde. Elle est l'espèce dominante en dehors de l'Afrique. Elle est répandue dans les zones d'endémie de l'Asie, de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud, du Moyen-Orient et de l'Océanie. Sur le continent africain, elle est rare, sauf dans la Corne de l'Afrique et elle est pratiquement absente en Afrique de l'Ouest. Dans la plupart des régions où *P. vivax* est répandu, le taux de transmission du paludisme est faible et de ce fait, les populations touchées ne sont guère immunisées contre ce parasite. Il s'ensuit que toutes les tranches d'âge sont exposées au risque. Les deux autres espèces de plasmodies qui parasitent l'homme, à savoir *P. malariae* et *P. ovale*, sont généralement moins répandues mais présentes dans le monde entier, notamment dans les zones tropicales d'Afrique. On trouvera davantage d'informations sur le traitement à l'Annexe 9.

Parmi les quatre espèces de plasmodies qui parasitent l'homme, seuls *P. vivax* et *P. ovale* forment des hypnozoïtes, stades parasitaires hépatiques qui peuvent entraîner de nombreuses rechutes des semaines ou des mois après la primo-infestation. Une seule infestation peut donc donner lieu à des accès palustres répétés. L'objectif du traitement du paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* est de guérir à la fois l'infestation sanguine et l'infestation hépatique et de prévenir ainsi recrudescences et rechutes (guérison radicale). Comme avec *P. falciparum*, une infestation par *P. vivax* au cours de la grossesse entraîne une diminution du poids de naissance de l'enfant. Chez les primigestes, la diminution est d'environ les deux tiers de celle que provoque l'infestation par *P. falciparum* (110 g contre 170 g), mais cet effet indésirable ne s'atténue pas avec les grossesses successives comme pour les infestations à *falciparum*.

9.1 Diagnostic

Les manifestations cliniques d'un paludisme simple sont trop peu spécifiques pour que l'on puisse déterminer cliniquement quelle est l'espèce en cause. Le diagnostic du paludisme à vivax repose sur l'examen microscopique. Il existe des tests de diagnostic rapide basés sur des méthodes immuno-chromatographiques pour établir la présence d'une infestation palustre par une autre espèce que falciparum, mais leur sensibilité est faible si la densité parasitaire est inférieure à 500 par μl . Leur coût relativement élevé constitue un obstacle supplémentaire à leur utilisation généralisée dans les zones d'endémie. Des marqueurs moléculaires ont été mis au point pour le génotypage des hématozoaires appartenant à l'espèce *P. vivax* afin de faciliter les études épidémiologiques et thérapeutiques, mais ils sont encore en cours d'évaluation.

9.2 Sensibilité de *P. vivax*, *P. ovale* and *P. malariae* aux antipaludéens

Il existe très peu de données récentes sur la sensibilité in vivo de *P. ovale* et de *P. malariae* aux antipaludéens. Ces deux espèces sont considérées comme très sensibles à la chloroquine, encore qu'un seul et unique rapport ait récemment fait état d'une résistance à ce composé chez *P. malariae*. L'expérience montre que *P. ovale* et *P. malariae* sont également sensibles à l'amodiaquine, à la méfloquine et aux dérivés de l'artémisinine. Leur sensibilité aux antipaludéens antifoliques comme la sulfadoxine-pyriméthamine est moins certaine.

La sensibilité de *P. vivax* a été très largement étudiée et maintenant que les méthodes de culture à court terme sont normalisées, les études cliniques peuvent s'appuyer sur des observations in vitro. *P. vivax* est en général encore très sensible à la chloroquine, mais la résistance est répandue et elle progresse dans certaines régions (notamment en Indonésie, au Pérou et en Océanie). Dans d'autres régions, c'est à la pyriméthamine que la résistance s'est rapidement accrue, rendant donc inefficace l'association sulfadoxine-pyriméthamine. On n'a pas suffisamment de données sur la sensibilité actuelle au proguanil et au chloroproguanil, encore qu'il y ait eu sélection rapide de souches résistantes au proguanil lorsque ce composé a été utilisé pour la première fois dans les zones d'endémie de *P. vivax*.

P. vivax est généralement sensible à tous les autres antipaludéens et légèrement moins sensible à la méfloquine (même si celle-ci conserve son efficacité). Contrairement à *P. falciparum*, les stades asexués de *P. vivax* sont sensibles à la primaquine, de sorte que l'association chloroquine + primaquine peut être envisagée comme une combinaison thérapeutique possible. Les seuls composés qui ont une activité importante contre les hypnozoïtes sont les 8-aminoquinoléines (bulaquine, primaquine, tafénoquine). Il n'y a pas de méthode in vitro normalisée de l'évaluation des médicaments contre l'activité hypnozoïticidale. Une évaluation in vivo suggère que la tolérance de *P. vivax* à la primaquine dans l'est de l'Asie et l'Océanie est plus importante qu'ailleurs.

9.3 Traitement du paludisme simple à *P. vivax*

9.3.1 Infestations par les stades sanguins

En ce qui concerne le paludisme à *vivax* sensible à la chloroquine (c'est-à-dire dans la plupart des lieux où *P. vivax* est répandu), une dose totale de 25 mg de chloroquine base par kg de poids corporel administrée par voie orale est efficace et bien tolérée. Une dose totale plus faible n'est pas recommandée, car cela pourrait favoriser l'apparition d'une résistance. Le traitement consiste à administrer une dose initiale de 10 mg de chloroquine base par kg de poids corporel, suivie soit de 5 mg par kg au bout de 6, 24 et 48 h, soit, plus communément, de 10 mg par kg de poids corporel le deuxième jour et de 5 mg/kg de poids corporel le troisième jour. Des études récentes ont également montré l'efficacité des CTA recommandées pour le traitement du paludisme à *vivax*, à l'exception de l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine. Selon une étude effectuée en Afghanistan, l'association AS + SP s'est montrée d'une bonne efficacité, mais il n'empêche que *P. vivax* est devenu résistant à la sulfadoxine-pyriméthamine plus rapidement que *P. falciparum*, de sorte que globalement, l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine peut ne pas être efficace contre *P. vivax* dans de nombreuses régions.

9.3.1.1 Paludisme à *vivax* chloroquino-résistant

On est fondé à penser que l'amodiaquine, la méfloquine et la quinine permettent de traiter efficacement un paludisme à *P. vivax* chloroquino-résistant. Les CTA contenant de l'amodiaquine, de la méfloquine ou de la pipéraquine constituent le traitement de choix et sont recommandées de préférence à une monothérapie. Lors de deux essais effectués en Indonésie, on a comparé l'association DHA + PPQ à d'autres CTA (AL6 et AS + AQ). Il n'y a pas eu d'essais portant sur une comparaison entre DHA + PPQ et AS + MQ pour le traitement des mono-infestations à *P. vivax*.

ENCADRÉ 9.1

RECOMMANDATION: CTA pour le traitement du paludisme simple à *vivax* chloroquino-résistant

► **Dans les zones où *P. vivax* chloroquino-résistant est présent, les associations thérapeutiques à base d'artémisinine (notamment celles dont le médicament associé a une longue demi-vie) sont recommandées pour le traitement du paludisme à *vivax***

Recommandation faible, éléments d'appréciation de qualité moyenne

Évaluation GRADE (voir l'annexe 9, tableaux A9.6.1 et A9.6.2)

Lors de deux essais effectués en Indonésie, on a comparé l'association DHA + PPQ à deux autres associations (AL6 et AS + AQ), tous les groupes recevant également de la primaquine pour éliminer les stades parasitaires hépatiques. La DHA + PPQ a réduit le nombre de rechutes au 42^e jour comparativement à l'AL (1 essai, 126 participants, RR 0,16, IC à 95 % : 0,07–0,38; éléments d'appréciation de qualité moyenne) et à l'AS + AQ (1 essai, 84 participants, RR 0,16, IC à 95 % : 0,05–0,49; éléments d'appréciation de qualité moyenne). Il n'y a pas eu d'essai consistant à comparer les associations DHA + PPQ et AS + MQ pour le traitement d'une mono-infestation à *P. vivax*.

Au 42^e jour, les malades du groupe sous DHA + PPQ avaient également un moindre risque d'être anémiques, encore que ce résultat prenne en compte les malades présentant au départ une mono-infestation à *falciparum*, et les récurrences d'infestations par *P. falciparum* étaient également moindres chez les malades traités par la DHA +PPQ. Il est probable qu'il s'agit là d'un effet prophylactique lié à la plus longue demi-vie de la DHA +PPQ.

Autres considérations

Le Groupe a également noté que le fait d'être également très efficaces contre *P. falciparum* confère à ces CTA un avantage du point de vue programmatique. Il est probable qu'il s'agit là d'un effet prophylactique lié à la plus longue demi-vie de la DHA +PPQ.

9.3.2 Stade hépatique de l'infestation

Pour obtenir une guérison radicale, il faut éviter les rechutes en administrant de la primaquine. La fréquence et les caractéristiques des rechutes varient selon la zone géographique. Alors que 50 à 60 % des infestations à *P. vivax* rechutent en Asie du Sud-Est, la fréquence des rechutes est moindre en Indonésie (30 %) et sur le sous-continent indien (15 à 20 %). Certaines infestations à *vivax* de la péninsule coréenne (qui sont actuellement les plus septentrionales des infestations palustres humaines) ont une période d'incubation de près d'une année. De plus, les populations de *P. vivax* issues des hypnozoïtes sont généralement différentes de celles qui ont causé l'accès aigu. L'activation de populations d'hypnozoïtes hétérologues est la cause la plus courante de la première rechute chez les malades atteints de paludisme à *vivax*. Il faut donc comparer l'efficacité préventive de la primaquine à la fréquence des rechutes observées. Il s'avère que la dose totale de 8-aminoquinoléine administrée est le facteur essentiel de l'efficacité curative du traitement contre le stade hépatique de l'infestation. Par rapport à la non administration de primaquine, chaque milligramme de primaquine ajouté par kg de poids corporel a réduit le risque de rechute. La primaquine doit être administrée pendant 14 jours.

Une revue Cochrane¹⁴ fait état d'une comparaison entre deux traitements par la primaquine: l'un de 14 jours, l'autre de 5 jours. Selon cette étude, on aurait la preuve indirecte que le traitement de 14 jours est meilleur. Aucune différence n'a été relevée entre le traitement de 5 jours et la chloroquine seule (3 essais, 2104 participants; odds ratio (OR) 1,04, IC à 95 %: 0,64–1,69) alors que le traitement de 14 jours s'est révélé sensiblement plus apte à diminuer les rechutes (6 essais, 1 072 participants; OR 0,24, IC à 95 % 0,12–0,45). Chez l'adulte, la dose habituelle par voie orale est de 15 mg de base (0,25 mg/kg de poids corporel par jour), mais en Asie du Sud-Est, notamment en Indonésie et en Océanie, des doses plus fortes sont nécessaires (0,5 mg/kg de poids corporel par jour). La primaquine provoque une gêne abdominale lorsqu'elle est prise l'estomac vide; il faut toujours la prendre avec des aliments.

¹⁴ Galappaththy GNL, Omari AAA, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 1 (Article N° CD004389). doi: 10.1002/14651858.

On s'est posé la question de savoir s'il fallait administrer de la primaquine dans les zones d'endémie. Les rechutes à répétition du paludisme à vivax sont débilantes quel que soit l'âge et il faut donc les prévenir. Toutefois, lorsque la transmission est intense avec un taux élevé de réinfestation, se contenter de prévenir les rechutes n'a guère de chances de faire reculer l'incidence de l'infestation ou de la maladie. On estime donc que dans les zones où une forte transmission se maintient, les avantages d'un déploiement généralisé de la primaquine ne l'emportent pas sur les risques que comporte ce médicament. Dans les zones de faible transmission en revanche, la prévention des rechutes que permet la primaquine va plus que compenser les risques de cette thérapie et il est recommandé de l'utiliser systématiquement pour prévenir les rechutes chez les malades qui ne présentent pas de carence en G6PD.

ENCADRÉ 9.2

RECOMMANDATION: *administration de primaquine pour le traitement radical du paludisme à vivax*

► **Le traitement radical du paludisme à vivax nécessite l'administration de primaquine pendant 14 jours au minimum**

Recommandation forte, éléments d'appréciation de très faible qualité

Évaluation **GRADE** (voir l'annexe 9, tableau A9.7.1)

Un traitement de 14 jours par la primaquine réduit sensiblement le taux de rechute du paludisme à *P. vivax* comparativement à un traitement de 5 jours (2 essais, 186 participants, RR 0,1, IC à 95 % : 0,03–0,35 ; éléments d'appréciation de faible qualité).

Autres considérations

En outre, les essais cliniques montrent que pour réduire les rechutes, l'adjonction à la CQ d'un traitement de 14 jours par la primaquine vaut mieux que la CQ seule (6 essais, 1071 participants, OR 0,24, IC à 95 % : 0,12–0,45). En revanche, il n'y a aucune différence lorsque le traitement par la CQ est complété par de la primaquine pendant 5 jours (3 essais, 2104 participants).

Formulation. Si l'on dispose de cette forme galénique, administrer des comprimés sécables dosés à 7,5 ou 15 mg de primaquine. A défaut de comprimés sécables, on pourra utiliser des comprimés à 5 mg de primaquine.

Dose thérapeutique. Dose comprise entre 0,25 mg et 0,5 mg de primaquine par kg de poids corporel et par jour pendant 14 jours (voir Annexe 3, Section A3.8).

9.3.2.1 Primaquine et carence en G6PD

La carence héréditaire en G6PD liée au sexe confère une certaine protection contre le paludisme à falciparum, mais les sujets qui en sont porteurs sont également plus sensibles à l'hémolyse due aux médicaments oxydants. La prévalence de la carence en G6PD est variable, mais elle peut atteindre 30%. Sa fréquence n'est élevée que dans les zones où le paludisme est ou a été endémique. Les génotypes sont très diversifiés, chacun impliquant un degré de

carence différent. La primaquine est un oxydant et elle entraîne une hémolyse variable chez les sujets présentant une telle carence. L'anémie hémolytique est plus ou moins sévère selon la dose de primaquine et le variant enzymatique. Par bonheur, la primaquine est rapidement éliminée de sorte que l'hémolyse est spontanément résolutive pour autant que l'administration de primaquine ne soit pas poursuivie. Le dépistage de la carence en G6PD n'est généralement pratiqué qu'en milieu hospitalier, mais des tests rapides sont en cours de développement. Il s'ensuit que de nombreux malades ignorent s'il sont ou non porteurs de cette carence. Si l'on sait qu'un malade est gravement carencé, on ne doit pas lui donner de primaquine. Pour la majorité des sujets qui présentent des variantes bénignes de cette carence, on pourra administrer de la primaquine à la dose de 0,75 mg de base par kg de poids corporel une fois par semaine pendant huit semaines. En cas d'hémolyse importante au cours du traitement, on devra arrêter la primaquine.

La primaquine est contre-indiquée chez la femme enceinte et l'enfant de moins de quatre ans. On ne possède pas de données fiables concernant l'excrétion de la primaquine dans le lait maternel qui justifieraient de la contre-indiquer chez les mères allaitantes, mais il est recommandé de l'administrer à ces femmes sous surveillance médicale.

ENCADRÉ 9.3

Récapitulatif des recommandations relatives au TRAITEMENT DU PALUDISME SIMPLE À VIVAX

- ▶ La chloroquine à la dose de 25 mg de base par kg de poids corporel répartie sur trois jours, associée à 0,25 mg de de primaquine base par kg de poids corporel en une prise journalière avec des aliments pendant 14 jours, constitue le traitement de choix pour les infestations chloroquino-sensibles. En Océanie et en Asie du Sud-Est, la dose de primaquine doit être de 0,5 mg par kg de poids corporel.
- ▶ En cas de paludisme à vivax chloroquino-résistant, une CTA associée à la primaquine.
- ▶ En cas de carence légère à modérée en G6PD, on administrera 0,75 mg de primaquine base par kg de poids corporel une fois par semaine pendant 8 semaines. En cas de carence grave en G6PD, la primaquine est contre-indiquée et doit être proscrite.
- ▶ Là où les CTA (à l'exception de l'association AS + SP) ont été adoptées comme traitement de première intention contre le paludisme à *P. falciparum*, on peut également les utiliser contre le paludisme à *P. vivax* en association avec la primaquine en vue d'une guérison radicale. L'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine n'est pas efficace contre le paludisme à vivax dans de nombreuses régions.

9.4 Traitement du paludisme grave à *P. vivax*

Bien que le paludisme à vivax soit considéré comme bénin étant donné son très faible taux de létalité, il peut néanmoins provoquer un état fébrile gravement débilitant. Occasionnellement,

il peut également prendre une forme grave, comme dans le cas du paludisme à *falciparum*. Les manifestations graves du paludisme à *vivax* qui ont été décrites sont les suivantes : neuro-paludisme, anémie sévère, thrombocytopénie et pancytopénie graves, ictère, rupture de la rate, insuffisance rénale aiguë et syndrome de détresse respiratoire aiguë. Une anémie sévère et un œdème pulmonaire aigu ne sont pas rares. On n'a pas encore totalement élucidé les mécanismes qui sont à l'origine de ces manifestations graves. Le malade doit être traité et pris en charge aussi rapidement et efficacement que pour un cas de paludisme à *falciparum* grave et compliqué (voir Section 8).

9.5 Traitement du paludisme à *P. ovale* et *P. malariae*

La résistance de *P. ovale* et *P. malariae* aux antipaludéens n'est pas bien caractérisée et les infestations provoquées par ces deux espèces sont considérées comme généralement sensibles à la chloroquine. Seule une étude, effectuée en Indonésie, fait état d'une résistance de *P. malariae* à la chloroquine. En cas de rechute due à *P. ovale*, le traitement recommandé est identique à celui qui est administré pour obtenir la guérison radicale d'un paludisme à *vivax*, c'est-à-dire de la chloroquine et de la primaquine. En cas d'infestation par *P. malariae*, c'est le traitement usuel par la chloroquine qu'il faut utiliser, comme pour un paludisme à *vivax*, mais une cure radicale par la primaquine n'est pas nécessaire car il n'y a pas formation d'hypnozoïtes lors de l'infestation par cette espèce.

9.6 Surveillance de l'efficacité thérapeutique dans le paludisme à *vivax*

Il faut surveiller la sensibilité du paludisme à *vivax* aux antipaludéens afin de repérer l'apparition d'une résistance à la chloroquine et d'y faire face. Le test *in vivo* à 28 jours pour *P. vivax* est similaire à celui que l'on pratique pour *P. falciparum* mais son interprétation est un peu différente. Le génotypage peut permettre de distinguer une rechute ou une recrudescence de l'acquisition d'une nouvelle infestation, mais la distinction entre rechute et recrudescence ne peut être faite avec certitude car elles résultent de la même infestation.

Il est peu probable qu'on ait affaire à une rechute si la parasitémie réapparaît dans les 16 jours suivant le traitement, mais passé ce délai, il est impossible de distinguer une rechute d'une recrudescence. Toute infestation par *P. vivax* qui réapparaît dans les 28 jours, quelle qu'en soit l'origine, doit être résistante à la chloroquine (ou à tout autre antipaludéen à élimination lente) pour autant qu'un traitement approprié ait été administré. Dans le cas de la chloroquine, on peut confirmer que l'absorption a été suffisante en déterminant la concentration dans le sang total au moment de la récurrence. Toute infestation à *P. vivax* qui s'est développée *in vivo* alors que la concentration de la chloroquine dans le sang était supérieure à 100 ng/ml doit être chloroquino-résistante. Une culture à court terme permet de déterminer la sensibilité *in vitro*. On ne connaît pas encore de marqueur moléculaire pour la résistance à la chloroquine. Le

génotypage moléculaire du gène codant pour la dihydrofolate-réductase (*Pvdhfr*) permet de surveiller la résistance aux antifoliques. Comme on a de plus en plus recours aux CTA pour traiter les infestations à vivax en cas de résistance à la chloroquine, il importe également de surveiller systématiquement la sensibilité de *P. vivax* à ces associations.

10. INFESTATIONS PALUSTRES MIXTES

Les infestations palustres mixtes sont courantes. En Thaïlande, malgré une faible transmission, un tiers des malades présentant une infestation aiguë à *P. falciparum*, sont également infestés par *P. vivax* et 8 % des malades qui souffrent d'un paludisme aigu à vivax sont porteurs d'une infestation concomitante à *P. falciparum*. L'examen microscopique systématique sous-estime ces infestations mixtes. Les infestations latentes à *P. falciparum* peuvent être mises en évidence par des tests de diagnostic rapide (TDR) basés sur l'antigène HRP2, mais ces tests antigéniques ne sont pas intéressants pour déceler une infestation latente à vivax en raison de leur moindre sensibilité. Les CTA sont efficaces contre toutes les espèces de plasmodies et constituent de ce fait le traitement de choix. Un traitement radical par la primaquine doit être administré aux malades présentant des infestations confirmées à *P. vivax* et *P. ovale*, sauf dans les zones de forte transmission où le risque de réinfestation est élevé.

11. SITUATIONS D'URGENCE COMPLEXES ET ÉPIDÉMIES

En cas de déplacement d'un grand nombre de personnes dans des zones d'endémie palustre, il y a accroissement du risque de graves épidémies de paludisme (surtout lorsque les habitants d'une zone de transmission faible ou nulle se dirigent vers une zone d'endémie, par exemple en quittant une région montagneuse pour une région de plaine). L'absence d'immunité protectrice, la concentration de population dans des lieux exposés, la désorganisation des activités de santé publique et de prévention, les difficultés rencontrées pour obtenir un traitement efficace, les infections concomitantes et la malnutrition se conjuguent pour rendre ces populations vulnérables à une épidémie de paludisme. Elles créent également

les conditions idéales pour l'apparition d'une résistance des plasmodies aux antipaludéens. C'est pourquoi des efforts particuliers doivent être consentis pour dispenser gratuitement un traitement efficace aux populations exposées au risque. Les principes exposés ci-dessous sont applicables aux épidémies et à toutes les situations d'urgence complexes survenant dans des zones où existe un risque de paludisme et où il est absolument primordial que les cas soient correctement pris en charge.

11.1 Diagnostic

11.1.1 Recours à l'examen microscopique

Pendant la phase aiguë d'une épidémie ou dans une situation d'urgence complexe, les moyens de laboratoire nécessaires au diagnostic sont généralement inexistant, anéantis ou tellement débordés par la quantité d'examen à effectuer qu'il est impossible de procéder, pour tous les cas fébriles, à un diagnostic parasitologique préalable au traitement. Dans ces conditions, un traitement reposant uniquement sur l'anamnèse clinique (traitement de masse des sujets fébriles, voir Section 11.2.1) peut s'avérer nécessaire pour une fraction des malades. Une telle ligne de conduite ne doit être adoptée que dans la mesure où il est établi qu'il s'agit effectivement d'une épidémie de paludisme à l'exclusion de toute autre maladie infectieuse. Il importe de surveiller la réponse clinique à ce traitement symptomatique, car d'autres infections peuvent être également présentes. Dans tous les cas, un diagnostic parasitologique est nécessaire pour :

- confirmer que le paludisme est bien la cause de l'épidémie de maladie fébrile,
- surveiller la courbe évolutive de l'épidémie et en confirmer la fin,
- suivre son évolution chez les nourrissons, les femmes enceintes, les cas de paludisme grave, les sujets souffrant d'une malnutrition sévère et les échecs thérapeutiques suspectés.

Dans ce dernier cas, il n'y a pas d'autre possibilité que d'effectuer un examen microscopique. On a également besoin de ce type d'examen pour le contrôle de qualité sur le terrain des tests de diagnostic rapide, d'où la nécessité de se doter le plus rapidement possible des moyens à cet effet.

11.1.2 Recours aux tests de diagnostic rapide

En situation d'épidémie, ces tests ont l'avantage d'être rapides à exécuter sans que la présence de techniciens de laboratoire qualifiés soit aussi nécessaire. Toutefois, leur stabilité à la chaleur peut poser problème et des faux négatifs ne sont pas exclus. À la lumière de l'expérience acquise avec ces TDR, on peut dire qu'ils sont utiles pour confirmer la cause et la fin d'une épidémie de paludisme.

¹⁵ http://www.who.int/making_pregnancy_safer/documents/wb1052006in/en/

11.2 Prise en charge du paludisme simple à falciparum

Pendant les épidémies ou dans les situations d'urgence, la plupart des malades souffrant de paludisme sont dépourvus d'immunité, seulement partiellement immunisés ou vulnérables, par ailleurs, à des maladies graves. Il faut rechercher activement les sujets fébriles de manière à traiter convenablement le plus grand nombre de cas possible, plutôt que d'attendre qu'ils se présentent dans un dispensaire. Les principes du traitement sont les mêmes que dans les autres circonstances (voir Section 7). Il faut que les antipaludéens utilisés soient d'une grande efficacité (taux de guérison > 95 %), sans danger et bien tolérés de manière à garantir une très bonne observance du traitement. Quelles que soient les circonstances, le traitement doit toujours être mené à son terme. L'artéméther-luméfántrine est la CTA utilisée par défaut dans le module paludisme de la trousse sanitaire d'urgence interinstitutions (IEKH 2006)¹⁵. On peut également utiliser un autre CTA conforme aux prescriptions de la politique nationale en matière de lutte contre le paludisme.

11.2.1 Traitement de masse des sujets fébriles

Le traitement de masse des sujets fébriles consiste à traiter les cas suspects de paludisme sur la base de l'examen clinique et sans qu'il y ait dans chaque cas confirmation en laboratoire. Cette action peut s'imposer comme une nécessité opérationnelle temporaire en cas d'épidémie de paludisme confirmée ou dans une situation d'urgence complexe lorsque le personnel médical doit faire face à une marée de cas fébriles. Chaque fois qu'une telle stratégie est adoptée, le traitement doit toujours être mené à son terme. Il ne faut pas confondre le traitement de masse des sujets fébriles avec l'administration médicamenteuse de masse (voir administration médicamenteuse de masse, Section 13).

11.3 Régions exposées aux épidémies mixtes de paludisme à falciparum/vivax

Au cours d'une épidémie mixte à falciparum/vivax, on aura recours aux CTA (à l'exception de l'artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine) pour le traitement, car ces associations sont très efficaces contre toutes les espèces de plasmodies.

11.4 Régions exposées aux épidémies de paludisme à vivax

Dans les régions où se produisent des épidémies dues uniquement à *P. vivax* et où il n'est pas fait état d'une pharmacorésistance, la chloroquine est l'antipaludéen le plus approprié une fois que la cause de l'épidémie a été établie. Une résistance de *P. vivax* à la chloroquine a été signalée en Océanie et en Asie du Sud-Est, mais son aire de répartition est probablement limitée. Malgré tout, on ne dispose pas actuellement de données suffisantes pour être en mesure de formuler des recommandations précises concernant le traitement des épidémies à *P. vivax* dans les zones où l'on soupçonne l'existence d'une pharmacorésistance.

11.5 Traitement anti-rechute lors des épidémies de paludisme à vivax

Dans la plupart des situations épidémiques, le traitement anti-rechute de 14 jours contre le paludisme à vivax est impraticable en raison de sa durée et de la mauvaise observance. En outre, il ne s'agit pas d'une stratégie efficace aussi longtemps que le risque de ré-infestation reste élevé. Si les dossiers sont bien tenus, ce traitement peut être administré au cours de la période qui fait suite à l'épidémie aux malades ayant reçu des schizonticides sanguins. Il faut donner pendant 14 jours une dose de 0,25–0,5 mg de primaquine base par kg de poids corporel répartie en deux prises journalières, car rien ne permet de penser qu'un traitement plus court soit efficace. Lorsque la primaquine n'est pas prise sous surveillance, une éducation pour la santé doit être dispensée afin de favoriser l'observance du traitement.

11.6 Prise en charge du paludisme grave à falciparum

Pendant les épidémies, les cas de paludisme grave à *P.falciparum* seront souvent pris en charge dans des dispensaires temporaires ou dans des conditions où le manque de personnel et l'importance de la charge de travail vont rendre difficile une surveillance intensive des malades. Le traitement médicamenteux devra donc être aussi simple et aussi sûr que possible, avec des schémas posologiques simples et une surveillance du traitement réduite au strict nécessaire. Le recours à l'artéméter par voie intramusculaire qui ne nécessite qu'une injection journalière facile à pratiquer, constitue une option intéressante lorsque la situation épidémique impose une lourde charge de travail, malgré le problème posé par l'irrégularité de son absorption. A titre de comparaison, l'artésunate en formulation destinée à la voie parentérale nécessite une préparation en deux étapes comportant une dissolution et une dilution. Sous sa forme destinée à la voie parentérale, la quinine doit être administrée par perfusion intraveineuse ou en injections intramusculaires trois fois par jour, avec en outre la nécessité de contrôler la glycémie.

On a guère d'expérience de l'utilisation des suppositoires d'artésunate en situation d'épidémie. Ils peuvent sans doute convenir pour les sujets gravement malades incapables d'avaler un médicament destiné à la voie orale lorsqu'on ne dispose pas d'artéméter pour injection i.m. (ou de quinine pour perfusion intraveineuse). Si l'on utilise des suppositoires d'arsunate, les malades doivent être transférés le plus rapidement possible dans un centre de soins où ils pourront recevoir des injections intramusculaires ou être placés sous perfusion. Si un malade est intransportable, il faut poursuivre l'administration d'artésunate par voie rectale jusqu'à ce qu'on puisse passer au traitement par voie orale. Il est primordial que le traitement antipaludéen soit mené à son terme.

ENCADRÉ 11.1

Récapitulatif des recommandations relatives au TRAITEMENT DU PALUDISME SIMPLE EN SITUATION D'ÉPIDÉMIE

- ▶ Les principes du traitement sont identiques à ceux qui sont énoncés à la section 7.
- ▶ Les CTA qui sont recommandées pour le traitement du paludisme lors des épidémies dues à *P. falciparum* ou des épidémies mixtes dues à *P. falciparum* et *P. vivax*, sont les suivantes :
 - artéméter plus luméfantrine,
 - artésunate plus amodiaquine,
 - artésunate plus méfloquine,
 - dihydroartémisinine plus pipéraquline.
- ▶ Le traitement anti-rechute de 14 jours destiné aux malades atteints de paludisme à vivax (s'il y a lieu) doit être repoussé à la période qui suit l'épidémie.
- ▶ Traitement du paludisme grave:
 - l'artéméter en intramusculaire est une autre possibilité acceptable et pratique pour le traitement du paludisme grave à falciparum pendant une épidémie. Dès qu'une surveillance intensive des cas est possible, l'artésunate (en intraveineuse ou en intramusculaire) constitue le traitement de choix. A défaut d'artésunate, on peut utiliser de la quinine.

12. PRISE EN CHARGE DES CAS DANS LE CONTEXTE DE L'ÉLIMINATION DU PALUDISME

12.1 Recours aux gamétocytocides pour réduire la transmission

Deux antipaludéens agissent spécifiquement sur les gamétocytes : la primaquine et les artémisinines. Ce peut être particulièrement avantageux pour la lutte contre les épidémies et les programmes axés sur l'élimination du paludisme.

La primaquine détruit sélectivement les gamétocytes. En Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud notamment, avant l'utilisation des CTA pour le traitement du paludisme à falciparum,

¹⁶ Shekalaghe S et al. Primaquine clears submicroscopic *Plasmodium falciparum* gametocytes that persist after treatment with sulphadoxine-pyrimethamine and artesunate. PLoS ONE, 2007, 2: e1023. doi:10.1371.

on a appliqué une stratégie consistant à adjoindre une dose orale unique de 0,75 mg de primaquine base par kg de poids corporel (45 mg de base au maximum pour un adulte) à un schizonticide sanguin parfaitement efficace afin d'éliminer les gamétocytes et réduire ainsi la transmission. On a très peu étudié l'impact de cette stratégie. Là où elle a été mise en œuvre, la dose unique de primaquine était bien tolérée et le dépistage préalable de la carence en G6PD n'était pas nécessaire. On n'a aucune expérience de son utilisation en Afrique où la prévalence de la carence en G6PD est la plus élevée du monde.

Les CTA permettent de réduire le portage des gamétocytes. Selon le seul essai comparatif qui ait été effectué, les CTA ont eu davantage d'effet que la primaquine sur le portage des gamétocytes. Une étude plus récente a consisté à déterminer la valeur ajoutée que représente l'adjonction de primaquine à l'association AS + SP pour le traitement du paludisme à falciparum en République-unie de Tanzanie. Selon cette étude, la primaquine élimine les gamétocytes qui subsistent après le traitement par l'association AS + SP, y compris ceux qui sont présents à un niveau inframicroscopique : ce résultat met en évidence l'intérêt d'adjoindre une dose unique de primaquine au traitement par une CTA¹⁶. L'adjonction d'une dose unique de primaquine au traitement par une CTA est donc recommandée dans les programmes qui visent à réduire la transmission, dans la mesure où le risque d'hémolyse chez les malades présentant une carence en G6PD est pris en considération. La primaquine est à proscrire chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 4 ans.

12.2 Dépistage et traitement de masse

Le dépistage de masse de la parasitémie et le traitement de tous les sujets infestés d'une zone ou d'une population ciblées, qu'ils présentent ou non des symptômes, ont pour but de réduire le réservoir parasitaire présent dans le secteur. Un tel dépistage et traitement de masse peut être indiqué dans les zones où le réservoir parasitaire (ou le patrimoine génétique parasitaire) doit être rapidement et sélectivement éliminé. Ce genre d'intervention joue également un rôle important dans la réduction du réservoir parasitaire d'un lieu donné et elle est très utile lors des phases de pré-élimination et d'élimination de la lutte contre le paludisme¹⁷. Elle exige des moyens logistiques très importants et un gros travail préparatoire.

¹⁷ Le dépistage et traitement de masse n'est pas la même chose que l'administration médicamenteuse de masse et il ne faut pas confondre ces deux interventions; en effet l'administration médicamenteuse de masse consiste à administrer un traitement antipaludéen complet à chaque individu d'une zone géographique déterminée au cours d'une journée donnée.

13. ADMINISTRATION MÉDICAMENTEUSE DE MASSE

Rien ne permet de penser que l'administration médicamenteuse de masse ait des effets bénéfiques à long terme sur des groupes importants de population. Il y a de solides arguments qui plaident en faveur du choix de cette stratégie dans le cas de génotypes parasitaires pharmacorésistants. Plus la population parasitaire visée par ce traitement de masse est nombreuse, plus il y a de chances qu'apparaisse une résistance vis-à-vis des médicaments utilisés.

Lors des campagnes d'administration médicamenteuse de masse, chaque habitant d'une population ou d'un secteur géographique donné est invité, de manière coordonnée, à prendre un traitement antipaludéen un certain jour, cette mesure s'appliquant également aux personnes qui, à cette date, ne sont ni malades ni infestées par des plasmodies. Compte tenu des diverses contre-indications des médicaments utilisés, les femmes enceintes, les jeunes enfants et certains autres groupes de population sont tenus à l'écart de la campagne. Le principe de cette stratégie repose sur l'hypothèse selon laquelle en traitant le même jour tous les habitants d'une zone donnée et en les débarrassant des hématozoaires, puis en répétant ultérieurement une ou deux fois cette mesure, il devrait être possible de réduire avec succès, voire de finir par éliminer, le réservoir parasitaire présent dans cette zone.

S'il est mené avec efficacité, un tel programme permet de faire reculer très sensiblement la prévalence parasitaire. Toutefois, une fois le programme achevé, la zone finira par retrouver son niveau d'endémicité antérieur (à moins que parallèlement, on réduise la capacité vectorielle et qu'on parvienne à la maintenir à un très faible niveau).

Le temps nécessaire à ce retour au niveau de transmission initial sera fonction de la capacité vectorielle existante.¹⁸

Ce rebond de la transmission peut s'accompagner d'un accroissement de la morbidité et de la mortalité si l'administration médicamenteuse de masse a été poursuivie suffisamment longtemps pour que la population humaine perde son immunité collective vis-à-vis du paludisme. Les répercussions sur la morbidité et la mortalité palustres pourraient par contre être atténuées si, entre temps, les mesures locales d'amélioration du logement et de la situation socio-économique qui ont pu être prises ont entraîné une réduction des contacts homme-vecteur (c'est-à-dire si les gens se font moins piquer) ou si l'accès de la population locale à de bons services de santé a été suffisamment amélioré pour que les gens bénéficient

¹⁸ Capacité vectorielle : nombre de nouvelles infestations provoquées par une population vectorielle donnée par cas et par jour en un lieu et à un moment donnés, dans l'hypothèse d'une absence d'immunité. Les facteurs qui influent sur la capacité vectorielle sont les suivants : i) la densité des anophèles femelles par rapport à la population humaine, ii) leur longévité, la fréquence de leurs repas de sang et leur propension à piquer l'homme et iii) la durée du cycle parasitaire extrinsèque (c'est-à-dire chez le moustique).

¹⁹ von Seidlein L, Greenwood BM. Mass administration of antimalarial drugs. *Trends in Parasitology*, 2003, 19:790–796.

²⁰ Kaneko A et al. Malaria eradication on islands. *Lancet*, 2000, 356:1560–1564.

d'un diagnostic et d'un traitement à un stade beaucoup plus précoce de l'infestation palustre (c'est-à-dire que l'infestation soit traitée avant qu'elle ne s'aggrave et n'ait une issue fatale et avant que les gamétocytes n'apparaissent et permettent à la transmission de s'enclencher). Alors que l'administration médicamenteuse de masse se déroule généralement pendant une période relativement brève, l'amélioration des conditions de logement et de la situation socio-économique demande beaucoup plus de temps.

Conformément à ce point de vue, une analyse approfondie portant sur 19 projets d'administration médicamenteuse de masse menés au cours de la période 1932–1999¹⁸ n'a fait ressortir une réduction durable de la transmission que dans un seul cas. Il s'agissait d'une étude effectuée en 1991 dans l'île d'Aneityum, au Vanuatu. L'administration médicamenteuse de masse s'est déroulée sur cette île pendant une période de 9 semaines avant la saison des pluies au sein d'une population relativement faible (718 personnes), bien définie (la population totale d'une île lointaine de l'Océan Pacifique n'ayant que très peu de contacts avec le monde extérieur) et bien contrôlée (ce qui a permis un taux d'observance de 88,3 %). Un traitement mensuel par la sulfadoxine-pyriméthamine, une prophylaxie hebdomadaire par la chloroquine ainsi qu'une dose unique de primaquine par semaine ont été administrés dans le cadre d'un ensemble d'interventions comportant notamment les éléments suivants : éducation intensive pour la santé, programme de lutte antivectorielle basée sur une couverture complète par des moustiquaires imprégnées d'insecticide et des poissons larvivores, système de surveillance communautaire fondé sur des examens microscopiques de manière à éviter toute réintroduction et enfin, contrôle de tous les sujets fébriles et de toutes les arrivées sur l'île. Au cours de cette petite étude bien définie qui a bénéficié d'un suivi très serré pendant 9 ans, on a observé la disparition de *P. falciparum* au bout de la cinquième semaine, mais la transmission de *P. vivax* s'est poursuivie pendant encore cinq ans jusqu'en 1996.²⁰

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1.	Processus d'élaboration des directives	70
Annexe 2.	Adaptation des directives de l'OMS pour le traitement du paludisme en vue de leur utilisation dans les pays	79
Annexe 3.	Pharmacologie des antipaludéens	81
Annexe 4.	Antipaludéens et transmission du paludisme	118
Annexe 5.	Diagnostic du paludisme	127
Annexe 6.	Résistance aux antipaludéens	132
Annexe 7.	Paludisme simple à <i>P. falciparum</i>	145
Annexe 8.	Traitement du paludisme grave à <i>P. falciparum</i>	166
Annexe 9.	Traitement des infestations à <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> et <i>P. malariae</i>	179

ANNEXE 1

PROCESSUS D'ÉLABORATION DES DIRECTIVES

A1.1 Recommandations relatives au traitement

La préparation de la première édition des Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme a pris 18 mois et c'est en 2006 qu'en a été publiée la version anglaise, suivie en 2007 de la version française. Lors de la préparation de la présente mise à jour, on a utilisé la même méthodologie pour recenser les questions ou encore pour rechercher et analyser les éléments d'appréciation que lors de la précédente édition. Il n'avait pas été alors fait appel à la méthodologie GRADE mais, pour la formulation des recommandations, les éléments d'appréciation avaient été classés dans l'ordre de priorité suivant :

- analyses systématiques officielles, comme les Revues Cochrane par exemple, portant sur plus d'un essai contrôlé randomisé,
- essais comparatifs sans analyse systématique officielle,
- études observationnelles (par ex. données fournies par la surveillance et données pharmacologiques),
- avis / consensus d'experts.

Depuis la parution de la première édition des *Directives*, la méthodologie standard utilisée par l'OMS pour élaborer ses lignes directrices a évolué et c'est pourquoi cette deuxième édition révisée a été préparée conformément aux nouvelles normes méthodologiques adoptées à cet effet par l'Organisation. Tout cela a été entrepris lors d'une consultation technique sur les directives pour le traitement du paludisme organisée par le Groupe chargé de l'élaboration des directives techniques sous la co-présidence des professeurs Fred Binka et Nick White (la liste des autres participants est donnée plus loin). Des déclarations relatives aux conflits d'intérêts ont été reçues de la part de tous les participants. En avril 2008 a eu lieu la première consultation technique au cours de laquelle on a délimité les contours de la présente révision des directives et défini les points essentiels à traiter.

A la suite de cette première réunion, des contrats de recherche et d'analyse systématiques des données pertinentes ont été accordés à des groupes de recherche appartenant à la Liverpool School of Tropical de Liverpool (Angleterre). Les stratégies de recherche utilisées consistaient notamment à consulter les bases de données suivantes :

- le registre des essais du Cochrane Infectious Diseases Group (jusqu'en juin 2004),
- le Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) publié dans la Cochrane Library (N° 2, 2004),

- MEDLINE (1966 à juin 2004),
- EMBASE (1980 à juin 2004),
- LILACS (1982 à juin 2004).

Les mots clés suivants ont été utilisés :

- malaria (texte libre),
- malaria (vocabulaire contrôlé, MESH ou EMTREE).

Ces mots ont été utilisés de concert avec la stratégie de recherche mise au point par Cochrane Collaboration pour retrouver les essais cliniques randomisés et contrôlés. Pour chaque section de l'analyse, on a utilisé les mots clés relatifs aux antipaludéens actuellement disponibles. Au besoin, on a pris contact avec certains auteurs et groupes de recherche afin d'obtenir davantage de renseignements sur les travaux publiés et les travaux en cours.

En ce qui concerne la mise à jour 2009 (deuxième édition) de ces directives, seules les nouvelles recommandations ont été soumises au processus d'évaluation GRADE. Le sous-comité chargé d'établir les profils GRADE s'est réuni en octobre 2008 afin de construire les tableaux GRADE basés sur les analyses systématiques et de formuler des recommandations. Les conclusions auxquelles le sous-comité est parvenu reflètent le consensus général, les points de désaccord ayant été longuement discutés jusqu'à obtention de ce consensus. Il n'a pas été nécessaire de procéder à un vote (le processus et la méthode de notation sont exposés plus loin).

Une deuxième réunion du Groupe chargé de l'élaboration des directives techniques a eu lieu en novembre 2008 et à cette occasion, les recommandations formulées par le sous-comité GRADE ont été examinées et adoptées. Un comité de rédaction a été mis en place et le délai pour la rédaction des directives acceptées a été fixé.

Le projet de directives révisé a été envoyé à l'extérieur en vue d'un examen par des pairs. Les remarques formulées par ces examinateurs extérieurs ont été communiquées au comité. Il n'y a pas eu de points de désaccord importants, de sorte que plutôt que d'organiser une autre réunion, il a été décidé de résoudre par voie électronique les problèmes mineurs qui subsistaient.

La méthodologie GRADE pour l'élaboration de directives, officiellement adoptée par l'OMS en 2007, est une démarche normalisée qui est en train de s'imposer partout dans le monde. Elle s'efforce d'explicitier le lien entre les données de la recherche et les recommandations, de même que les jugements de valeur et les préférences que celles-ci impliquent.

La méthodologie GRADE est un processus en quatre étapes, à savoir :

1. Identification des problèmes cliniques ainsi que des issues importantes ou déterminantes pour la solution de ces problèmes ;
2. Analyse systématique des éléments d'appréciation (selon la méthodologie Cochrane) centrée sur ces issues ;

3. Construction de tableaux GRADE qui récapitulent les données et permettent d'évaluer la qualité (ou la robustesse) des éléments d'appréciation ;
4. Interprétation des tableaux GRADE et la formulation de recommandations.

IDENTIFICATION DES ZONES D'INCERTITUDE

Lors de sa première réunion, le Groupe chargé des directives pour le traitement du paludisme a recensé les secteurs où il était envisagé de procéder à des mises à jour. Sur cette base, un sous-groupe, le sous-comité GRADE a travaillé de concert à la mise à jour des analyses systématiques et des profils GRADE appropriés, après quoi il s'est réuni à nouveau pour prendre des décisions au sujet des recommandations formulées à partir des éléments d'appréciation et d'autres considérations exposées de manière explicite. Le sous-comité a décidé de retenir les points suivants :

- envisager d'ajouter l'association dihydroartémisinine + pipéraquine à la liste des CTA recommandées pour le traitement du paludisme simple;
- envisager de supprimer l'association amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine de la liste des antipaludéens recommandés pour le traitement du paludisme simple;
- réexaminer la recommandation relative à l'utilisation de l'association artésunate + méfloquine en Afrique, eu égard aux problèmes particuliers de toxicité et de vomissements chez l'enfant;
- déterminer le rôle que peuvent jouer les CTA dans le traitement du paludisme à *P. vivax* là où cette espèce n'est pas résistante à la chloroquine;
- déterminer le rôle que peuvent jouer les CTA dans le traitement du paludisme à *P. vivax* là où cette espèce est résistante à la chloroquine;
- examiner quel serait le meilleur traitement pour la guérison radicale du paludisme à vivax;
- examiner l'efficacité relative de l'artésunate par voie intraveineuse en tant que substitut de la quinine pour le traitement du paludisme grave.

ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES ÉLÉMENTS D'APPRÉCIATION

Le point de départ de la méthodologie GRADE est le niveau de qualité qui sert de référence pour chaque issue. Les éléments d'appréciation examinés par le Groupe aux fins de la présente annexe sont tirés exclusivement d'essais contrôlés randomisés, dans lesquels le niveau de qualité de référence selon la méthodologie GRADE est défini comme étant élevé.

Des revues Cochrane ont été effectuées en utilisant la méthodologie standard. Toutes les comparaisons "face à face" des CTA les unes aux autres ont été passées en revue. Les résultats de cette analyse, qui se retrouvent dans l'évaluation GRADE, ont été avalisés par le Groupe technique chargé de l'élaboration des directives.

Le Groupe chargé de l'élaboration des directives pour le traitement du paludisme a évalué les quatre éléments constitutifs de la qualité décrits ci-dessous pour chaque issue et pour chaque

profil et il s'est prononcé sur la question de savoir si chaque élément constitutif : ne présentait aucune faiblesse importante (pas de rétrogradation); présentait des faiblesses importantes (rétrogradation de 1 échelon); présentait des faiblesses très importantes (rétrogradation de 2 échelons). Pour chacune de ces appréciations, la justification de la décision prise par le Groupe figure en note infrapaginale sous chaque profil et relativement à l'élément constitutif en cause. Avec le temps, on a élaboré des règles décisionnelles qui semblent être adaptées à l'établissement des profils GRADE aux fins du présent problème sanitaire.

1. LIMITES DU MODÈLE : la conception des essais laisse-t-elle à désirer pour une évolution fixée ?

Dans les évolutions graves, un décès par exemple, le groupe a examiné si la dissimulation d'affectation était appropriée.

Dans les cas de moindre gravité, comme les vomissements, le groupe a également examiné l'affectation à l'aveugle.

Les études de sensibilité, à l'exclusion des essais de mauvaise qualité, ont permis au groupe de déterminer si les différences de qualité méthodologique entre les essais pouvaient être considérées comme une faiblesse et dans l'affirmative, s'il s'agissait d'une importante ou d'une très importante faiblesse.

2. INCOHÉRENCE : pour un résultat fixé, l'effet a-t-il une ampleur similaire dans les divers essais ?

Le groupe a examiné les intervalles de confiance à 95 % pour chaque essai faisant état d'un cas et a déterminé s'il y avait chevauchement entre ces intervalles ou non.

Le groupe a également pris en considération la valeur de l'indicateur I^2 et il a examiné le graphique en arbre (*forest plot*) pour émettre un jugement.

3. INCOMPATIBILITÉ : pour un résultat fixé, y a-t-il suffisamment d'éléments d'appréciation dans le cas de votre population et des médicaments en cause ?

Le groupe a examiné les populations soumises aux essais, la population en cause et déterminé si l'on pouvait s'attendre à des différences dans le résultat obtenu, soit avec l'intervention, soit avec le comparateur, dans divers contextes.

Lorsque le groupe ne disposait que d'informations partielles au sujet du résultat obtenu dans la population en cause, il a rétrogradé les médicaments d'un échelon (caractère incompatible marqué).

Lorsque le groupe ne disposait que d'informations limitées au sujet du résultat obtenu dans la population en cause, il a rétrogradé les médicaments de deux échelons (caractère incompatible très marqué).

4. **IMPRÉCISION: pour un résultat fixé, y a-t-il suffisamment de données ou d'effets relatifs clairs ?**

Le groupe est convenu de considérer qu'un risque relatif RR tel que $0,75 < RR < 1,25$ correspondait au limites entre effet bénéfique et effet nocif appréciables.

Lorsque l'intervalle de confiance à 95 % relatif à l'estimation globale incluait un effet bénéfique (ou un effet nocif) appréciable et qu'il n'y avait pas de différence significative entre le groupe traité et le groupe témoin, le groupe a retrogradé le médicament en cause d'un échelon (imprécision très importante).

Lorsque l'intervalle de confiance à 95 % relatif à l'estimation globale incluait un effet bénéfique et un effet nocif appréciables de l'intervention, le groupe a retrogradé le médicament en cause de deux échelons (imprécision très importante).

La qualité des éléments d'appréciation évaluée selon la méthodologie GRADE, peut donc subir une "rétrogradation" de un, deux ou trois échelons et passer d'une grande qualité à une qualité moyenne, faible ou très faible, selon le barème à quatre échelons suivants :

- **GRANDE QUALITÉ** : Il y a très peu de chances que d'autres recherches puissent ébranler la confiance que nous accordons à l'estimation de l'effet ;
- **QUALITÉ MOYENNE** : Il est probable que d'autres recherches auront une importante influence sur la confiance que nous accordons à l'estimation et elle pourraient modifier cette estimation ;
- **FAIBLE QUALITÉ** : Il est très probable que d'autres recherches puissent avoir une importante influence sur la confiance que nous accordons à l'estimation de l'effet et ces recherches modifieraient probablement cette estimation ;
- **TRÈS FAIBLE QUALITÉ** : Nous considérons cette estimation comme incertaine.

(A noter que la méthodologie GRADE fait également appel, pour améliorer la qualité des éléments d'appréciation relatifs aux données non randomisées, à une méthode qui n'entre pas dans le cadre de la présente annexe.)

FORMULATION DES RECOMMANDATIONS

En ce qui concerne le passage des éléments d'appréciation à la formulation des recommandations, le processus d'évaluation GRADE indique les valeurs et les préférences qui ont influé sur la prise de décision. Le Groupe chargé de cette évaluation a répertorié les issues susceptibles de jouer un rôle important ou déterminant dans la réponse aux problèmes cliniques. L'échelle de force des recommandations comporte deux degrés :

- *recommandation faible* : le groupe estime que les effets bénéfiques de l'intervention l'emportent probablement sur les risques;

- *recommandation forte* : Le groupe est certain que les effets bénéfiques de l'intervention l'emportent sur les risques.

L'élaboration et la publication des présentes directives ont été entièrement financées par l'OMS. Il est prévu de procéder à un réexamen annuel des éléments d'appréciation ainsi qu'à une mise à jour périodique des directives. Un système de suivi et d'évaluation périodiques de l'utilisation des directives thérapeutiques dans les pays sera également mis en place.

A1.2 Membres du Groupe chargé de l'élaboration des directives

Conseillers temporaires

Dr D. Baza, Administrateur du Programme national de lutte contre le paludisme, Ministère de la santé, Burundi

Professeur K. Barnes, Division of Clinical Pharmacology, Université du Cap, Afrique du Sud

Professeur F. Binka (co-président), School of Public Health, Université du Ghana, Accra, Ghana

Professeur A. Bjorkman, Division des maladies infectieuses, Hôpital universitaire Karolinska, Stockholm, Suède

Professeur M. Boulos, Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brésil

Professeur M.A. Faiz, Department of Medicine, Dhaka Medical College, Bangladesh

Professeur P. Garner, Liverpool School of Tropical Medicine, Royaume-Uni de Grande Bretagne et d'Irlande du Nord

Professeur O. Gaye, Service de Parasitologie, Faculté de Médecine, Université Cheikh Anta Diop, Dakar-Fann, Sénégal

Dr S. Lutalo, Consultant Physician, Harare Central Hospital, Zimbabwe

Dr A. McCarthy, Director, Tropical Medicine and International Health Clinic, Division of Infectious Diseases, Ottawa Hospital General Campus, Canada

Dr. O. Mokuolu, Consultant Paediatrician, University of Ilorin Teaching Hospital, Nigéria

Dr R. Slutsker, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique

Dr F. ter-Kuile, Liverpool School of Tropical Diseases, Royaume-Uni

Dr E. Tjitra, Chercheur principal, Institut national de la Santé et du Développement, Djakarta, Indonésie

Dr N. Valecha, National Institute of Medical Research, New Delhi, Inde

Professeur N.White (co-président), Faculté de médecine tropicale, Université Mahidol, Bangkok, Thaïlande

Conseillers techniques

Dr G. Rutherford, University of California, San Francisco, CA, Etats-Unis d'Amérique

Dr D. Sinclair, International Health Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, Royaume - Uni

Dr A. Terlouw, Child & Reproductive Health Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, Royaume-Uni

Secrétariat OMS

Dr D. Bell, Paludisme et maladies parasitaires, Bureau régional OMS du Pacifique occidental, Manille, Philippines

Dr A. Bosman, Programme mondial de lutte antipaludique, OMS, Genève, Suisse

Dr K. Carter, Conseiller régional pour le paludisme, Bureau régional OMS des Amériques/ Organisation panaméricaine de la Santé (OPS), Washington, DC, Etats-Unis d'Amérique

Dr M. Gomes, Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, OMS, Genève, Suisse

Dr S. Hill, Département Médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques, OMS, Genève, Suisse

Dr W. Kazadi, Equipe de soutien inter-pays, Afrique centrale, Bureau régional OMS de l'Afrique, Brazzaville, République du Congo

Dr K. Mendis, Programme mondial de lutte antipaludique, OMS, Genève, Suisse

Dr P. Olliaro, Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, OMS, Genève, Suisse

Dr P.E. Olumese (secrétaire), Programme mondial de lutte antipaludique, OMS, Genève, Suisse

Dr F. Pagnoni, Programme mondial de lutte antipaludique, OMS, Genève, Suisse

Dr A.E.C. Rietveld, Programme mondial de lutte antipaludique, OMS, Genève, Suisse

Dr P. Ringwald, Programme mondial de lutte antipaludique, OMS, Genève, Suisse

Dr W. Were, Département Santé et développement de l'enfant et de l'adolescent, OMS, Genève, Suisse

Comité de lecture externe

Dr M. de Smet, Conseiller pour le paludisme, Chef du groupe de travail de MSF sur le paludisme, Médecins Sans Frontières/ Centre opérationnel de Bruxelles, Bruxelles, Belgique

Professeur B. Greenwood, Department of Infectious & Tropical Diseases, London School of Health and Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni

Dr A. Schapira, Institut suisse de médecine tropicale, Bâle, Suisse

Dr R. McGready, Shoklo Malaria Research Unit, Faculté de médecine tropicale, Université Mahidol, Bangkok, Thaïlande

Professeur F. Nosten, Shoklo Malaria Research Unit, Faculté de médecine tropicale, Université Mahidol, Bangkok, Thaïlande

Professeur Muttabingwa, Associate Member, International Seattle Biomedical Research Institute, Mother Offspring Malaria Studies (MOMS) Project, Morogoro, République Unie de Tanzanie

Dr R. Orford, Deputy Director, PSI Global Malaria Department, Regional Innovations Office, Nairobi, Kenya

Déclaration d'intérêts

Conformément au règlement de l'OMS, les participants à la consultation technique sur l'examen des Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme ainsi que les experts membres du comité de lecture externe ont déclaré ceux de leurs intérêts qui étaient susceptibles d'entrer en ligne de compte dans le cadre de leur présent mandat. Ces déclarations ont été analysées en détail par le Comité. Bien que le Comité ait estimé qu'aucun des intérêts déclarés n'avait de rapport direct avec les délibérations et les recommandations de la réunion, les participants qui avaient soumis de telles déclarations n'ont pas été admis à faire partie du sous-comité GRADE également chargé des recommandations et du sous-comité chargé de préparer le projet de directives. Conformément au règlement de l'OMS, les déclarations d'intérêts ont été soumises à l'approbation du Service juridique de l'Organisation.

Le Dr N. Valecha a déclaré avoir travaillé en qualité d'investigateur pour des essais cliniques financés par Medicine for Malaria Venture (MMV), l'initiative Drugs for Neglected Diseases (DNDi) et Ranbaxy Laboratories Limited.

Le Dr L. Slutsker a déclaré avoir collaboré avec le Kenya Medical Research Institute pour une étude sur le Coartem® à usage pédiatrique. Les CDC n'ont pas reçu de fonds de la part du fabricant (Novartis Pharma AG).

Le professeur A. Bjorkman a déclaré avoir participé à une étude sur le Coartem® à usage pédiatrique financée par Novartis Pharma AG.

Le Dr K. Barnes a déclaré avoir bénéficié de subventions du Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme (GFATM), de la Fondation Bill et Melinda Gates (BMGF) et du Department for International Development (DfiD) du Royaume - Uni pour une évaluation de médicaments antipaludéens.

Le Dr G. Mukuolu a déclaré travailler en tant que co-investigateur dans le cadre d'une étude multicentrique consistant à comparer l'artésunate i.v. à la quinine pour le traitement du paludisme grave chez l'enfant en Afrique. Cette étude est financée par l'Université d'Oxford (Royaume-Uni).

Le Dr F. ter-Kuile a déclaré avoir bénéficié d'une subvention accordée par deux organismes à but non lucratif impliqués dans des projets de développement de médicaments. Il avait également reçu antérieurement une autre subvention de Novartis Pharma AG et il fait actuellement partie du Conseil consultatif de Novartis pour le Coartem®.

Le Dr D. Terlouw a déclaré recevoir, pour ses recherches, des fonds de la part d'un organisme qui finance la mise au point de médicaments contre les maladies tropicales, y compris le paludisme.

Aucun autre membre du comité n'a déclaré d'intérêts.

ANNEXE 2

ADAPTATION DES DIRECTIVES DE L'OMS POUR LE TRAITEMENT DU PALUDISME EN VUE DE LEUR UTILISATION DANS LES PAYS

A2

A2.1 Considérations générales

Les présentes directives et les recommandations relatives au traitement du paludisme qu'elles contiennent s'adressent principalement aux décideurs des ministères de la santé auxquels elles offrent le cadre général dans lequel les pays seront à même de formuler des protocoles thérapeutiques nationaux spécifiques et plus détaillés compte tenu des caractéristiques locales de la pharmacorésistance ainsi que des moyens dont disposent leurs services de santé respectifs. Comme il s'agit de directives à caractère général, elles doivent être adaptées aux besoins des régions et des pays.

La présente Annexe donne aux pays des orientations et des indications sur la marche à suivre pour adapter le contenu des directives générales pour le traitement du paludisme qui figurent dans le texte principal.

A2.2 Le processus d'élaboration

Le ministère de la Santé doit prendre la direction du processus d'élaboration des directives nationales pour le traitement du paludisme. Les étapes proposées sont au nombre de quatre, à savoir

- Un atelier national sur les directives pour le traitement du paludisme qui sera la première étape au niveau du pays. Cet atelier consistera à examiner les directives nationales actuelles existant dans ce domaine, à recenser les problèmes spécifiques à résoudre et à formuler les principales recommandations concernant la politique à adopter.
- Rédaction/mise à jour des directives nationales pour le traitement du paludisme. A la suite de l'atelier national, le comité national chargé de la prise en charge des cas de paludisme (ou son équivalent) devra s'engager dans l'élaboration de nouvelles directives nationales pour le traitement du paludisme conformément au schéma standard exposé ci-dessous.
- Un atelier de consensus sur les directives nationales pour le traitement du paludisme devra ensuite être organisé afin de présenter, de discuter et d'adopter le projet de directives nationales.

- Mise au point définitive et diffusion. Mise au point finale, approbation officielle et diffusion des directives nationales pour le traitement du paludisme.

A2.3 Contenu

Il est recommandé de présenter les directives nationales pour le traitement du paludisme de la même façon que les Directives de l’OMS pour le traitement du paludisme. Le schéma suivant est proposé

1. Introduction générale

- Situation épidémiologique et distribution des parasites
- Caractéristiques nationales de la pharmacorésistance

2. Diagnostic du paludisme

- Diagnostic clinique
- Rôle du diagnostic parasitologique

3. Traitement du paludisme simple à *P. falciparum* ou de celui dû à l’espèce la plus répandue dans le pays

- *Paludisme simple* :
 - définition
 - objectifs thérapeutiques
 - recommandations thérapeutiques
 - traitement dans des populations et des situations particulières
- *Paludisme grave* :
 - définition
 - objectifs thérapeutiques
 - recommandations thérapeutiques
 - options en matière de traitement préalable au transfert
 - prise en charge en situation d’épidémie

4. Traitement du paludisme dû à d’autres espèces

5. Prise en charge des malades aux différents échelons du système de soins de santé

6. Annexes

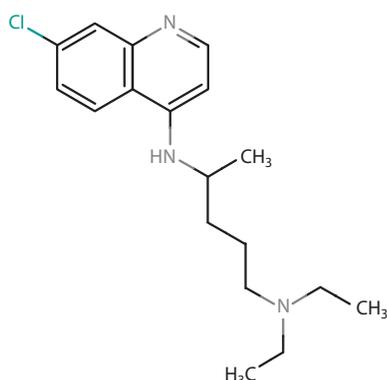
Il faut joindre des annexes contenant des renseignements plus détaillés – par exemple au sujet des posologies – des données spécifiques sur l’efficacité thérapeutique des antipaludéens dans le pays, les autres données disponibles concernant les recommandations thérapeutiques, etc.

ANNEXE 3

PHARMACOLOGIE DES ANTIPALUDÉENS

A3.1 Chloroquine

Masse moléculaire : 436.0



La chloroquine est une 4-aminoquinoléine qui a été largement utilisée pour le traitement et la prévention du paludisme. Une résistance très répandue la rend désormais pratiquement inutilisable contre les infestations à *P. falciparum* dans la plupart des régions du monde, mais elle reste néanmoins extrêmement efficace contre les infestations à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Comme dans le cas des autres 4-aminoquinoléines, elle ne permet pas de guérison radicale.

La chloroquine perturbe la détoxification de l'hème par l'hématozoaire (1,2). La résistance est liée à des modifications génétiques au niveau des transporteurs (*PfCRT*, *PfMDR*), qui réduisent la concentration de chloroquine sur son site d'action, c'est à dire la vacuole nutritive du parasite.

Formulations

- Comprimés dosés à 100 mg ou 150 mg de chloroquine base sous forme de phosphate ou de sulfate.

Pharmacocinétique

La chloroquine est rapidement et presque complètement absorbée dans les voies digestives lorsqu'elle est prise par voie orale, mais son pic de concentration plasmatique peut varier dans de très importantes proportions. L'absorption est également très rapide après injection intramusculaire ou sous-cutanée (3-5). La chloroquine est très largement distribuée dans les tissus de l'organisme, y compris le placenta, ainsi que dans le lait maternel et son volume de distribution total apparent est considérable. Du fait que le volume de distribution du compartiment central est relativement faible, des concentrations transitoirement cardiotoxiques peuvent apparaître après administration par voie intraveineuse, à moins d'un contrôle rigoureux du débit de perfusion. La chloroquine est liée dans la proportion

d'environ 60 % aux protéines plasmatiques et elle est lentement éliminée de l'organisme par le rein, avec une demi-vie d'élimination terminale estimée à 1 à 2 mois. La chloroquine est métabolisée dans le foie, principalement sous forme de monodéséthylchloroquine, qui manifeste une activité similaire contre *P. falciparum*.

Toxicité

La chloroquine présente une faible marge de sécurité et elle est très dangereuse en cas de surdosage. Elle est utilisée pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde à des doses plus importantes que pour le paludisme, de sorte que des effets indésirables s'observent plus fréquemment chez les malades atteints de polyarthrite. En général, ce médicament est bien toléré. Dans la pratique, les principaux effets indésirables qui en limitent l'usage sont un goût désagréable susceptible de contrarier les enfants et un prurit qui peut être sévère chez les sujets à peau foncée (6). Parmi les autres effets secondaires moins fréquents, on peut citer les céphalées, diverses éruptions cutanées et des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements ou diarrhées. Plus rarement, on peut observer des effets toxiques sur le système nerveux central, se traduisant notamment par des convulsions et des troubles mentaux. Une utilisation au long cours (plus de 5 ans d'utilisation continue à titre prophylactique) peut entraîner des troubles oculaires, notamment une kératopathie ou une rétinopathie. Autres effets plus rarement observés : myopathie, réduction de l'acuité auditive, photosensibilité et alopecie. Les troubles hématologiques, comme l'anémie aplasique par exemple, sont extrêmement rares (7).

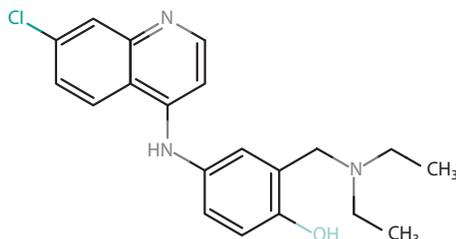
Un surdosage aigu est extrêmement dangereux et peut entraîner la mort en quelques heures. Le malade peut commencer par présenter des vertiges et une somnolence accompagnés de céphalées et de troubles gastro-intestinaux, après quoi s'installent brutalement des troubles visuels, des convulsions, une hypokaliémie, une hypotension et une arythmie cardiaque. Il n'existe pas de traitement spécifique, même si l'administration simultanée d'épinéphrine (adrénaline) et de diazépam se révèle bénéfique (8,9).

Interactions médicamenteuses

Les interactions majeures sont très courantes. Il y a théoriquement un risque d'arythmie lorsque la chloroquine est administrée en même temps que de l'halofantrine ou d'autres médicaments qui allongent l'espace QT ; un risque éventuellement accru de convulsions en présence de méfloquine ; une réduction de l'absorption en présence d'antiacides ; une réduction du métabolisme et de l'élimination en présence de cimétidine ; un risque accru de réactions dystoniques en présence de métronidazole ; une réduction de la biodisponibilité de l'ampicilline et du praziquantel ; une réduction de l'effet thérapeutique de la thyroxine ; un effet antagoniste possible sur l'action anti-épileptique de la carbamazépine et du valproate de sodium et une augmentation de la concentration plasmatique de la cyclosporine.

A3.2 Amodiaquine

Masse moléculaire : 355.9



L'amodiaquine est une base de Mannich comportant un noyau 4-aminoquinoléine dont le mode d'action est analogue à celui de la chloroquine (perturbation de la détoxification de l'hème par le parasite). Elle est efficace contre certaines souches de *P. falciparum* chloroquino-résistantes, encore qu'il existe une résistance croisée.

Formulations

- Comprimés dosés à 200 ou 153,1 mg d'amodiaquine base sous forme de chlorhydrate.

Pharmacocinétique

Le chlorhydrate d'amodiaquine est rapidement absorbé au niveau des voies digestives. Il est ensuite rapidement métabolisé dans le foie en déséthylamodiaquine, son métabolite actif, qui assure à lui seul la presque totalité de l'effet antipaludéen (10). On ne possède pas suffisamment de données sur la demi-vie d'élimination plasmatique terminale de la déséthylamodiaquine. On a retrouvé de l'amodiaquine et de la déséthylamodiaquine dans les urines plusieurs mois après l'administration.

Toxicité

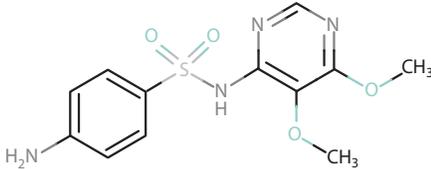
Les effets indésirables de l'amodiaquine sont similaires à ceux de la chloroquine. L'amodiaquine est beaucoup moins prurigène que la chloroquine et son goût est plus agréable; toutefois, elle comporte un risque beaucoup plus important d'agranulocytose et, dans une moindre mesure, d'hépatite lorsqu'elle est utilisée à titre prophylactique (11). Le risque de réaction indésirable grave lié à son usage prophylactique (qui n'est plus recommandé) semble être compris entre 1 pour 1 000 et 1 pour 5 000. On ne sait pas très bien si les risques sont moindres lorsque l'amodiaquine est utilisée pour traiter un paludisme. En cas de surdosage, les effets cardiotoxiques se révèlent beaucoup moins fréquents qu'avec la chloroquine. On a fait état de syncopes, de spasticité, de convulsions et de mouvements involontaires après la prise de fortes doses d'amodiaquine.

Interactions médicamenteuses

Les données sont insuffisantes.

A3.3 Sulfadoxine

Masse moléculaire : 310.3



La sulfadoxine est un sulfamide à élimination lente. Elle est très légèrement soluble dans l'eau. Les sulfamides sont des analogues structuraux et des antagonistes compétitifs de l'acide para-aminobenzoïque. Ce sont des inhibiteurs compétitifs de la dihydroptéroate-synthétase, une enzyme bactérienne responsable de l'incorporation de l'acide para-aminobenzoïque dans la synthèse de l'acide folique.

Formulations

La sulfadoxine est utilisée sous la forme d'association fixe à 20 parties de sulfadoxine pour 1 partie de pyriméthamine et peut être administrée par voie orale ou intramusculaire.

- Comprimés dosés à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine.
- Ampoules dosées à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine dans 2,5 ml de solution pour injection intramusculaire.

Pharmacocinétique

La sulfadoxine est rapidement absorbée au niveau des voies digestives. Le pic de concentration sanguine est atteint environ 4 h après la prise par voie orale. La demi-vie d'élimination terminale est comprise entre 4 et 9 jours. La sulfadoxine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 90 à 95 %. Elle est largement distribuée dans les tissus et les liquides de l'organisme, passe dans la circulation fœtale et on peut en retrouver dans le lait maternel. Elle est très lentement excrétée dans les urines, essentiellement telle quelle.

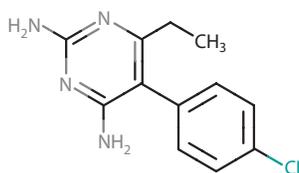
Toxicité

La sulfadoxine partage les effets indésirables des autres sulfamides, mais les réactions allergiques qu'elle entraîne peuvent être graves en raison de la lenteur de son élimination. Elle peut provoquer des nausées, des vomissements, une anorexie et de la diarrhée. Comparativement à d'autres sulfamides plus rapidement éliminés, une cristallurie génératrice de douleurs lombaires, l'hématurie et l'oligurie sont rares. Des réactions d'hypersensibilité peuvent se manifester au niveau de divers organes. Les manifestations cutanées peuvent être graves et comporter un prurit, des réactions de photosensibilité, une dermatite exfoliative, un érythème noueux, une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et un syndrome de Stevens-Johnson (12). Il faut interrompre l'administration de sulfadoxine chez tout malade qui fait une éruption cutanée à cause du risque de réactions allergiques graves (13). L'hypersensibilité à la sulfadoxine peut également provoquer une néphrite interstitielle, des douleurs lombaires,

une hématurie et une oligurie. Ces troubles sont dus à la formation de cristaux dans les urines (cristallurie) et peuvent être évités en hydratant bien le malade de manière à assurer un débit urinaire important. L'alcalinisation des urines peut également rendre les cristaux plus solubles. Des troubles hématologiques ont également été rapportés, notamment des cas d'agranulocytose, d'anémie aplasique, de thrombocytopenie, de leucopénie et d'hypoprothrombinémie. L'anémie hémolytique aiguë constitue une complication rare qui peut survenir par médiation anticorpale ou être liée à une carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD). Au nombre des autres effets indésirables, qui peuvent être des manifestations d'une réaction d'hypersensibilité généralisée, on peut citer les suivants : fièvre, néphrite interstitielle, un syndrome évoquant une maladie sérique, hépatite, myocardite, éosinophilie pulmonaire, alvéolite fibrosante, neuropathie périphérique et vascularites systémiques, y compris une polyarthrite noueuse. Des réactions anaphylactiques n'ont été que rarement signalées. Les autres réactions indésirables qui ont été observées consistaient en hypoglycémie, ictère du nouveau-né, méningite à liquide clair, somnolence, convulsions, neuropathies, psychose et entérocolite pseudomembraneuse.

A3.4 Pyriméthamine

Masse moléculaire : 248.7



La pyriméthamine est une diaminopyrimidine que l'on utilise en association avec un sulfamide, en général la sulfadoxine ou la dapsonne. Elle exerce son activité antipaludéenne en inhibant la dihydrofolate-réductase plasmodiale ce qui bloque ainsi indirectement la synthèse des acides nucléiques chez l'hématozoaire. C'est un schizonticide sanguin à action lente qui pourrait également être actif contre les formes pré-érythrocytaires et qui inhibe le développement des sporozoïtes chez le moustique vecteur. Elle est efficace contre les quatre types de paludisme rencontrés chez l'homme, mais une résistance a rapidement fait son apparition.

On utilise également la pyriméthamine pour le traitement de la toxoplasmose et de l'isosporose ainsi qu'à titre prophylactique contre la pneumopathie à *Pneumocystis carinii*. La pyriméthamine n'est plus utilisée en monothérapie contre le paludisme, mais uniquement en association synergique avec des sulfamides à élimination lente (sulfadoxine, sulfalène) ou avec la dapsonne à des fins de prophylaxie.

Formulations

A l'heure actuelle, la pyriméthamine est principalement utilisée sous forme d'association fixe avec des sulfamides à élimination lente, par exemple à raison de 20 parties de sulfadoxine pour 1 partie pyriméthamine (Fansidar®), association pour laquelle il existe des formes galéniques pour la voie orale et pour la voie parentérale.

- Comprimés dosés à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine.
- Ampoules dosées à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine dans 2,5 ml de solution pour injection intramusculaire.

Pharmacocinétique

La pyriméthamine est presque entièrement absorbée dans les voies digestives avec un pic de concentration qui apparaît entre 2 et 6 h après une prise par voie orale. Elle se concentre principalement dans le rein, le poumon, le foie et la rate, et elle est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 80 à 90 %. Elle est métabolisée dans le foie et lentement excrétée par le rein. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 4 jours. La pyriméthamine traverse la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire et on peut la retrouver dans le lait maternel. L'absorption de la préparation intramusculaire est incomplète et n'est pas suffisamment fiable pour qu'on puisse recommander cette formulation (14).

Toxicité

En général, la pyriméthamine est bien tolérée. Une administration au long cours peut entraîner une dépression de l'hématopoïèse due à la perturbation du métabolisme de l'acide folique. Des éruptions cutanées et des réactions d'hypersensibilité peuvent également se produire. A doses plus importantes, la pyriméthamine peut provoquer des symptômes gastro-intestinaux tels qu'une glossite décapillante, des douleurs abdominales et des vomissements, des effets hématologiques consistant notamment en une anémie mégaloblastique, une leucopénie, une thrombocytopénie et une pancytopenie ainsi que des effets sur le système nerveux central comme des céphalées et des vertiges.

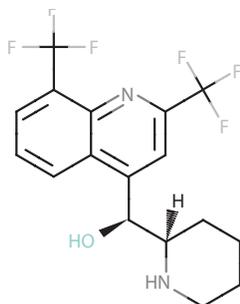
En cas de surdosage aigu, la pyriméthamine peut avoir des effets gastro-intestinaux et provoquer une stimulation du système nerveux central se traduisant par des vomissements, une excitabilité et des convulsions. Ces effets peuvent être suivis d'une tachycardie, d'une dépression respiratoire, d'un collapsus cardiovasculaire et du décès du malade. En cas de surdosage, on pratiquera un traitement de soutien.

Interactions médicamenteuses

L'administration de pyriméthamine en même temps que d'autres antagonistes de l'acide folique comme le cotrimoxazole, la triméthoprime, le méthotrexate ou la phénytoïne peut exacerber une dépression de la moelle osseuse. Avec certaines benzodiazépines, l'administration de pyriméthamine présente un risque d'hépatotoxicité.

A3.5 Méfloquine

Masse moléculaire : 378.3



La méfloquine est une 4-méthanolquinoléine apparentée à la quinine. Elle est soluble dans l'alcool mais n'est que très légèrement soluble dans l'eau. Elle doit être tenue à l'abri de la lumière. Elle est efficace contre toutes les formes de paludisme.

Formulations

La méfloquine est administrée par voie orale sous forme de chlorhydrate (250 mg de base équivalent à 274 mg de chlorhydrate)

- Comprimés dosés à 250 mg de chlorhydrate (Etats-Unis d'Amérique) ou à 250 mg de base (autres pays).

Pharmacocinétique

La méfloquine est assez bien absorbée au niveau des voies digestives mais on note des variations individuelles sensibles dans la durée nécessaire à l'obtention du pic de concentration plasmatique. En divisant la dose de 25 mg par kg de poids corporel en deux fractions administrées à 6–24 h d'intervalle, on augmente l'absorption et on améliore la tolérabilité (15). La méfloquine subit un recyclage entéro-hépatique. Elle est fixée à raison d'environ 98 % aux protéines plasmatiques et se répartit largement dans tout l'organisme. Une infestation palustre peut modifier la pharmacocinétique de la méfloquine en réduisant l'absorption et en accélérant l'élimination (16,17). Lorsqu'elle est administrée avec de l'artésunate, sa concentration sanguine augmente, sans doute par suite d'un effet indirect de l'absorption accrue résultant d'une résolution plus rapide des symptômes (15). La méfloquine passe en petite quantité dans le lait maternel. Elle a une longue demi-vie d'élimination d'environ 21 jours qui est ramenée à environ 14 jours en cas de paludisme, peut-être en raison de l'interruption du recyclage entéro-hépatique (18–20). La méfloquine est métabolisée dans le foie et principalement excrétée dans la bile et les matières fécales. Après administration du mélange racémique, on constate que la pharmacocinétique est énantiosélective avec un pic de concentration plasmatique plus élevé et une aire sous la courbe plus grande ainsi qu'un volume de distribution et une élimination totale plus faibles pour l'un des énantiomères que pour son antipode (21–23).

Toxicité

Des effets indésirables mineurs s'observent fréquemment après un traitement par la méfloquine et les effets les plus souvent rencontrés sont des nausées, des vomissements,

Dans le paludisme à falciparum, l'artémisinine tue également les gamétocytes - y compris ceux de stade 4, qui autrement ne sont sensibles qu'à la primaquine. L'artémisinine et ses dérivés inhibent une adénosine-triphosphatase calcium-dépendante essentielle pour le parasite, la PfATPase6 (29). L'artémisinine a maintenant largement cédé sa place à la dihydroartémisinine, plus puissante, et à d'autres dérivés, l'artéméter, l'artémotil et l'artésunate. Ces trois derniers sont retransformés en dihydroartémisinine in vivo. Ces médicaments doivent être administrés sous forme de d'association thérapeutique pour les mettre à l'abri d'une pharmacorésistance éventuelle.

Formulations

Il existe des formes galéniques très variées destinées à la voie orale, parentérale ou rectale. Notamment les suivantes :

- Comprimés et gélules dosés à 250 mg d'artémisinine.
- Suppositoires dosés à 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg ou 500 mg d'artémisinine.

Pharmacocinétique

Après administration par voie orale ou rectale, le pic de concentration est atteint respectivement au bout d'environ 3 h et 11 h (30). L'artémisinine est transformée en métabolites inactifs par l'intermédiaire de l'iso-enzyme CYP2B6 du cytochrome P450 et d'autres enzymes. L'artémisinine est un inducteur puissant de son propre métabolisme. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 1 h (31).

Toxicité

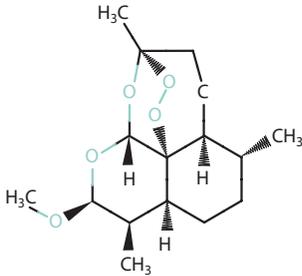
L'artémisinine et ses dérivés sont sans danger et remarquablement bien tolérés (32, 33). On a fait état de troubles gastro-intestinaux bénins, de vertiges, d'acouphènes, de réticulocytopenie, de neutropénie, d'une élévation des transaminases hépatiques et d'anomalies électrocardiographiques, notamment de cas de bradycardie et d'allongement de l'espace QT, mais dans la plupart des études, on n'a pas relevé de telles anomalies. Le seul effet indésirable potentiellement grave qui ait été observé avec cette classe de médicaments est une réaction d'hypersensibilité de type 1 chez environ 1 malade sur 3 000 (34). L'expérimentation animale a mis en évidence des effets neurotoxiques, en particulier après administration de très fortes doses d'artémotil et d'artéméter par voie intramusculaire, mais cette neurotoxicité n'a pas été confirmée chez des sujets humains (35-37). De même, l'expérimentation animale a également mis en évidence une mortalité embryonnaire et des anomalies morphologiques en début de gestation (37a). Il n'y a pas eu d'études sur la toxicité de l'artémisinine au cours du premier trimestre de la grossesse et elle est donc à proscrire durant cette période chez les patientes présentant un paludisme simple en attendant qu'on dispose de plus d'informations.

Interactions médicamenteuses

On n'en connaît aucune.

A3.6.2 Artéméther

Masse moléculaire : 298.4



L'artéméther est l'éther méthylique de la dihydroartémisinine. Il est plus liposoluble que l'artémisinine ou l'artésunate. Il peut être administré sous forme de solution huileuse pour injection intramusculaire ou encore par voie orale. Il est également formulé en association thérapeutique avec la luméfántrine (antérieurement dénommée benflumetol).

Formulations

- Gélules dosées à 40 mg d'artéméther.
- Comprimés dosés à 50 mg d'artéméther.
- Ampoules de solution pour injection intramusculaire dosées à 80 mg d'artéméther dans 1 ml de solution pour les adultes ou à 40 mg d'artéméther dans 1 ml de solution à usage pédiatrique.

En association avec la luméfántrine :

- Comprimés dosés à 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfántrine.

Pharmacocinétique

Le pic de concentration plasmatique est obtenu environ 2 à 3 h après l'administration par voie orale (38). Après injection intramusculaire, l'absorption est très variable, notamment chez les enfants qui ont une mauvaise irrigation périphérique : le pic de concentration plasmatique se produit généralement au bout d'environ 6 h mais la résorption est lente et irrégulière et il faut dans certains cas 18 h ou davantage pour que le pic de concentration soit atteint (39–41). L'artéméther est métabolisé en dihydroartémisinine, son métabolite actif. Après administration intramusculaire, l'artéméther prédomine, alors qu'après administration orale, c'est la dihydroartémisinine qui prévaut. La biotransformation s'effectue par l'intermédiaire de l'iso-enzyme CYP3A4 du cytochrome P450. L'auto-induction du métabolisme est moindre qu'avec l'artémisinine. L'artéméther est lié dans la proportion de 95 % aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 1 h, mais après administration intramusculaire la phase d'élimination se prolonge du fait de la poursuite de l'absorption. Aucune modification de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Toxicité

Chez toute les espèces animales étudiées, l'artéméther et l'artémotil injectés par voie intramusculaire provoquent un type particulier et inhabituel de lésions neuronales au niveau de certain noyaux du tronc cérébral. Chez les animaux d'expérience, cette neurotoxicité

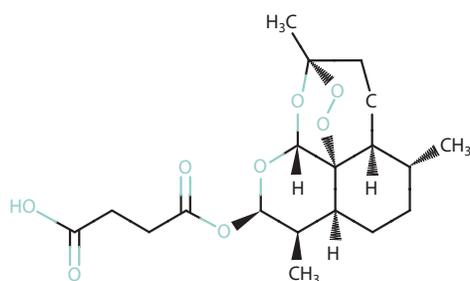
est liée à la concentration sanguine prolongée consécutive à l'administration par voie intramusculaire (42) puisqu'elle est beaucoup moins fréquemment observée avec les mêmes doses administrées par voie orale ou avec des doses analogues de médicaments hydrosolubles comme l'artésunate. Les études cliniques, neurophysiologiques et anatomopathologiques effectuées sur des sujets humains n'ont donné lieu à aucun résultat de ce type dans le cadre de l'usage thérapeutique de ces composés (40). La toxicité de l'artéméther est par ailleurs similaire à celle de l'artémisinine.

Interactions médicamenteuses

On n'en connaît aucune.

A3.6.3 Artésunate

Masse moléculaire : 384.4



L'artésunate est le sel de sodium de l'ester hémisuccinique de l'artémisinine. Il est soluble dans l'eau mais il n'est pas très stable en solution aqueuse à pH neutre ou acide. Sous sa forme injectable, le produit doit être préparé extemporanément juste avant l'injection en dissolvant l'acide artésunique dans une solution de bicarbonate de sodium pour former l'artésunate sodique.

L'artésunate peut être administré par voie orale, rectale ou par injection intramusculaire ou intraveineuse.

Formulations

- Comprimés dosés à 50 mg ou 200 mg d'artésunate de sodium.
- Ampoules pour injection intramusculaire ou intraveineuse dosées à 60 mg d'acide artésunique avec une ampoule séparée contenant une solution de bicarbonate de sodium à 5 %.
- Gélules rectales dosées à 100 mg ou 400 mg d'artésunate de sodium.

Pharmacocinétique

L'artésunate est rapidement absorbé, le pic de concentration plasmatique étant atteint respectivement au bout de 1,5, 2 et 0,5 h après administration par voie orale, rectale ou intramusculaire (43–47). Il est presque entièrement transformé en dihydroartémisinine, son métabolite actif (30). L'élimination de l'artésunate est très rapide et son activité antipaludéenne dépend de l'élimination de la dihydroartémisinine (demi-vie d'environ 45 min) (40). On

ignore dans quelle proportion il est lié aux protéines. Aucune modification de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Toxicité

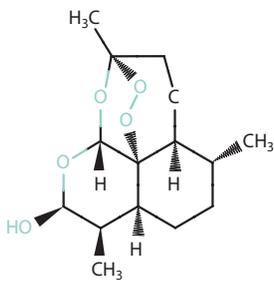
Identique à celle de l'artémisinine.

Interactions médicamenteuses

On n'en connaît aucune.

A3.6.4 Dihydroartémisinine

Masse moléculaire : 284.4



La dihydroartémisinine est le principal métabolite actif des dérivés de l'artémisinine, mais elle peut également être administrée en tant que telle par voie orale ou rectale. Elle est relativement insoluble dans l'eau et doit être formulée avec des excipients convenables pour être correctement absorbée. Elle permet d'obtenir des taux de guérison analogues à ceux que donne l'artésunate administré par voie orale. Une association fixe avec la pipéraquline actuellement en cours d'évaluation semble être prometteuse en tant qu'association thérapeutique à base d'artémisinine (CTA).

Formulations

- Comprimés dosés à 20 mg, 60 mg ou 80 mg de dihydroartémisinine.
- Suppositoires dosés à 80 mg d'artémisinine.

Pharmacocinétique

Après administration par voie orale, la dihydroartémisinine est rapidement absorbée et le pic de concentration est atteint au bout d'environ 2,5 h. Par la voie rectale, l'absorption est un peu plus lente, le pic de concentration n'étant alors atteint qu'au bout d'environ 4 h. Elle est liée aux protéines dans la proportion d'environ 55 %. La demi-vie d'élimination est d'environ 45 minutes et s'effectue par glucuronidation intestinale et hépatique (48).

Toxicité

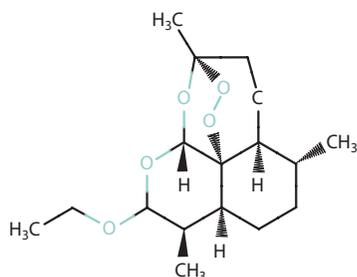
Identique à celle de l'artémisinine.

Interactions médicamenteuses

On n'en connaît aucune.

A3.6.5 Artémotil

Masse moléculaire : 312.4



L'artémotil est l'éther éthylique de l'artémisinine, de structure très proche de celle de l'artéméthér, composé plus largement utilisé. Il est formulé en solution huileuse, donc insoluble dans l'eau. On ne l'administre qu'en injection intramusculaire.

Formulations

- Ampoules dosées à 150 mg d'artémotil dans 2 ml de solution injectable.

Pharmacocinétique

Il y a moins de données publiées sur l'artémotil que sur l'artéméthér. Il est absorbé plus lentement et de façon plus irrégulière, certains malades n'ayant pas de concentration plasmatique décelable jusqu'à plus de 24 h après l'administration.

Toxicité

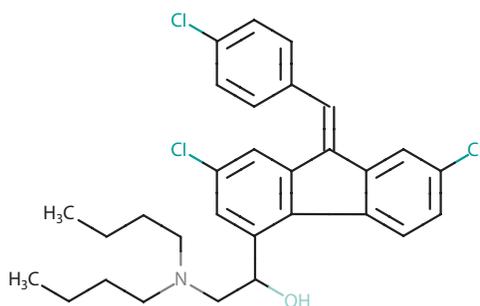
Identique à celle de l'artémisinine.

Interactions médicamenteuses

On n'en connaît aucune.

A3.7 Luméfántrine (benflumétol)

Masse moléculaire : 528.9



La luméfántrine appartient au groupe des arylaminoalcools, dont font également partie la quinine, la méfloquine et l'halofantrine. Elle a le même mode d'action que ces composés. La luméfántrine est un dérivé racémique du fluorène qui a été mis au point en Chine. Elle n'existe que sous forme de préparation pour la voie orale, en association avec l'artéméthér.

Cette association thérapeutique à base d'artémisinine est très efficace contre *P. falciparum* polypharmacorésistant.

Formulations

Existe uniquement sous forme de préparation orale dans laquelle elle est associée à l'artéméther.

- Comprimés dosés à 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfántrine.

Pharmacocinétique

Après administration par voie orale, la biodisponibilité est variable et très liée à la prise concomitante d'aliments gras (38, 49). L'absorption augmente de 108 % après un repas et elle est plus faible chez les malades souffrant d'un accès palustre aigu que chez les convalescents. Le pic de concentration plasmatique est atteint environ 10 h après l'administration. La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 3 jours.

Toxicité

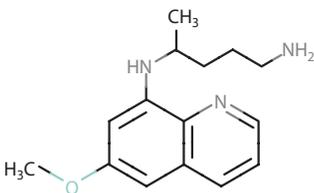
Malgré des similitudes de structure et de propriétés pharmacocinétiques avec l'halofantrine, la luméfántrine ne provoque pas d'allongement sensible de l'espace QT et n'a pas d'autres effets toxiques importants (50). De fait, ce médicament semble être remarquablement bien toléré. Les effets secondaires signalés sont généralement bénins (nausées, gêne abdominale, céphalées et vertiges) et on ne peut pas les distinguer des symptômes d'un accès palustre aigu.

Interactions médicamenteuses

Le fabricant de l'artéméther – luméfántrine recommande d'éviter de prendre les substances suivantes : jus de pamplemousse, antiarythmisants tels que l'amiodarone, le diisopyramide, le flécaïnide, le procainamide et la quinidine ; des antibactériens comme les macrolides et les quinolones ; tous les antidépresseurs ; des antifongiques comme les imidazoles et les triazoles ; la terfénađine ; d'autres antipaludéens ; tous les antipsychotiques et les bêta-bloquants comme le métoprolol et le sotalol. Cela étant, rien n'indique que l'administration concomitante de ces produits puisse être nocive.

A3.8 Primaquine

Masse moléculaire : 259.4



La primaquine est une 8-aminoquinoléine qui est efficace contre les formes intrahépatiques de tous les types de plasmodies. On l'utilise pour le traitement radical du paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale*, en association avec un schizonticide sanguin contre les formes érythrocytaires.

La primaquine a également une action gamétocytocide contre *P. falciparum*; elle a une activité notable contre les stades sanguins de *P. vivax* (et une certaine activité contre les stades asexués de *P. falciparum*). On ignore quel est son mode d'action.

Formulations

- Comprimés dosés à 5,0 mg, 7,5 mg ou 15,0 mg de primaquine base sous la forme de diphosphate.

Pharmacocinétique

La primaquine est rapidement absorbée au niveau des voies digestives. La concentration plasmatique atteint son pic 1 à 2 h après l'administration pour décliner ensuite avec une demi-vie d'élimination de 3 à 6 h (51). La primaquine est largement distribuée dans les tissus de l'organisme. Elle est rapidement métabolisée dans le foie. Son principal métabolite est la carboxyprimaquine, qui peut s'accumuler dans le plasma en cas d'administration répétée.

Toxicité

Les effets indésirables les plus importants sont une anémie hémolytique chez les malades qui présentent une carence en G6PD, d'autres problèmes touchant la voie des pentoses phosphates dans le métabolisme du glucose au niveau érythrocytaire et certains autres types d'hémoglobinopathie (52). Chez les malades qui présentent la variante africaine de la carence en G6PD, le traitement standard par la primaquine provoque généralement une anémie spontanément résolutive. Chez ceux qui présentent les variantes méditerranéenne et asiatique, l'hémolyse peut être beaucoup plus grave. Les doses thérapeutiques peuvent également provoquer des douleurs abdominales si le médicament est pris l'estomac vide. Des doses plus importantes peuvent causer des nausées et des vomissements. Une méthémoglobinémie peut également se produire et rarement, une anémie et une leucocytose bénignes.

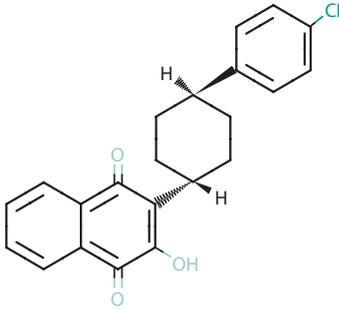
En cas de surdosage, il peut y avoir une leucopénie, une agranulocytose, des symptômes gastro-intestinaux, une anémie hémolytique et une méthémoglobinémie avec cyanose.

Interactions médicamenteuses

Les médicaments susceptibles d'accroître le risque d'hémolyse ou de dépression de la moelle osseuse sont à proscrire.

A3.9 Atovaquone

Masse moléculaire : 366.8



L'atovaquone est une hydroxynaphtoquinone qui est active contre toutes les espèces de Plasmodium. Elle inhibe le développement pré-érythrocytaire dans le foie et le développement des oocystes chez le moustique. Pour le traitement du paludisme, on l'associe au proguanil avec lequel elle agit en synergie. L'atovaquone perturbe le transport des électrons au niveau du cytochrome.

Formulations

Pour le traitement du paludisme, l'atovaquone est associée au proguanil.

- Comprimés pelliculés dosés à 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil pour l'adulte.
- Comprimés dosés à 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de chlorhydrate de proguanil à usage pédiatrique.

Pharmacocinétique

L'atovaquone est mal absorbée au niveau des voies digestives mais si elle est prise avec un repas comportant des aliments gras, sa biodisponibilité en sera améliorée. Chez les malades atteints du SIDA, la biodisponibilité est moindre. L'atovaquone se fixe aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 % et sa demi-vie plasmatique est d'environ 66 à 70 h en raison du recyclage entéro-hépatique. Elle est excrétée sans changement presque uniquement dans les matières fécales. En fin de grossesse, la concentration plasmatique est sensiblement réduite (53).

Toxicité

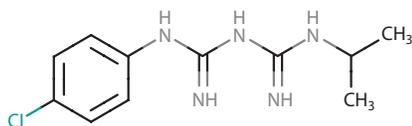
L'atovaquone est généralement très bien tolérée (54). On a signalé : éruptions cutanées, fièvre, insomnies, nausées, diarrhées, vomissements, élévation des transaminases hépatiques, hyponatrémie et, très rarement, des cas d'anémie et de neutropénie.

Interactions médicamenteuses

Il peut y avoir réduction de la concentration plasmatique en cas d'administration concomitante de métoprolol, de tétracyclines et peut-être aussi d'acyclovir, d'antidiarrhéiques, de benzodiazépines, de céphalosporines, de laxatifs, d'opioïdes et de paracétamol. L'atovaquone réduit la métabolisation de la zidovudine et du cotrimoxazole. Théoriquement, elle peut également déplacer d'autres médicaments fortement liés aux protéines de leurs sites de fixation aux protéines plasmatiques.

A3.10 Proguanil

Masse moléculaire : 253.7



Le proguanil est un biguanide métabolisé dans l'organisme par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP2C19 du cytochrome P450 en son métabolite actif, le cycloguanil. Environ 3% des populations blanches et africaines et 20% des populations orientales sont de "mauvais métaboliseurs" et chez ces sujets, la conversion du proguanil en cycloguanil est fortement réduite (55, 56).

Le cycloguanil inhibe la dihydrofolate-réductase de la plasmodie. Le composé parent présente une faible activité antipalustre intrinsèque dont le mécanisme est inconnu. Il pourrait être actif contre les stades pré-érythrocytaires de la plasmodie et c'est un schizonticide sanguin à action lente. Le proguanil est également doté d'activité sporonticide, rendant les gamétocytes non infestants pour le moustique vecteur.

Le proguanil est administré sous forme de chlorhydrate en association avec l'atovaquone. On ne l'utilise pas en monothérapie car une résistance se manifeste très rapidement. Auparavant, on administrait le proguanil en suspension huileuse par voie intramusculaire sous forme d'embonate.

Formulations

- Comprimés dosés à 100 mg de chlorhydrate de proguanil soit l'équivalent de 87 mg de base.

En association avec l'atovaquone:

- Comprimés pelliculés dosés à 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil pour l'adulte.
- Comprimés dosés à 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de chlorhydrate de proguanil à usage pédiatrique.

Pharmacocinétique

Après administration par voie orale, le proguanil est rapidement absorbé au niveau des voies digestives. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout d'environ 4h et il est moindre au troisième trimestre de la grossesse. Le composé est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 75%. Le proguanil est métabolisé dans le foie en cycloguanil, son métabolite actif antifolique, dont le pic de concentration plasmatique est atteint environ 1h après celui du composé parent. La demi-vie d'élimination du proguanil et celle du cycloguanil est d'environ 20 h (57,58). L'élimination a lieu à hauteur de 50% par la voie urinaire, dont

60 % sous forme inchangée et 30 % sous forme de cycloguanil; une autre fraction est éliminée dans les matières fécales. Une petite quantité passe dans le lait maternel. L'élimination du cycloguanil est déterminée par celle de son composé parent. La biotransformation du proguanil en cycloguanil par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP2C19 est réduite pendant la grossesse de même que chez les femmes sous contraceptifs oraux (59, 60, 61).

Toxicité

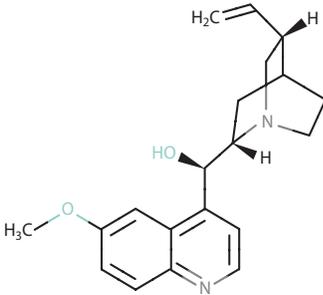
En dehors de cas bénins d'intolérance gastrique, de diarrhée, d'ulcérations aphteuses occasionnelles et de chute de cheveux, il n'y a guère d'effets indésirables aux doses habituelles de chlorhydrate de proguanil. Des anomalies hématologiques (anémie mégaloblastique et pancytopenie) ont été rapportées chez des malades présentant une insuffisance rénale grave. Un surdosage peut provoquer une gêne épigastrique, des vomissements et une hématurie. Le proguanil doit être utilisé avec prudence chez les insuffisants rénaux et la dose doit alors être réduite en fonction de la gravité de l'insuffisance.

Interactions médicamenteuses

Des interactions peuvent se produire en cas d'administration concomitante de warfarine. L'absorption du proguanil est réduite s'il y a administration concomitante de trisilicate de magnésium.

A3.11 Quinine

Masse moléculaire : 324.4



La quinine est un alcaloïde tiré de l'écorce du quinquina (*Cinchona officinalis*). On peut tirer de cette écorce quatre alcaloïdes : la quinine (alcaloïde principal), la quinidine, la cinchonine et la cinchonidine. La quinine est le stéréoisomère L de la quinidine. La quinine agit principalement sur les trophozoïtes matures de l'hématozoaire et n'empêche pas la séquestration ni le développement ultérieur des stades annulaires circulants de *P. falciparum*.

Comme les autres antipaludéens de structure similaire, la quinine tue également les stades sexués de *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*, mais pas les gamétocytes matures de *P. falciparum*. Elle ne tue pas non plus les stades pré-érythrocytaires de l'hématozoaire. On pense que l'action antipalustre de la quinine est due à l'inhibition de la détoxification de l'hème par la plasmodie dans sa vacuole nutritive, mais le processus n'est pas très bien élucidé.

Formulations

- Comprimés de chlorhydrate, de dichlorhydrate, de sulfate et bisulfate de quinine respectivement dosés à 82%, 82%, 82,6% et 59,2% de quinine base.
- Solutions injectables de chlorhydrate, de dichlorhydrate et de sulfate de quinine respectivement dosées à 82%, 82% et 82,6% de quinine base.

Pharmacocinétique

L'infestation palustre entraîne une modification sensible des propriétés pharmacocinétiques de la quinine, avec une réduction du volume de distribution apparent et de l'élimination proportionnelle à la gravité de la maladie (16,62). Chez un enfant de moins de 2 ans gravement atteint, la concentration est légèrement plus élevée que chez l'enfant plus âgé et l'adulte (63). Rien n'indique que la cinétique dépende de la dose. La quinine est rapidement et presque totalement absorbée au niveau des voies digestives et le pic de concentration plasmatique est atteint 1 à 3 h après une prise orale de sulfate ou de bisulfate de quinine (64). Le composé est également bien résorbé après injection intramusculaire dans les cas de paludisme grave (65,66). La liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide, est de 70 % chez les sujets en bonne santé, mais s'élève à 90% environ chez les malades (67-69).

La quinine se distribue largement dans tout l'organisme, y compris dans le liquide céphalo-rachidien (2-7 % de la concentration plasmatique), le lait maternel (environ 30 % de la concentration plasmatique maternelle) et dans le placenta (70). Elle est très largement métabolisée dans le foie par l'intermédiaire de l'iso-enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et l'élimination des métabolites plus polaires est principalement rénale (71,72). Le métabolite initial, à savoir la 3-hydroxyquinine, contribue à hauteur d'environ 10% à l'activité antipalustre du composé parent, mais il peut s'accumuler en cas d'insuffisance rénale (73). Des urines acides accroissent l'excrétion. La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 11 h chez les sujets en bonne santé, de 16 h dans les cas de paludisme simple et de 18 h dans les cas de paludisme grave (62). De petites quantités sont présentes dans la bile et la salive.

Toxicité

En règle générale, l'administration de quinine ou de sels de quinine entraîne un ensemble de symptômes connu sous le nom cinchonisme et qui se caractérise, sous sa forme bénigne, par des acouphènes, une altération de l'audition des sons aigus, des céphalées, des nausées, des vertiges et une dysphorie, à quoi s'ajoutent parfois des troubles visuels (7). Au nombre des manifestations plus graves figurent des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées et des vertiges intenses. L'hypersensibilité à la quinine provoque toute une gamme de réactions telles qu'urticaire, bronchospasmes, bouffées vasomotrices, fièvre, thrombocytopenie à médiation anticorpale ou anémie hémolytique et qui peuvent aller jusqu'à un syndrome hémolytique et urémique engageant le pronostic vital. La fièvre bilieuse hémoglobinurique, qui est une hémolyse massive avec insuffisance rénale, est attribuée depuis longtemps à la quinine sur une base épidémiologique mais son étiologie reste incertaine (74).

L'effet indésirable le plus important que l'on observe dans le traitement du paludisme grave est l'hypoglycémie hyperinsulinémique (75). Cet effet est particulièrement fréquent pendant la grossesse (chez 50 % des femmes en fin de grossesse traitées pour un paludisme grave). Les solutions de dichlorhydrate de quinine pour injection intramusculaire sont acides (pH 2) et donc douloureuses. Elles peuvent provoquer une nécrose focale et parfois des abcès; dans les régions d'endémie, elles sont une cause courante de paralysie du nerf sciatique.

Une injection intraveineuse rapide peut provoquer une hypotension et un arrêt cardiaque. L'administration de quinine par voie intraveineuse ne doit se faire que par perfusion, jamais par injection. La quinine provoque un allongement d'environ 10 % de l'espace QT, principalement du fait d'un léger élargissement du QRS (75). Son effet sur la repolarisation ventriculaire est beaucoup moindre qu'avec la quinidine. On a utilisé la quinine comme abortif, mais rien n'indique qu'elle puisse provoquer un avortement, un déclenchement prématuré du travail ou des anomalies fœtales lorsqu'elle est utilisée à des fins thérapeutiques.

Un surdosage peut avoir des effets toxiques sur l'œil et notamment provoquer une cécité par suite de la toxicité rétinienne directe de la quinine, ou encore des effets cardiotoxiques susceptibles d'avoir une issue fatale (76). Ces effets cardiotoxiques sont moins fréquents que ceux de la quinidine et consistent notamment en troubles de la conduction, arythmies, angor et hypotension conduisant à un arrêt cardiaque et à un collapsus circulatoire. Dans ce cas, la conduite à tenir consiste essentiellement en un traitement de soutien, en veillant à maintenir la tension artérielle, la glycémie ainsi que la fonction rénale et à traiter l'arythmie.

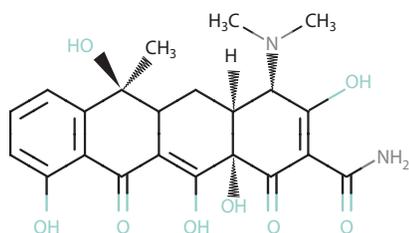
Interactions médicamenteuses

Théoriquement, il ne faut pas administrer en même temps que la quinine des médicaments susceptibles d'allonger l'espace QT, encore qu'on ait pas établi avec certitude si la quinine augmente ou non le risque de tachyarythmie ventriculaire. Il faut probablement proscrire les antiarythmiques comme le flécaïnide ou l'amiodarone. Il pourrait y avoir un risque accru d'arythmie ventriculaire avec des antihistaminiques tels que la terféndine et avec des antipsychotiques comme le pimozide ou la thioridazine.

L'halofantrine, qui provoque un allongement marqué de l'espace QT, doit être évitée, mais l'association avec d'autres antipaludéens comme la luméfantrine ou la méfloquine est sans danger. La quinine augmente la concentration plasmatique de la digoxine. La cinétidine inhibe la métabolisation de la quinine, d'où une élévation de la concentration de quinine, alors que la rifampicine accroît son élimination métabolique, ce qui a pour effet d'abaisser la concentration plasmatique et d'augmenter le taux d'échec thérapeutique (77).

A3.12 Tétracycline

Masse moléculaire : 444,4



Les tétracyclines forment un groupe d'antibiotiques tirés à l'origine de certaines espèces de *Streptomyces*, mais qui sont désormais principalement produits par synthèse. La tétracycline proprement dite peut être administrée par voie orale ou intraveineuse sous forme de chlorhydrate ou encore sous forme de complexe tétracycline-phosphate. Ces deux formes sont solubles dans l'eau, mais la préparation pour injection intraveineuse n'est stable que pendant quelques heures.

Les tétracyclines inhibent la fixation de l'aminocyl-ARNt sur le ribosome 30S lors de la synthèse des protéines; elles présentent une vaste gamme d'utilisations, notamment pour le traitement des infections bactériennes : infections à *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Mycoplasma*, maladie de Lyme, brucellose, tularémie, peste et choléra. La doxycycline est une tétracycline de synthèse dont la demi-vie est plus longue, ce qui facilite l'établissement des schémas posologiques.

Formulations

- Gélules et comprimés dosés à 250 mg de chlorhydrate de tétracycline, soit l'équivalent de 231 mg de tétracycline base.

Pharmacocinétique

La tétracycline est absorbée à près de 60-80% dans les voies digestives après administration par voie orale. L'absorption est réduite en présence d'ions métalliques divalents ou trivalents avec lesquels elle forme des complexes stables et insolubles. L'absorption peut donc être gênée par la présence d'aliments ou de lait. La formulation à base de phosphate peut améliorer l'absorption. Le pic de concentration plasmatique est atteint 1 à 3 h après l'ingestion. La tétracycline est fixée à hauteur de 20 à 65% aux protéines plasmatiques. Elle est largement distribuée dans l'organisme, mais moins que la doxycycline, plus lipophile. Elle se retrouve à concentration élevée dans le lait maternel (environ 60% de la concentration plasmatique), elle diffuse facilement à travers le placenta et se fixe sur les sites de formation des os et des dents. Sa demi-vie est d'environ 8 h; elle est excrétée à 40-70% dans les urines après filtration glomérulaire. Le reste est excrété dans les matières fécales et la bile. Le recyclage entéro-hépatique ralentit l'élimination.

Toxicité

Toutes les tétracyclines présentent le même profil eu égard à leurs effets indésirables. Les effets au niveau des voies digestives, comme les nausées, les vomissements et la diarrhée

sont courants, notamment aux doses élevées et ils sont dus à une irritation des muqueuses. On a également fait état de sécheresse buccale, de glossite, de stomatite, de dysphagie et d'ulcérations œsophagiennes. Il y a prolifération des *Candida* et autres bactéries, en raison d'une perturbation de la flore gastro-intestinale due à l'absorption incomplète du médicament. Cet effet s'observe plus rarement avec la doxycycline, qui est mieux absorbée. Des cas de colite pseudomembraneuse, d'hépatotoxicité et de pancréatite ont également été signalés.

Les tétracyclines s'accumulent en cas d'atteinte rénale avec un risque d'évolution vers une insuffisance rénale. La doxycycline a moins tendance à s'accumuler et c'est pourquoi on la préfère en cas d'atteinte rénale. L'utilisation d'une tétracycline périmée peut entraîner l'apparition d'un syndrome de type Fanconi réversible caractérisé par une polyurie et une polydipsie accompagnées de nausées, d'une glycosurie, d'une amino-acidurie, d'une hypophosphatémie, d'une hypokaliémie et d'une hyperuricémie avec acidose et protéinurie. Ces effets ont été attribués à la présence de produits de dégradation, notamment d'anhydroépitétracycline.

Les tétracyclines se déposent dans les dents de lait et les dents permanentes au cours de leur formation, provoquant une dyschromie dentaire et une hypoplasie de l'émail. Elles se déposent également dans les zones de calcification des os et des ongles et elles perturbent la croissance osseuse chez le jeune enfant et la femme enceinte. Des cas d'élévation de la pression intracrânienne sont également attestés chez le nourrisson et l'adulte. Des cas de stéatose hépatique aiguë gravidique ont également été attribués à l'administration de tétracyclines pendant la grossesse. Les tétracyclines sont donc à proscrire chez la femme enceinte ou allaitante ou l'enfant de moins de 8 ans.

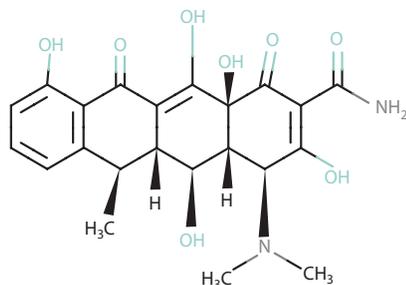
Des réactions d'hypersensibilité se produisent également, mais moins souvent qu'avec les β -lactamines. On a également fait état d'éruptions cutanées, de toxidermies pigmentées fixes, de fièvre médicamenteuse, d'œdème de Quincke, d'urticaire, de péricardite et d'asthme. Une photosensibilité peut également se manifester et, plus rarement, une anémie hémolytique, une éosinophilie, une neutropénie et une thrombocytopénie. Un lupus érythémateux aigu pré-existant peut être aggravé par l'administration de tétracyclines et ces composés sont donc contre-indiqués chez ces malades.

Interactions médicamenteuses

L'absorption des tétracyclines est réduite par l'administration concomitante de cations tels que l'aluminium, le bismuth, le calcium, le fer, le zinc, et le magnésium. Il faut donc éviter d'administrer des tétracyclines avec des anti-acides, des préparations à base de fer, des produits laitiers et certains autres aliments. Leur néphrotoxicité peut être exacerbée par les diurétiques, le méthoxyflurane et autres médicaments potentiellement néphrotoxiques. On évitera également les médicaments potentiellement hépatotoxiques. Les tétracyclines entraînent l'élévation de la concentration plasmatique de digoxine, de lithium et de théophylline et font chuter celle de l'atovaquone. Elles réduisent également l'efficacité des contraceptifs oraux. Elles peuvent antagoniser l'action des pénicillines et ne doivent donc pas être administrées en même temps que ces dernières.

A3.13 Doxycycline (voir également sous “tétracycline”)

Masse moléculaire : 444,4



La doxycycline est un dérivé de la tétracycline qui s'utilise de la même façon que cette dernière. On peut la préférer à la tétracycline en raison de sa plus longue demi-vie, de la plus grande fiabilité de son absorption et de son meilleur profil d'innocuité pour les insuffisants rénaux, chez qui il faut toutefois l'utiliser avec prudence.

Elle est relativement peu soluble dans l'eau mais très liposoluble. On peut l'administrer par voie orale ou intraveineuse. Elle existe sous forme de chlorhydrate, de complexe doxycycline-phosphate ou encore d'un complexe à base de chlorhydrate et de chlorure de calcium

Formulations

- Gélules ou comprimés dosés à 100 mg de chlorhydrate de doxycycline.

Pharmacocinétique

La doxycycline est rapidement et presque totalement absorbée dans les voies digestives et son absorption n'est pas sensiblement modifiée par la présence d'aliments. Le pic de concentration plasmatique est atteint 2 h après l'administration. Elle est liée à hauteur de 80 à 95% aux protéines plasmatiques et sa demi-vie est de 10 à 24 h (78). Elle se distribue largement dans les tissus et les liquides de l'organisme. Chez les malades dont la fonction rénale est normale, elle est excrétée à 40 % dans les urines, et davantage encore si celles-ci sont alcalinisées. Elle peut s'accumuler en cas d'insuffisance rénale. De toute manière, la majeure partie de la dose est excrétée dans les matières fécales.

Toxicité

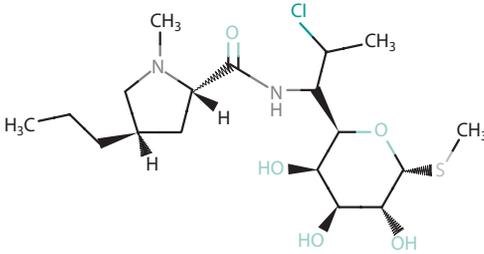
Similaire à celle de la tétracycline. Il y a toutefois moins d'effets gastro-intestinaux qu'avec la tétracycline, même si l'ulcération œsophagienne pose encore problème si les gélules ou les comprimés sont pris avec un volume d'eau insuffisant. Elle s'accumule moins que la tétracycline chez les insuffisants rénaux. La doxycycline est à proscrire chez la femme enceinte ou allaitante et chez l'enfant de moins de 8 ans.

Interactions médicamenteuses

La doxycycline fixe moins facilement le calcium que les autres tétracyclines, de sorte qu'elle peut être prise en même temps que des aliments ou du lait. Toutefois, les anti-acides et le fer peuvent quand même perturber son absorption. Sa métabolisation peut être accélérée par des inducteurs des transaminases hépatiques, comme la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et la rifampicine ainsi qu'en cas d'alcoolisme chronique.

A3.14 Clindamycine

Masse moléculaire : 425.0



Dérivé chloré de la lincomycine, la clindamycine est un antibiotique qui appartient au groupe des lincosamides. Elle est très soluble dans l'eau. Elle inhibe les premiers stades de la synthèse des protéines par un mécanisme similaire à celui des macrolides. Elle peut se prendre par voie orale sous la forme de gélules de chlorhydrate ou encore sous forme de préparations liquides de chlorhydrate/palmitate.

La clindamycine s'administre par voie parentérale sous forme de phosphate, en injection intraveineuse ou intramusculaire. On l'utilise pour le traitement des infections bactériennes à germes anaérobies et Gram-positifs, de la babésiose, de la toxoplasmose et de la pneumopathie à *Pneumocystis carinii*.

Formulations

- Gélules dosées à 75 mg, 150 mg ou 300 mg de clindamycine base sous forme de chlorhydrate.

Pharmacocinétique

Après administration par voie orale, la dose est absorbée dans la proportion d'environ 90%. La prise d'aliments ne gêne pas l'absorption mais peut la retarder. Le phosphate et le palmitate/chlorhydrate de clindamycine sont rapidement hydrolysés en libérant le médicament. Le pic de concentration peut être atteint en 1 h chez l'enfant et en 3 h chez l'adulte. La clindamycine se distribue largement dans l'organisme mais ne passe pas dans le liquide céphalo-rachidien. Elle traverse la barrière placentaire et se retrouve aussi dans le lait maternel. Elle est liée à hauteur de 90% aux protéines plasmatiques et s'accumule dans les leucocytes, les macrophages et la bile. Sa demi-vie est de 2 à 3 h mais peut-être plus longue chez le nouveau-né et les insuffisants rénaux. La clindamycine est métabolisée en métabolites actifs (N-déméthyl- et sulfoxyde) et inactifs. La dose initiale est excrétée à hauteur d'environ 10% dans l'urine sous forme de médicament ou de métabolites actifs et à hauteur d'environ 4% dans les matières fécales. Le reste est excrété sous forme de métabolites inactifs. L'excrétion est très lente et dure des jours. La dialyse ne permet pas d'éliminer efficacement la clindamycine de l'organisme.

Toxicité

Des diarrhées se produisent chez 2 à 20% des malades. Chez certains d'entre eux, une colite pseudomembraneuse peut apparaître pendant ou après le traitement et avoir une

issue fatale. Parmi les autres effets gastro-intestinaux signalés on peut citer des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et un goût désagréable dans la bouche. Près de 10 % des malades présentent une réaction d'hypersensibilité qui peut prendre la forme d'une éruption cutanée, d'une urticaire ou d'un choc anaphylactique. Autres effets indésirables: leucopénie, agranulocytose, éosinophilie, thrombocytopénie, érythème polymorphe, polyarthrite, ictère et lésions hépatiques. Certaines formulations destinées à la voie parentérale contiennent de l'alcool benzylique qui peut provoquer un syndrome de halètement mortel chez le nouveau-né.

Interactions médicamenteuses

La clindamycine peut renforcer les effets des médicaments qui agissent par blocage neuro-musculaire et comporte un danger potentiel de dépression respiratoire. Il peut également y avoir des effets additifs de dépression respiratoire avec les opioïdes. La clindamycine peut antagoniser l'activité des parasymphaticomimétiques.

A3.15 Pharmacologie des antipaludéens dans des groupes spéciaux et pour des pathologies particulières

A3.15.1 Innocuité et tolérabilité des antipaludéens chez le nourrisson

Les nourrissons de moins de 12 mois représentent une proportion importante des malades dans les pays d'endémie palustre. Pourtant, peu d'études sont spécifiquement consacrées à cette tranche d'âge, pour une part du fait de dilemmes d'ordre éthique et également en raison des difficultés techniques soulevées par l'échantillonnage. Un très jeune enfant ne peut relater lui-même les effets indésirables, de sorte que leur mise en évidence dépend des parents et des observations faites par les professionnels de santé. Par ailleurs, dans les essais cliniques préalables à la mise sur le marché des nouveaux médicaments, d'importantes sous-populations et notamment les nourrissons, ne sont pas représentées (79), alors qu'il existe des différences potentiellement importantes sur le plan pharmacologique entre les nourrissons et les enfants plus âgés ou les adultes (80).

Absorption des médicaments

À la naissance, le pH gastrique est généralement compris entre 6 et 8 et il tombe à 2 en l'espace de quelques heures puis remonte à nouveau jusqu'à ce qu'une achlorhydrie presque totale se produise pendant plusieurs jours. À mesure que la muqueuse gastrique se développe, l'acidité augmente jusqu'à 3 ans, âge auquel la valeur atteinte correspond à celle de l'adulte. La durée de la vidange gastrique est plus longue (jusqu'à 8 h) chez le nouveau-né et n'atteint une valeur proche de celle de l'âge adulte qu'après 6 mois. Les injections intramusculaires peuvent également poser des problèmes chez le jeune enfant. Un nourrisson qui souffre d'un accès

palustre aigu ou grave peut se trouver dans un état de ralentissement extrême des fonctions vitales avec réduction de la circulation viscérale, musculaire et cutanée. Il peut en résulter une absorption lente, irrégulière ou incomplète du médicament avec pour conséquence un retard dans l'obtention de la concentration thérapeutique à un moment où il est capital que le médicament soit délivré rapidement et en quantité suffisante.

Distribution

Comme les compartiments hydriques total et extracellulaire sont relativement importants chez le nourrisson, le volume apparent de distribution est également plus grand. Les lipides totaux augmentent régulièrement après la naissance pendant les 9 premiers mois, puis diminuent ensuite jusqu'à l'adolescence. La masse du foie par rapport au poids corporel est plus élevée chez le nourrisson que chez l'adulte et le foie est en croissance rapide au cours de deux premières années. Le cerveau du jeune enfant occupe un volume important, disproportionné par rapport au reste du corps; par ailleurs, la barrière hémato-encéphalique est relativement immature, ce qui contribue encore à accroître le volume de distribution. Enfin, la distribution du médicament est également modifiée par une moindre fixation aux protéines du nourrisson, chez qui il y a davantage de médicament à l'état libre et donc une élimination accrue. Cette moindre fixation aux protéines peut également comporter un plus grand risque de toxicité.

Métabolisme des médicaments

Le système des oxydases à fonction mixte du cytochrome P450 est le système de biotransformation le plus important, qui comporte de nombreuses enzymes et iso-enzymes. Ces systèmes enzymatiques sont généralement immatures à la naissance. Dans ces conditions, l'élimination de la plupart des médicaments métabolisés est relativement lente au cours des 2 à 3 premiers mois. Entre 2 et 6 mois, l'élimination est plus rapide que chez l'adulte et elle l'est encore davantage entre 6 mois et 2 ans pour la plupart des médicaments (chez le nourrisson de 6 mois à 2 ans, la demi-vie d'élimination est égale à 0,6 fois celle de l'adulte).

Élimination rénale

La vitesse de filtration glomérulaire rapportée à l'aire corporelle n'atteint que vers 6 mois celle de l'adulte. Ainsi, pour des médicaments éliminés par la voie rénale, la demi-vie d'élimination chez le très jeune nourrisson peut être 2 à 3 fois plus longue que chez l'adulte. Après 2 mois, la demi-vie est plus courte (0,35–0,5 fois la valeur observée chez l'adulte) jusqu'à environ 2 ans.

A3.15.2 Malnutrition et antipaludéens

Paludisme et malnutrition coexistent souvent. Il y a entre le paludisme et la malnutrition une relation complexe qui a fait débat pendant de nombreuses années (81). Comme une proportion importante des enfants malnutris vivent dans des pays d'endémie palustre (82), il importe de comprendre comment le devenir d'un antipaludéen peut être modifié chez un

sujet gravement malnutri. La présente section donne des indications sur les modifications physiologiques qui se produisent chez le malade malnutri et analyse les influences que ces modifications peuvent exercer sur les propriétés pharmacocinétiques des antipaludéens en s'appuyant sur les quelques études dont on dispose au sujet du devenir de ces médicaments en cas de malnutrition.

Note: si l'on examine la littérature, on constate que nombre d'études ont été effectuées dans des populations et dans des contextes où l'on pouvait s'attendre à un certain degré de malnutrition. Mais il est rare que l'on ait fait état de cela en tant que facteur de confusion possible quant à l'efficacité du médicament, même si de temps à autre on a observé que des malades manifestement malnutris ne semblaient pas répondre au traitement comme les autres (83). Un certain nombre d'études en cours visent à examiner plus particulièrement les conclusions du traitement dans ce groupe de malades.

Définitions

Il y a plusieurs manières de classer la malnutrition. Les premières études utilisent la classification de Wellcome dans laquelle le poids corporel est donné en pourcentage du poids standard (50^e percentile de la valeur de Harvard) : insuffisance pondérale entre 80 et 60% ; marasme à 60% ; kwashiorkor entre 80 et 60% + œdème ; kwashiorkor marasmique à 60% + œdème. D'autres études font référence à un poids trop faible pour la taille (émaciation) ; ou à une taille trop petite pour l'âge (retard de croissance) et utilisent des indicateurs et des normes anthropométriques. La malnutrition protéino-énergétique est définie comme une série d'états pathologiques résultant du manque simultané, dans des proportions variables, d'apport protéique et calorique suffisant, qui survient la plupart du temps chez des nourrissons et de jeunes enfants et qui est communément associé à des maladies infectieuses (84).

Pharmacocinétique

• Absorption

L'anorexie, les diarrhées et les vomissements sont fréquents. L'anorexie va affecter l'absorption des médicaments qui nécessitent la prise concomitante d'aliments gras, et la biodisponibilité orale va être réduite chez les malades qui vomissent ou chez qui la durée du transit est courte. L'atrophie de la muqueuse intestinale, qui s'observe en cas de malnutrition protéino-calorique sévère, va également gêner l'absorption.

Chez les enfants qui présentent un œdème des membres inférieurs, on peut s'attendre à une altération de l'absorption après injection intramusculaire. Chez les malades souffrant de malnutrition protéino-calorique, l'irrigation périphérique est souvent mauvaise par suite d'une insuffisance circulatoire liée à la bradycardie, à l'hypotension et à la réduction du débit cardiaque. Dans ces conditions, on peut s'attendre à ce qu'après administration intramusculaire et éventuellement intrarectale, l'absorption soit plus lente que chez les sujets qui ne présentent pas ce type de malnutrition. La diminution de la masse musculaire peut rendre difficile la pratique d'injections intramusculaires répétées.

- *Distribution*

La teneur en eau totale de l'organisme augmente proportionnellement au degré de malnutrition, principalement du fait de l'expansion du volume de liquide extracellulaire (très visible chez les malades œdémateux). On peut donc s'attendre à ce que le volume de distribution de certains médicaments soit plus important et leur concentration plasmatique plus faible. L'albumine est la protéine plasmatique la plus importante en ce qui concerne la fixation de nombreux médicaments, mais dans la malnutrition protéino-énergétique, la diminution de sa synthèse qui accompagne la carence alimentaire entraîne une hypoalbuminémie. Avec des médicaments qui se fixent en proportions importantes à l'albumine, cela devrait théoriquement conduire à une augmentation de ces substances à l'état libre, d'où à la fois une élimination plus importante - du fait d'une quantité plus importante de médicament à métaboliser - et un risque accru de toxicité. Il y a d'autres protéines plasmatiques moins gravement touchées par la réduction de la synthèse, et si elles sont capables de fixer une partie du médicament présent à l'état libre, l'augmentation de la fraction libre ne sera pas aussi importante qu'on pourrait le craindre.

- *Métabolisme*

Il y a infiltration graisseuse, mais l'ictère est rare, sauf en cas de septicémie. L'exploration de la fonction hépatique peut donner des résultats anormaux et il y a réduction des enzymes du cycle de l'urée. Les enfants qui présentaient un kwashiorkor ont excrété une fraction de chloroquine inchangée plus importante avant le traitement que pendant la phase de récupération (85). On peut en déduire qu'il y a probablement eu une insuffisance fonctionnelle hépatique pendant la phase aiguë du kwashiorkor. L'expérimentation animale montre que certains systèmes enzymatiques, comme celui du cytochrome P450, ont une activité réduite en cas de malnutrition importante.

- *Élimination*

Comme le débit cardiaque est réduit, les reins reçoivent un flux sanguin qui est inférieur aux 25 % habituels. On a montré que le débit de filtration glomérulaire, la circulation rénale et la fonction tubulaire étaient tous trois insuffisants et aggravés par une déshydratation concomitante. Dans ces conditions, on peut donc s'attendre à ce que les médicaments excrétés par la voie rénale présentent une concentration plasmatique élevée. Une excrétion anormale des médicaments dans la bile a également été décrite dans des cas de malnutrition protéino-énergétique sévère.

Antipaludéens et malnutrition protéino-énergétique

- *Chloroquine*

On possède peu de données sur la pharmacocinétique de la chloroquine chez les sujets malnutris. Chez des enfants atteints de kwashiorkor, le rapport excrétion de la chloroquine / excrétion des métabolites était plus élevé avant récupération nutritionnelle (85). Le métabolisme

hépatique de la chloroquine a été vraisemblablement perturbé par la malnutrition protéino-énergétique. Une étude pharmacocinétique de la chloroquine effectuée sur cinq enfants souffrant de kwashiorkor (mais non impaludés) a montré que le pic de concentration plasmatique était sensiblement égal au tiers de la valeur observée chez des témoins en bonne santé (en moyenne $40 + 30$ ng/ml contre $134 + 99$ ng/ml), mais que la durée nécessaire à l'obtention de ce pic et la demi-vie d'élimination n'étaient pas très différentes, ce qui indique qu'il y avait réduction de l'absorption. On a également constaté une métabolisation réduite de la chloroquine en déséthylchloroquine, son métabolite, ce qui traduit une certaine altération du métabolisme. Cela étant, l'étude n'a pris en compte ni la fixation aux protéines plasmatiques, ni la distribution du médicament dans l'organisme. Aucune modification de la posologie n'est recommandée pour l'instant chez les malades présentant une malnutrition protéino-énergétique (86).

- *Quinine*

Trois études portant sur la pharmacocinétique de la quinine chez des malades malnutris ont été publiées. La première, effectuée au Nigéria, consistait à comparer la pharmacocinétique d'une dose orale de 10 mg de quinine par kg de poids corporel chez six enfants souffrant de kwashiorkor et chez des témoins en bonne santé fréquentant un dispensaire qui assurait le suivi des accès palustres (87). Les enfants étaient âgés de 1 à 3 ans. Les valeurs du taux de fixation aux protéines plasmatiques totales et à l'albumine plasmatique étaient respectivement égales à 74% et 67% de celles observées chez les enfants témoins. L'absorption de la quinine s'est révélée plus lente dans le groupe kwashiorkor que dans le groupe témoin (durée moyenne d'obtention du pic de concentration (t_{max}) égale à $2,5 \pm 0,3$ h contre $1,5 \pm 0,6$ h); le pic de concentration plasmatique (C_{max}) était également plus faible ($1,7 \pm 0,5$ μ mol/l contre $2,4 \pm 0,3$ μ mol/l). La vitesse d'élimination de la quinine dans le groupe kwashiorkor était inférieure à un tiers de sa valeur dans le groupe des malades bien nourris ($31,5 \pm 8,5$ mg/min contre $108,5 \pm 34,8$ mg/min) et la demi-vie d'élimination était également plus longue ($15,0 \pm 4,4$ h contre $8,0 \pm 1,3$ h). Les auteurs de cette étude en ont conclu que c'est à l'association d'une malabsorption, d'une réduction du taux de fixation aux protéines plasmatiques et d'une diminution du métabolisme hépatique que l'on peut attribuer les différences observées. Aucune modification de la posologie n'a été proposée.

La deuxième étude, menée au Gabon, se proposait de comparer huit enfants atteints de malnutrition générale sans kwashiorkor (définie par un rapport périmètre du bras gauche à mi-hauteur/ périmètre crânien inférieur à 0,279) à sept autres enfants dont l'état nutritionnel était normal (88). Les enfants étaient âgés de 9 à 60 mois. Le paludisme n'a été confirmé ultérieurement que chez seulement deux d'entre eux, même si tous étaient fébriles au départ. La concentration moyenne d'albumine sérique dans les deux groupes était respectivement égale à 28,7 et 31,0 g/l. Chaque enfant a reçu une dose de charge de 16 mg de quinine base par kg de poids corporel (25 mg de chlorhydrate de quinine-résorcine par kg; Quinimax) en injection intramusculaire profonde, suivie d'une dose de 8 mg/kg au bout de 12 h. La t_{max} a été nettement plus courte chez les enfants malnutris ($1,1 \pm 0,4$ h contre $2,2 \pm 1,2$ h). Aucune

différence n'a été relevée concernant la C_{\max} , le volume de distribution ou la fixation aux protéines. L'élimination a été sensiblement plus rapide chez les enfants malnutris ($4,4 \pm 3,6$ ml/min/kg contre $2,3 \pm 1,4$ ml/min/kg) et la demi-vie plus courte ($6,3 \pm 1,8$ h contre $10,1 \pm 3,4$ h). La concentration au bout de 12 h était plus faible chez les enfants malnutris ($3,3 \pm 1,6$ mg/ml contre $5,3 \pm 1,6$ mg/ml). On a noté une corrélation significative entre la demi-vie d'élimination et le rapport périmètre du bras gauche à mi-hauteur:périmètre crânien. Le rapport des aires sous les courbes correspondant respectivement à l'hydroxyquinine, principal métabolite de la quinine, et à la quinine elle-même était sensiblement plus élevé chez les enfants malnutris et en corrélation significative avec le rapport périmètre du bras à mi-hauteur:périmètre crânien, signe d'une métabolisation accrue de la quinine chez les malades malnutris. Les auteurs de l'étude proposent donc de réduire à 8 h l'intervalle entre les doses de manière à obtenir une concentration plasmatique similaire à celle que l'on observe chez les enfants dont l'état nutritionnel est normal.

Dans la troisième étude, qui s'est déroulée au Niger, on a réparti 40 enfants en quatre groupes: enfants nourris normalement et atteints ou non de neuropaludisme et enfants malnutris (plus de 2 écarts-types au-dessous de la médiane pour au moins deux des paramètres suivants : poids pour la taille, poids pour l'âge et taille pour l'âge) atteints ou non de neuropaludisme (89). L'âge des enfants se situait dans la fourchette 24–72 mois. Les sujets présentant un kwashiorkor ont été exclus de l'étude. Tous les malades ont reçu de 4,7 mg de quinine base par kg de poids corporel (soit 8 mg/kg de Quinimax) en perfusion intraveineuse sur 4 h. La perfusion a été renouvelée toutes les 8 h chez les enfants atteints de neuropaludisme. C'est chez les enfants malnutris qu'on a observé la C_{\max} la plus élevée – cette dernière étant plus élevée chez ceux qui n'étaient pas impaludés que chez ceux qui l'étaient ($8,5 \pm 4,7$ mg/l contre $7,7 \pm 2,0$ mg/l) – alors qu'elle était la plus basse chez les enfants des groupes témoins indemnes ou atteints de neuropaludisme ($3,0 \pm 2,1$ mg/l contre $6,6 \pm 3,0$ mg/l). Aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes malnutris et les témoins impaludés en ce qui concerne l'aire sous la courbe pour 0-8 h et la demi-vie d'élimination, mais dans tous les cas ces valeurs étaient plus élevées que chez les témoins indemnes de paludisme. Par contre, l'élimination plasmatique et le volume de distribution de la quinine étaient plus faibles dans ces trois groupes que chez les témoins non impaludés. La concentration plasmatique d'alpha-1-glycoprotéine et la fraction liée aux protéines étaient augmentées dans les trois groupes. L'élimination des parasites a été plus lente chez les enfants malnutris mais sans que la différence soit significative. Les auteurs de l'étude ont conclu qu'une malnutrition générale sévère et un neuropaludisme ont un effet similaire sur la pharmacocinétique de la quinine chez l'enfant et que l'altération du devenir de la quinine due au neuropaludisme n'est pas potentialisée. Ils recommandent de ne pas modifier les schémas posologiques actuels chez les enfants malnutris.

- *Sulfadoxine-pyriméthamine*

Il n'existe pas d'étude sur la pharmacocinétique de la sulfadoxine-pyriméthamine chez les sujets malnutris. Toutefois, des données observationnelles obtenues chez des enfants rwandais

réfugiés montrent que chez les enfants malnutris (malnutrition définie par un poids pour la taille inférieur à 80% de la médiane de référence, avec ou sans œdème) on a davantage de chances d'aller au devant d'un échec thérapeutique que chez les enfants normalement nourris (86 % contre 58 %) (83). On peut peut-être également considérer qu'une numération parasitaire et une immunité de l'hôte plus élevées au départ ainsi que des différences d'ordre pharmacocinétique sont pour quelque chose dans ce résultat.

• *Tétracycline*

Un certain nombre d'études de petit format ont été effectuées en Inde au sujet de la pharmacocinétique de la tétracycline chez des adultes malnutris. L'une d'elles a consisté à comparer la pharmacocinétique de la tétracycline administrée par voie orale et intraveineuse à des adultes de sexe masculin malnutris ou normaux (90). Comparativement aux sujets du groupe témoin, on a observé chez les adultes malnutris un taux moins élevé de fixation aux protéines, une demi-vie d'élimination plus courte et une diminution du volume de distribution. Pour maintenir la concentration de tétracycline au-dessus de la concentration inhibitrice minimale, les auteurs proposent de réduire l'intervalle entre les doses. Les auteurs d'une autre étude sont parvenus à la même conclusion après avoir constaté une distribution et une élimination plus rapides de la tétracycline dans le groupe des patients malnutris (91). Dans une étude distincte de la précédente, ces mêmes auteurs ont comparé chez des patients présentant divers types de malnutrition, l'absorption de la tétracycline selon qu'elle était administrée par voie orale ou par voie intraveineuse. Il ont constaté que l'absorption par voie orale était plus lente chez les sujets atteints de malnutrition protéino-énergétique ou de pellagre que chez ceux qui étaient anémiés, présentaient une carence en vitamines du groupe B ou étaient des témoins en bonne santé. Dans une troisième étude, on a constaté que chez des malades présentant un œdème nutritionnel, la C_{max} et l'aire sous la courbe étaient augmentées et l'élimination ainsi que le volume de distribution réduits par rapport aux témoins en bonne santé (c'est-à-dire qu'il y avait quelques différences par rapport aux sujets malnutris sans œdème) (92).

• *Doxycycline*

Il n'existe qu'une seule et unique étude portant sur la pharmacocinétique de la doxycycline administrée par voie orale à des malades adultes en Inde (93). Elle montre que l'aire sous la courbe, la demi-vie d'élimination et le taux de fixation aux protéines plasmatiques sont réduits alors que l'élimination est augmentée dans le groupe malnutri. La clairance rénale s'est révélée identique chez les témoins et les sujets malnutris. Selon les auteurs de cette étude, l'augmentation de la clairance totale de la doxycycline pourrait être due à une métabolisation accrue chez les patients malnutris. A l'état stationnaire, la C_{min} était plus faible chez les sujets en bonne santé tout en restant dans les limites thérapeutiques. Au vu de ces résultats, il ne semble pas nécessaire de modifier les posologies recommandées.

- *Autres antipaludéens*

Il n'existe pas d'étude portant sur la pharmacocinétique de la clindamycine, de l'amodiaquine, des dérivés de l'artémisinine (dihydroartémisinine), de l'artéméther-luméfántrine, de la méfloquine ou de la primaquine chez des sujets malnutris.

Conclusion

La pharmacocinétique des antipaludéens peut ne pas être la même chez les sujets malnutris que chez ceux qui sont bien nourris et ce, pour de nombreuses raisons. Toutefois, à l'exception peut-être de la quinine, les données dont on dispose ne sont pas suffisantes pour justifier la modification de telle ou telle posologie.

A3.16 Bibliographie

1. Krugliak M, Ginsburg H. Studies on the antimalarial mode of action of quinoline-containing drugs: time-dependence and irreversibility of drug action, and interactions with compounds that alter the function of the parasite's food vacuole. *Life Sciences*, 1991, 49:1213–1219.
2. Bray PG et al. Access to hematin: the basis of chloroquine resistance. *Molecular Pharmacology*, 1998, 54:170–179.
3. Gustafsson LL et al. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1983, 15:471–479.
4. Walker O et al. Plasma chloroquine and desethylchloroquine concentrations in children during and after chloroquine treatment for malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1983;16:701–705.
5. White NJ et al. Chloroquine treatment of severe malaria in children. Pharmacokinetics, toxicity, and new dosage recommendations. *New England Journal of Medicine*, 1988, 319:1493–1500.
6. Mnyika KS, Kihamia CM. Chloroquine-induced pruritus: its impact on chloroquine utilization in malaria control in Dar es Salaam. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1991, 94:27–31.
7. Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Safety*, 2004, 27:25–61.
8. Riou B et al. Treatment of severe chloroquine poisoning. *New England Journal of Medicine*, 1988, 318:1–6.
9. Clemessy JL et al. Treatment of acute chloroquine poisoning: a 5-year experience. *Critical Care Medicine*, 1996, 24:1189–1195.
10. Winstanley PA et al. The disposition of amodiaquine in Zambians and Nigerians with malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1990, 29:695–701.

11. Hatton CS et al. Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. *Lancet*, 1986, 1:411–414.
12. Miller KD et al. Severe cutaneous reactions among American travelers using pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar) for malaria prophylaxis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1986, 35:451–458.
13. Bjorkman A, Phillips-Howard PA. Adverse reactions to sulfa drugs: implications for malaria chemotherapy. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1991, 69:297–304.
14. Winstanley PA et al. The disposition of oral and intramuscular pyrimethamine/sulphadoxine in Kenyan children with high parasitaemia but clinically non-severe falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1992, 33:143–148.
15. Price R et al. Pharmacokinetics of mefloquine combined with artesunate in children with acute falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1999, 43:341–346.
16. Krishna S, White NJ. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*, 1996, 30:263–299
17. Simpson JA et al. Population pharmacokinetics of mefloquine in patients with acute falciparum malaria. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1999, 66:472–484.
18. Slutsker LM et al. Mefloquine therapy for Plasmodium falciparum malaria in children under 5 years of age in Malawi: in vivo/in vitro efficacy and correlation of drug concentration with parasitological outcome. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1990, 68:53–59.
19. Karbwang J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mefloquine in Thai patients with acute falciparum malaria. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1991, 69:207–212.
20. Nosten F et al. Mefloquine pharmacokinetics and resistance in children with acute falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1991, 31:556–559.
21. Svensson US et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of artemisinin and mefloquine enantiomers in patients with falciparum malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2002, 58:339–351.
22. Gimenez F et al. Stereoselective pharmacokinetics of mefloquine in healthy Caucasians after multiple doses. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1994, 83:824–827.
23. Bourahla A et al. Stereoselective pharmacokinetics of mefloquine in young children. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1996, 50:241–244.
24. Bem JL, Kerr L, Stuerchler D. Mefloquine prophylaxis: an overview of spontaneous reports of severe psychiatric reactions and convulsions. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, 95:167–179.
25. ter Kuile FO et al. Mefloquine treatment of acute falciparum malaria: a prospective study of non-serious adverse effects in 3673 patients. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1995, 73:631–642.
26. Phillips-Howard PA, ter Kuile FO. CNS adverse events associated with antimalarial agents. *Fact or fiction? Drug Safety*, 1995, 12:370–383.
27. Mai NTH et al. Post-malaria neurological syndrome. *Lancet*, 1996, 348:917–921.
28. Supanaranond W et al. Lack of a significant adverse cardiovascular effect of combined quinine and mefloquine therapy for uncomplicated malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:694–696.

29. Eckstein-Ludwig U et al. Artemisinins target the SERCA of *Plasmodium falciparum*. *Nature*, 2003, 424:957–961.
30. Navaratnam V et al. Pharmacokinetics of artemisinin-type compounds. *Clinical Pharmacokinetics*, 2000, 39:255–270.
31. Ashton M, Nguyen DS, Nguyen VH, et al. Artemisinin kinetics and dynamics during oral and rectal treatment of uncomplicated malaria. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1998, 63:482–493.
32. Ribeiro IR, Olliaro P. Safety of artemisinin and its derivatives. A review of published and unpublished clinical trials. *Médecine tropicale (Mars)*, 1998, 58(3 Suppl.):50–53.
33. Price R et al. Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 60:547–555.
34. Leonardi E et al. Severe allergic reactions to oral artesunate: a report of two cases. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 95:182–183.
35. Van Vugt M et al. A case-control auditory evaluation of patients treated with artemisinin derivatives for multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 62:65–69.
36. Kissinger E et al. Clinical and neurophysiological study of the effects of multiple doses of artemisinin on brain-stem function in Vietnamese patients. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 63:48–55.
37. Hien TT et al. Neuropathological assessment of artemether-treated severe malaria. *Lancet*, 2003, 362:295–296.
- 37a. *Assessment of the safety of artemisinin compounds in pregnancy*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (document WHO/CDS/MAL/2003.1094)
38. Ezzet F, Mull R, Karbwang J. Population pharmacokinetics and therapeutic response of CGP 56697 (artemether + benflumetol) in malaria patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 46:553–561.
39. Murphy SA et al. The disposition of intramuscular artemether in children with cerebral malaria; a preliminary study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:331–334.
40. Hien TT et al. Comparative pharmacokinetics of intramuscular artesunate and artemether in patients with severe falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48:4234–4239.
41. Mithwani S et al. Population pharmacokinetics of artemether and dihydroartemisinin following single intramuscular dosing of artemether in African children with severe falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 57:146–152.
42. Brewer TG et al. Neurotoxicity in animals due to arteether and artemether. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1994, 88 (Suppl. 1):S33–36.
43. Bethell DB et al. Pharmacokinetics of oral artesunate in children with moderately severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:195–198.
44. Batty KT et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intravenous vs oral artesunate in uncomplicated falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 45:123–129.

45. Newton PN et al. Antimalarial bioavailability and disposition of artesunate in acute falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2000, 44:972–997.
46. Krishna S et al. Bioavailability and preliminary clinical efficacy of intrarectal artesunate in Ghanaian children with moderate malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45:509–516.
47. Ilett KF et al. The pharmacokinetic properties of intramuscular artesunate and rectal dihydroartemisinin in uncomplicated falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2002, 53:23–30.
48. Newton PN et al. Comparison of oral artesunate and dihydroartemisinin antimalarial bioavailabilities in acute falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46:1125–1127.
49. White NJ, van Vugt M, Ezzet F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. *Clinical Pharmacokinetics*, 1999, 37:105–125.
50. van Vugt M et al. No evidence of cardiotoxicity during antimalarial treatment with artemether-lumefantrine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 61:964–967.
51. Mihaly GW et al. Pharmacokinetics of primaquine in man: identification of the carboxylic acid derivative as a major plasma metabolite. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1984, 17:441–446.
52. Chan TK, Todd D, Tso SC. Drug-induced haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *British Medical Journal*, 1976, 2:1227–1229.
53. McGready R et al. The pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in pregnant women with acute falciparum malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, 59:545–552.
54. Sabchareon A et al. Efficacy and pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in children with multidrug-resistant Plasmodium falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 92:201–206.
55. Helsby NA et al. The pharmacokinetics and activation of proguanil in man: consequences of variability in drug metabolism. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1990, 30:593–598.
56. Kaneko A et al. Proguanil disposition and toxicity in malaria patients from Vanuatu with high frequencies of CYP2C19 mutations. *Pharmacogenetics*, 1999, 9:317–326.
57. Wattanagoon Y et al. Single dose pharmacokinetics of proguanil and its metabolites in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1987, 24:775–780.
58. Hussein Z et al. Population pharmacokinetics of proguanil in patients with acute P. falciparum malaria after combined therapy with atovaquone. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1996, 42:589–597.
59. Wangboonskul J et al. Single dose pharmacokinetics of proguanil and its metabolites in pregnancy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1993, 44:247–251.
60. McGready R et al. Pregnancy and use of oral contraceptives reduces the biotransformation of proguanil to cycloguanil. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, 59:553–557.
61. Veenendaal JR, Edstein MD, Rieckmann KH. Pharmacokinetics of chlorproguanil in man after a single oral dose of Lapudrine. *Chemotherapy*, 1988, 34:275–283.

62. White NJ et al. Quinine pharmacokinetics and toxicity in cerebral and uncomplicated falciparum malaria. *American Journal of Medicine*, 1982, 73:564–572.
63. van Hensbroek MB et al. Quinine pharmacokinetics in young children with severe malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 54:237–242.
64. Supanaranond W et al. Disposition of oral quinine in acute falciparum malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1991, 40:49–52.
65. Waller D et al. The pharmacokinetic properties of intramuscular quinine in Gambian children with severe falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1990, 84:488–491.
66. White NJ. Optimal regimens of parenteral quinine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:462–464.
67. Silamut K et al. Binding of quinine to plasma proteins in falciparum malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1985, 34:681–686.
68. Silamut K et al. Alpha 1-acid glycoprotein (orosomucoid) and plasma protein binding of quinine in falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1991, 32:311–315.
69. Mansor SM et al. Effect of Plasmodium falciparum malaria infection on the plasma concentration of alpha 1-acid glycoprotein and the binding of quinine in Malawian children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1991, 32:317–321.
70. Phillips RE et al. Quinine pharmacokinetics and toxicity in pregnant and lactating women with falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1986, 21:677–683.
71. Hall AP et al. Human plasma and urine quinine levels following tablets, capsules, and intravenous infusion. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1973, 14:580–585.
72. Pukrittayakamee S et al. A study of the factors affecting the metabolic clearance of quinine in malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1997, 52:487–493.
73. Newton PN et al. Pharmacokinetics of quinine and 3-hydroxyquinine in severe falciparum malaria with acute renal failure. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 93:69–72.
74. Bruce-Chwatt LJ. Quinine and the mystery of blackwater fever. *Acta Leidensia*, 1987, 55:181–196.
75. White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA. Quinine and quinidine: a comparison of EKG effects during the treatment of malaria. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1983, 5:173–175.
76. Boland ME, Roper SM, Henry JA. Complications of quinine poisoning. *Lancet*, 1985, 1:384–385.
77. Pukrittayakamee S, et al. Adverse effect of rifampicin on quinine efficacy in uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, 47:1509–1513.
78. Newton PN et al. The Pharmacokinetics of oral doxycycline during combination treatment of severe falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, 49:1622–1625.
79. Atuah KN, Hughes D, Pirmohamed M. Clinical pharmacology: special safety considerations in drug development and pharmacovigilance. *Drug Safety*, 2004, 27:535–554.
80. Ginsberg G et al. Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. *Pediatrics*, 2004, 113(4 Suppl.):973–983.

81. Shankar AH. Nutritional modulation of malaria morbidity and mortality. *Journal of Infectious Diseases*, 2000, 182(Suppl. 1):S37–S53.
82. de Onis M et al. The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition: an overview from the WHO Global Database on Child Growth. *Bulletin of the World Health Organization*, 1993, 71:703–712.
83. Wolday D et al. Sensitivity of *Plasmodium falciparum* in vivo to chloroquine and pyrimethamine-sulfadoxine in Rwandan patients in a refugee camp in Zaire. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:654–656.
84. Wellcome Trust Working Party. Classification of infantile malnutrition. *Lancet*, 1970, 2:302–303.
85. Wharton BA, McChesney EW. Chloroquine metabolism in kwashiorkor. *Journal of Tropical Pediatrics*, 1970, 16:130–132.
86. Walker O et al. Single dose disposition of chloroquine in kwashiorkor and normal children – evidence for decreased absorption in kwashiorkor. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1987, 23:467–472.
87. Salako LA, Sowunmi A, Akinbami FO. Pharmacokinetics of quinine in African children suffering from kwashiorkor. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1989, 28:197–201.
88. Treluyer JM et al. Metabolism of quinine in children with global malnutrition. *Pediatric Research*, 1996, 40:558–563.
89. Pussard E et al. Quinine disposition in globally malnourished children with cerebral malaria. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1999, 65:500–510.
90. Shastri RA, Krishnaswamy K. Undernutrition and tetracycline half life. *Clinica Chimica Acta*, 1976 66:157–164.
91. Raghuram TC, Krishnaswamy K. Tetracycline kinetics in undernourished subjects. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology*, 1981, 19:409–413.
92. Raghuram TC, Krishnaswamy K. Tetracycline absorption in malnutrition. *Drug-Nutrition Interactions*, 1981, 1:23–29.
93. Raghuram TC, Krishnaswamy K. Pharmacokinetics and plasma steady state levels of doxycycline in undernutrition. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1982, 14:785–789.

ANNEXE 4

ANTIPALUDÉENS ET TRANSMISSION DU PALUDISME

A4.1 Principes de transmission du paludisme

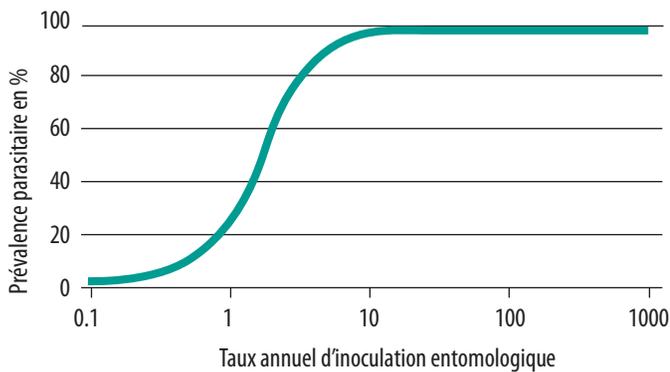
Le paludisme se propage parmi la population par l'intermédiaire d'un moustique appartenant au genre *Anopheles*. La femelle du moustique est infestée par les gamétocytes, qui sont les stades sexués de l'hématozoaire, lorsqu'elle pique un sujet impaludé pour prendre un repas de sang. Les gamétocytes poursuivent leur développement chez l'insecte pendant 6 à 12 jours, après quoi, s'étant transformés en sporozoïtes, les plasmodies sont capables d'infester l'être humain à l'occasion de la piqûre d'un moustique porteur de l'hématozoaire.

On entend par intensité de la transmission dans une région donnée, le rythme auquel les moustiques inoculent les plasmodies aux membres de la population. Elle s'exprime par le taux annuel d'inoculation entomologique (TIE), qui est égal au nombre de piqûres infestantes reçues en une année par un individu habitant dans la région. Ce taux détermine en grande partie l'épidémiologie du paludisme et les caractéristiques cliniques de la maladie en ce lieu. A l'extrémité supérieure du spectre de transmission du paludisme, on trouve quelques régions de l'Afrique tropicale, où le TIE peut atteindre 500 à 1 000 (1). A son extrémité inférieure, c'est-à-dire pour un TIE de 0,01 ou moins, figurent les zones de climat tempéré du Caucase et de l'Asie centrale, où la transmission du paludisme se maintient tout juste. Entre ces extrêmes, on trouve des zones de paludisme saisonnier instable, comme dans la majeure partie de l'Asie et de l'Amérique du Sud, avec des TIE inférieurs à 10 et souvent autour de 1 ou 2, et des zones de paludisme également saisonnier mais stable, comme dans la majeure partie de l'Afrique de l'Ouest, où le TIE se situe entre 10 et 100.

La proportion de moustiques infestés dans un lieu donné est liée au nombre de personnes infestées et infestantes vivant dans ce lieu. Par conséquent, si l'on parvient à réduire l'infectivité des sujets impaludés pour le moustique vecteur, on réduira la transmission du paludisme et on finira par en faire reculer l'incidence et la prévalence. Cela étant, la relation entre le TIE et la prévalence du paludisme est complexe et dépend notamment du degré d'immunité vis-à-vis du paludisme et des modalités de son acquisition et de sa perte ainsi que de la possibilité de disposer ou non d'un traitement médicamenteux efficace dans le secteur. Pour établir relation théorique représentée à la figure A4.1 on se place dans hypothèse où il n'y a pas de traitement médicamenteux. Dans les zones de faible transmission où le TIE est inférieur à 1 ou 2, la réduction du taux d'inoculation va entraîner une diminution quasiment proportionnelle de la prévalence (et du taux d'incidence) du paludisme. Là où le TIE dépasse 10, avec un réservoir infectieux très excédentaire, il faudra que la réduction de la transmission soit plus importante pour avoir un impact sensible sur la prévalence

du paludisme. L'expérience des interventions de grande envergure, comme l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide ou le déploiement des thérapies associées à base d'artémisinine, porte cependant à croire que les interventions qui permettent une réduction effective de la transmission, seront bénéfiques dans la plupart des cas en termes de mortalité, voire de morbidité (2,3).

Figure A4.1 Relation entre le taux d'inoculation et la prévalence plasmodiale (hypothèse où toutes les infestations restent sans traitement)



A4.2 Effets des médicaments sur la transmission du paludisme

Les médicaments peuvent permettre de réduire la transmission du paludisme selon deux modalités (4).

1. **Un traitement précoce et efficace de la parasitémie** au moyen de tout antipaludéen va avoir pour effet de réduire la population de gamétocytes en éliminant les stades sanguins asexués dont ces derniers dérivent. Plus l'élimination des stades sanguins asexués est rapide, plus l'infectivité plasmodiale diminue. La puissante action que les artémisines exercent sur l'infectivité plasmodiale est donc due, pour une part, à la rapidité avec laquelle elles éliminent les plasmodies. Chez *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*, le développement des gamétocytes prend peu de temps (2 à 3 jours) et les gamétocytes parvenus à maturité ont une brève durée de vie. Dans ces conditions, un traitement efficace dirigé contre les stades sanguins asexués suffira à lui seul pour supprimer l'infectivité vis-à-vis du moustique. Chez *P. falciparum* en revanche, le développement des gamétocytes prend plus de temps (une douzaine de jours) et la maturation se fait à partir d'un jeune parasite (mérozoïte). Dans la circulation périphérique, les gamétocytes parvenus à maturité peuvent rester infectieux jusqu'à plusieurs semaines. Une infestation par *P. falciparum* peut donc conserver son infectivité dans les semaines qui suivent un traitement administré avec succès au malade, à moins que ce dernier ait reçu un médicament spécifique contre les gamétocytes (comme la primaquine, voir ci-dessous)

2. Une réduction de la l'infektivité parasitaire peut être obtenue soit par un effet direct sur les gamétocytes (effet gamétocytocide), soit par un effet sur le cycle évolutif de l'hématozoaire dans l'organisme du moustique (effet sporontocide) (tableau A4.1; Fig. A4.2). La chloroquine, très largement utilisée naguère pour traiter le paludisme à falciparum (stades sanguins asexués de l'hématozoaire), est active contre les jeunes gamétocytes, mais elle n'abolit pas l'infektivité des gamétocytes matures infestants (6) et peut même l'accroître. A l'inverse, la sulfadoxine pyriméthamine augmente le portage des gamétocytes mais en réduit l'infektivité (6–8). Les artémisinines sont les gamétocytocides les plus puissants parmi tous ceux qui sont actuellement utilisés pour traiter une infestation par des formes sanguines asexuées (9–13). Elles détruisent les gamétocytes immatures, évitant ainsi que de nouveaux gamétocytes infestants n'entrent dans la circulation, mais elles ont moins d'effets sur les gamétocytes parvenus à maturité, qui peuvent être présents dans le courant sanguin au moment du traitement (12). La primaquine, une 8-aminoquinoléine, qui est largement utilisée comme hypnozoïticide pour la prévention des rechutes de paludisme à *P. vivax*, agit sur les gamétocytes matures et accélère leur élimination (12). L'adjonction de primaquine à une association thérapeutique à base d'artémisinine pour le traitement d'infestations à falciparum aura un effet bénéfique car elle va agir sur les gamétocytes infestants parvenus à maturité sur lesquels les artémisinines n'ont guère ou pas d'effet (14).

Table A4.1 Effets de certains antipaludéens couramment utilisés sur l'infektivité de *P. falciparum* pour le moustique

Médicament	Effet du traitement			Effet général sur la suppression de l'infektivité ^a
	Gamétocytocide	Sporontocide		
	viabilité des jeunes gamétocytes séquestrés	viabilité des gamétocytes circulants matures	infektivité des gamétocytes pour le moustique	
Chloroquine	réduit	pas d'effet (4)	renforce (5)	+
Sulfadoxine-pyriméthamine	pas d'effet	augmente (5–7)	supprime (5–7)	±
Dérivés de l'artémisinine	réduisent beaucoup (8–11)	peu d'effet (11)	effet inconnu	+++
Primaquine	effet inconnu	réduit beaucoup (11)	effet inconnu	+++
Quinine (4)	pas d'effet	pas d'effet	pas d'effet	aucun

^a ±: pas vraiment d'effet; +: effet modéré; ++: : effet important; +++: effet très important

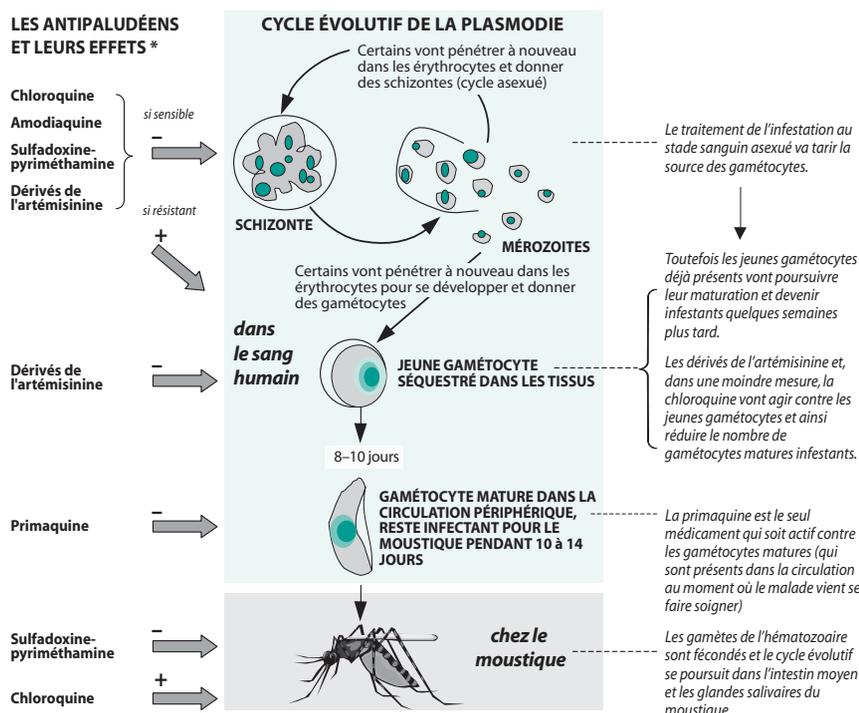
A4.2.1 Dans un contexte de transmission faible à modérée

Les conséquences les plus directes de la diminution de l'infektivité parasitaire par l'utilisation de médicaments devraient s'observer dans les zones de faible transmission où l'essentiel du réservoir infectieux est constitué de malades symptomatiques. Dans ces zones, une stratégie visant à raccourcir la période d'infektivité des malades et à rendre les gamétocytes moins infestants, aura un effet important sur la transmission. En pareille situation, une réduction de la transmission se solderait par un recul quasiment proportionnel de la prévalence de l'infestation et de l'incidence de la maladie.

Dans les zones de transmission faible à modérée, il est donc important d'assurer un traitement rapide et efficace aux sujets impaludés, tant pour atteindre l'objectif thérapeutique, qui est de réduire la morbidité et la mortalité, que pour tendre vers l'objectif de santé publique, qui est de réduire la transmission. En outre, l'utilisation de gamétocytocides spécifiques contribuera également à faire reculer la transmission.

A4

Figure A4.2 Transmission de *P. falciparum* et effets des antipaludéens



*Sauf indication contraire, lorsque le parasite est sensible. Les flèches positives ou négatives indiquent l'effet du médicament, respectivement favorable (+) ou défavorable (-) au stade parasitaire ou au développement du parasite.

A4.2.2 Dans un contexte de transmission intense

Dans les zones de forte transmission, les personnes infestées mais asymptomatiques représentent une part importante du réservoir infectieux. Même si les cas traités (principalement des enfants) présentent une densité gamétoctaire plus élevée et même s'il y a corrélation positive entre l'infectivité et la densité gamétoctaire, les enfants n'entrent que pour une part dans la constitution du réservoir infectieux (15). Cet état de choses, ajouté au fait que, dans les zones de forte transmission, une réduction très importante du taux de transmission est nécessaire pour avoir un effet sur la prévalence plasmodiale (et sur l'incidence de la maladie), rend moins impérative l'introduction dans le traitement d'un constituant ayant un effet supprimeur sur l'infectivité. Toutefois, maintenant que l'effort de lutte contre le paludisme va en s'intensifiant dans les pays à forte endémicité, le taux de transmission est sur le déclin et les schémas thérapeutiques visant à réduire l'infectivité pourront utilement contribuer à assurer la pérennité de ce succès. L'utilisation des antipaludéens pour réduire l'infectivité :

- est justifiée dans un contexte de faible transmission;
- sera bénéfique dans les zones de forte transmission où le taux de transmission a reculé grâce à l'efficacité des mesures de lutte.

A4.3 Les stratégies pour réduire la transmission des parasites pharmaco-résistants

La poursuite de l'utilisation d'un médicament auquel les plasmodies sont partiellement résistantes va conférer un avantage sélectif aux souches résistantes et en favoriser la transmission. En présence du médicament, la densité des gamétoctes sera plus élevée dans les infestations par des souches partiellement résistantes que dans celles qui sont dues à des souches sensibles (6,7,10,11,16,17). La pharmaco-résistance va se solder par des recrudescences qui sont liées à un taux de portage gamétoctaire plus important qu'avec l'infestation primaire. L'effet cumulé des infestations résistantes génère donc plus de gamétoctes que dans le cas d'infestations par des souches sensibles. Par ailleurs, on a montré que les gamétoctes porteurs des gènes de la résistance sont plus infestants pour le moustique. Ils génèrent des densités de parasites (oocystes) plus élevées chez les moustiques et infestent une plus grande proportion de ces derniers que ceux qui portent les gènes de sensibilité (7,8,12). Les études biomoléculaires sur la transmission de deux gènes de *P. falciparum* liés à la chloroquino-résistance, les gènes PfCRT et PfMDR, montrent que les gamétoctes qui en sont porteurs produisent davantage d'oocystes et sont également plus infestants pour les moustiques que les gamétoctes du génotype sensible (17).

Il y a donc deux choses importantes à noter :

- la poursuite de l'utilisation d'un médicament inefficace va, par effet de sélection, accroître la transmission des parasites pharmaco-résistants et hâter leur propagation;

- le traitement précoce des sujets impaludés au moyen d'un antipaludéen efficace a les plus grandes chances de limiter la propagation des souches plasmodiales pharmaco-résistantes.

Une réduction de la transmission, obtenue par exemple, par des mesures de lutte antivectorielle, va limiter la propagation des souches sensibles comme des souches résistantes de plasmodies. On est toutefois fondé à penser qu'en l'absence de pression de sélection, les souches résistantes sont désavantagées, en termes de survie, par rapport aux souches sensibles (18,19). Ces conditions de transmission restrictives résultant des mesures de lutte antivectorielle vont par conséquent avoir tendance à éliminer de façon sélective les souches pharmacorésistantes (20). Cette hypothèse est confortée par des observations effectuées sur le terrain :

- au Zimbabwe, où à la suite de pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides destinées à réduire la transmission, on a constaté une diminution de la pharmaco-résistance (21);
- dans certains foyers de transmission en Inde et au Sri Lanka, où un ensemble de mesures énergiques de lutte antivectorielle et le passage à un médicament efficace ont entraîné une réduction sensible et, dans certains cas, l'élimination des souches chloroquino-résistantes de *P. falciparum*;
- dans l'ouest de la Thaïlande, où dans les années 1990 le degré de résistance à la chloroquine était élevé et où la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide et le déploiement d'associations thérapeutiques à base d'artémisinine ont été suivies d'une augmentation de la sensibilité de *P. falciparum* à la méfloquine in vitro (22).

Lorsque les plasmodies deviennent résistantes à un médicament utilisé à des fins curatives, le fait que ce même médicament soit capable de réduire l'inféctivité a peu de chances de contribuer à réduire la propagation des souches résistantes – au contraire, il va favoriser leur propagation par rapport à celle des souches sensibles en avantageant, sur le plan de la survie, les gamétocytes porteurs des gènes de résistance (23). En revanche, si à ce médicament est associé un autre produit qui bloque la transmission et qui possède d'autres cibles biochimiques chez la plasmodie, on parviendra à bloquer la transmission des parasites qui lui sont résistants. Ainsi, dans une association thérapeutique à base d'artémisinine, le constituant artémisinique va réduire la probabilité d'apparition et de propagation de plasmodies résistantes au médicament auquel il est associé, car il met moins de temps à éliminer les parasites et en réduit l'inféctivité (11,17,24). De même, la primaquine utilisée en association avec un médicament curatif, va réduire la transmission des mutants résistants à ce dernier.

Si les méthodes de lutte antivectorielle, comme les pulvérisations d'insecticides à effet rémanent et l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide peuvent avoir et ont effectivement un effet sur la population parasitaire dans son ensemble, les antipaludéens qui bloquent la transmission n'agissent, eux, que sur le parasite responsable de l'infestation traitée. Cet effet sera même encore moindre dans un contexte de forte transmission parce que la proportion de personnes infestées qui sont malades y est assez faible et que le traitement ne s'applique donc qu'à une petite fraction du réservoir parasitaire. Dans ces conditions, le

traitement au moyen d'antipaludéens agissant sur l'infectivité aura moins d'effet sur le recul de la propagation des plasmodies résistantes que les mesures de lutte antivectorielle.

Autres points importants :

- en réduisant la transmission par des mesures de lutte antivectorielle, il sera plus facile de limiter la propagation de la pharmacorésistance;
- la mise en place d'une stratégie thérapeutique destinée à limiter la propagation des mutants résistants nécessitera l'association d'un médicament à effet curatif avec un autre produit ayant un effet suppressif sur l'infectivité, les deux médicaments ayant chacun des sites d'action différents chez le parasite. Si ces deux propriétés sont le fait d'un seul et même médicament, il est peu probable que ce produit permette de limiter la propagation des parasites résistants;
- cette stratégie thérapeutique permettra, en agissant de façon synergique avec les mesures de lutte antivectorielle, d'éviter la propagation de la pharmacorésistance.

A4.4 Résumé et conclusions

Les antipaludéens peuvent contribuer de manière importante à réduire la transmission du paludisme et à limiter la propagation des plasmodies pharmacorésistantes. Un traitement précoce des infestations sanguines peut, par lui-même, permettre de limiter efficacement la transmission pour peu que les personnes impaludées puissent facilement se faire diagnostiquer et traiter. Les antipaludéens dotés d'une activité anti-infectivité spécifique (comme les dérivés de l'artémisinine et la primaquine) permettront de faire reculer la transmission encore davantage, pratiquement quelque soit son intensité, mais surtout dans les zones de faible transmission.

Parmi les stratégies de blocage de la transmission dont on dispose actuellement, c'est la démoustication qui sera encore la plus efficace. Les stratégies thérapeutiques destinées à limiter la propagation des plasmodies pharmacorésistantes nécessiteront le recours à des associations médicamenteuses dont l'un des deux constituants devra exercer un effet suppressif sur l'infectivité. C'est un point qu'il faudra prendre en considération lors de l'élaboration des politiques nationales en matière de traitement. La suppression de l'infectivité palustre doit être considérée comme un facteur important dans le développement des antipaludéens.

A4.5 Bibliographie

1. Hay SI et al. Annual *Plasmodium falciparum* entomological inoculation rates (EIR) across Africa: literature survey, internet access and review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 94:113–127.
2. Lengeler C, Smith TA, Armstrong-Schellenberg J. Focus on the effect of bed nets on malaria morbidity and mortality. *Parasitology Today*, 1997, 13:123–124.
3. Molineaux L. Malaria and mortality: some epidemiological considerations. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1997, 91:811–825.
4. White NJ. The role of anti-malarial drugs in eliminating malaria. *Malaria Journal*, 2008, 7(Suppl 1):S8.
5. Bruce-Chwatt L. *Chimiothérapie du paludisme. Deuxième édition*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1981.
6. Hogg B. The differing impact of chloroquine and pyrimethamine/sulfadoxine upon the infectivity of malaria species to the mosquito vector. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 58:176–182.
7. Robert V et al. Gametocytemia and infectivity to mosquitoes of patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria attacks treated with chloroquine or sulfadoxine plus pyrimethamine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 62:210–216.
8. von Seidlein L et al. Risk factors for gametocyte carriage in Gambian children. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 65:523–527.
9. von Seidlein L et al. A randomized controlled trial of artemether/benflumetol, a new antimalarial and pyrimethamine/sulfadoxine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in African children. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 58:638–644.
10. Targett G et al. Artesunate reduces but does not prevent post treatment transmission of *Plasmodium falciparum* to *Anopheles gambiae*. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 183:1254–1259.
11. Drakeley CJ et al. Addition of artesunate to chloroquine for treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in Gambian children causes a significant but short-lived reduction in infectiousness for mosquitoes. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9:53–61.
12. Pukrittayakamee S et al. Activities of artesunate and primaquine against asexual- and sexual-stage parasites in falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48:1329–1334.
13. Chotivanich K et al. Transmission-blocking activities of quinine, primaquine, and artesunate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, 50:1927–1930.
14. Shekalaghe S et al. Primaquine clears submicroscopic *Plasmodium falciparum* gametocytes that persist after treatment with sulphadoxine-pyrimethamine and artesunate. *PLoS ONE*, 2007, 2:e1023.
15. Githeko, AK et al. The reservoir of *Plasmodium falciparum* malaria in a holoendemic area of western Kenya. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, 86:355–358.

16. Handunnetti et al. Features of recrudescence chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* infections confer a survival advantage on parasites, and have implications for disease control. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 90:563–567.
17. Hallett RL et al. Combination therapy counteracts the enhanced transmission of drug-resistant malaria parasites to mosquitoes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48:3940–3943.
18. De Roode JC et al. Host heterogeneity is a determinant of competitive exclusion or coexistence in genetically diverse malaria infections. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 2004, 271:1073–1080.
19. De Roode JC et al. Competitive release of drug resistance following drug treatment of mixed *Plasmodium chabaudi* infections. *Malaria Journal*, 2004, 3:33–42.
20. Molyneux DH et al. Transmission control and drug resistance in malaria: a crucial interaction. *Parasitology Today*, 1999, 15:238–240.
21. Mharakurwa S et al. Association of house spraying with suppressed levels of drug resistance in Zimbabwe. *Malaria Journal*, 2004, 3:35.
22. Nosten F et al. Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study. *Lancet*, 2000, 356:297–302.
23. Hastings IM. Gametocytocidal activity in antimalarial drugs speeds the spread of drug resistance, *Tropical Medicine and International Health*, 2006, 11:1206–1217.
24. White NJ, Olliaro PL. Strategies for the prevention of antimalarial drug resistance: Rationale for combination chemotherapy for malaria, *Parasitology Today*, 1996, 12:399–401.

ANNEXE 5

DIAGNOSTIC DU PALUDISME

A5.1 Diagnostic (clinique) posé sur la base des symptômes

Le paludisme est une cause courante de fièvre et de maladie dans les zones d'endémie (1,2), mais il n'est pas possible d'en poser le diagnostic exact à partir de tel ou tel ensemble de critères cliniques car les signes et les symptômes de cette affection, à savoir la fièvre, les frissons, les céphalées et l'anorexie sont aspécifiques et communs à de nombreux troubles et maladies. La pertinence de tels ou tels critères de diagnostic clinique varie d'une région à l'autre en fonction de l'intensité de la transmission, de l'espèce de plasmodie en cause et des autres causes courantes de fièvre (3). La présence de maladies concomitantes peut également modifier le tableau clinique. Le VIH/sida peut accroître le risque de contracter le paludisme ou en accélérer l'évolution vers un paludisme grave, selon les modalités de la transmission dans la région et l'âge du malade. Il peut également conduire à une augmentation de l'incidence des maladies fébriles non palustres, ce qui complique encore le diagnostic du paludisme à partir des symptômes (4).

Le recours à un système détaillé de pondération et de cotation des signes et des symptômes cliniques du paludisme donne peut-être plus de chances au diagnostic clinique d'être exact, mais la sensibilité et la spécificité restent encore faibles. Des études effectuées en Gambie montrent que l'on peut parvenir à une sensibilité de 70 à 88% et à une spécificité de 63 à 82%. Ces méthodes sont peut-être trop compliquées à mettre en œuvre et à superviser sur le terrain, d'autant plus que bon nombre de signes et de symptômes importants dans une région peuvent ne pas être retrouvés ailleurs (5,6). Une analyse critique portant sur 10 études a montré que l'utilisation des critères les plus restrictifs des algorithmes cliniques ne permettaient que des économies négligeables sur le coût des médicaments comparativement à un diagnostic basé sur la fièvre et qu'en procédant de la sorte, on risquait en outre beaucoup plus de passer à côté de certaines infestations palustres (7).

A5.2 Microscopie optique

Outre qu'il permet de poser le diagnostic avec un degré élevé de sensibilité et de spécificité lorsqu'il est pratiqué correctement, l'examen microscopique offre la possibilité de dénombrer les plasmodies et d'identifier l'espèce infestante. Les coûts de formation et d'encadrement sont relativement élevés mais le coût de fonctionnement est faible, en particulier lorsqu'on a affaire à un grand nombre de cas. De plus un microscopiste expérimenté peut également

intervenir dans le diagnostic d'autres maladies. On estime qu'en pratique, cet examen constitue la référence par rapport à laquelle il faut évaluer la sensibilité et la spécificité des autres méthodes. Un bon microscopiste est capable de déceler les formes asexuées à des densités inférieures à 10 par μl de sang, mais dans les conditions de terrain habituelles, la limite de sensibilité est d'environ 100 parasites par μl (8). La microscopie optique présente des avantages importants :

- coûts directs faibles, si l'on dispose de l'infrastructure nécessaire à la maintenance du service ;
- sensibilité élevée, si la qualité de l'examen est bonne ;
- différenciation des diverses espèces plasmodiales ;
- détermination de la densité parasitaire ;
- utilisable pour le diagnostic de nombreuses autres affections.

Il peut être difficile d'assurer durablement des examens microscopiques de qualité et ce, pour toutes sortes de raisons : nécessité d'une formation suffisante et d'un encadrement du personnel de laboratoire, obligation de disposer d'une alimentation électrique pendant la nuit, délai dans la communication des résultats aux malades et enfin nécessité de maintenir l'assurance et le contrôle de la qualité des services de laboratoire.

De nombreuses tentatives ont été faites pour améliorer l'examen microscopique mais aucune ne s'est révélée supérieure à la méthode de coloration au Giemsa et à l'utilisation d'un objectif à immersion pour le travail dans le cadre habituel des soins de santé (9).

A5.3 Tests de diagnostic rapide

Les tests de diagnostic rapide (TDR) sont des épreuves immunochromatographiques qui permettent de déceler les antigènes spécifiques du parasite dans un échantillon de sang prélevé par ponction digitale. Certains d'entre eux ne mettent en évidence qu'une seule espèce (*P. falciparum*), d'autres une ou plusieurs des espèces qui parasitent l'homme (*P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*) (10–12). Ils existent dans le commerce sous différentes formes : bandelettes, cassettes ou cartes. Les cassettes et les cartes sont d'une utilisation plus commode dans les conditions difficiles que l'on peut rencontrer en dehors des centres de santé.

Les tests de diagnostic rapide sont relativement simples à utiliser et à interpréter et ils ne nécessitent ni électricité ni matériel spécial. L'OMS recommande que ces tests aient une sensibilité supérieure à 95% pour la détection des plasmodies à des densités de plus de 100 parasites par μl de sang. L'OMS tient également une liste de fabricants de TDR qui possèdent la certification ISO 13485:2003 garantissant la qualité de la fabrication de leurs produits et elle évalue le bon fonctionnement des tests du commerce.

Les tests actuels reposent sur la détection de la protéine 2 riche en histidine (HRP2), qui est spécifique de *P. falciparum*, ou encore de la lactate-déshydrogénase (pLDH) mono-ou panspécifique et de l'aldolase panspécifique. Ces antigènes présentent différentes caractéristiques qui peuvent les rendre plus ou moins appropriés aux diverses situations et dont il faut tenir compte lorsqu'on élabore une politique d'utilisation de ces TDR. Ces tests peuvent présenter de nombreux avantages, notamment :

- la rapidité d'obtention des résultats ;
- des exigences moindres en matière de formation et de personnel spécialisé (on peut par exemple former en une journée un agent de santé général) ;
- le fait qu'ils confortent la confiance que le malade a dans le diagnostic et les services de santé en général.

Cela étant, il peuvent également avoir des inconvénients :

- la possibilité d'une erreur d'interprétation d'un résultat positif comme indiquant une infestation palustre chez un sujet présentant une parasitémie consécutive à une autre maladie, en particulier lorsque l'immunité de l'hôte est élevée ;
- l'incapacité, dans le cas de certains TDR, de distinguer une nouvelle infestation d'une infestation traitée récemment et avec efficacité; elle est due à la persistance de certains antigènes cibles (par exemple la HRP2) dans le sang 1 à 3 semaines après un traitement efficace ;
- une sensibilité imprévisible sur le terrain (13–20), mais c'est un inconvénient que l'on peut atténuer en étant très méticuleux lors des achats et des tests et en veillant également à ce que les conditions de transport et de stockage soient satisfaisantes. L'OMS peut faciliter les essais portant sur les lots avant déploiement sur le terrain.

Les degrés de sensibilité des TDR qui ont été publiés pour *P. falciparum* vont d'une sensibilité comparable à celle d'un examen microscopique de qualité effectué sur le terrain (> 90% pour une densité de 100 à 500 parasites par µl de sang) à une sensibilité très faible (40 à 50 %) avec certains produits très utilisés. Pour les autres espèces, la sensibilité est généralement encore moins bonne. Cette faible sensibilité pourrait être due à un défaut de fabrication, à une détérioration consécutive à l'exposition à une température ou à une humidité trop fortes, à des erreurs de manipulation ou d'interprétation de la part des usagers ou encore à une éventuelle variation de l'antigène testé (12). Selon plusieurs études, les agents de santé, les bénévoles et les prestataires de soins du secteur privé sont capables, moyennant une formation et un encadrement appropriés, d'utiliser correctement les TDR et de poser le bon diagnostic.

Le recours à un diagnostic de confirmation soit par examen microscopique, soit par un TDR devrait réduire la surutilisation qui est faite des antipaludéens en permettant de cibler le traitement sur les sujets présentant une infestation palustre confirmée et non pas sur tous les malades fébriles. Cela étant, même si les prestataires de soins sont disposés à pratiquer des tests de diagnostic, ils ne tiennent pas toujours compte des résultats, surtout s'ils sont négatifs. Il importe donc de faire en sorte que le diagnostic basé sur la mise en évidence du

parasite soit correctement posé et d'en faire la démonstration aux usagers finals de ces tests tout en leur donnant les moyens de prendre convenablement en charge les sujets dont les résultats sont positifs comme ceux pour qui ils sont négatifs.

A5.4 Immunodiagnostic et méthodes de détections fondées sur la PCR

La détection des anticorps dirigés contre les plasmodies, qui peut être utile aux études épidémiologiques, n'est pas suffisamment sensible ni spécifique pour avoir sa place dans la prise en charge des sujets suspects de paludisme (21).

Les techniques de détection de l'ADN plasmodial basées sur l'amplification génique (PCR) sont très sensibles et d'une grande utilité pour mettre en évidence des infestations mixtes, en particulier lorsque la densité parasitaire est faible. Elles sont également intéressantes pour les études sur la pharmacorésistance et autres enquêtes épidémiologiques spécialisées (22), mais elles ne sont généralement pas disponibles pour une utilisation à grande échelle sur le terrain dans les zones d'endémie palustre.

A5.5 Bibliographie

1. Marsh K et al. Clinical algorithm for malaria in Africa. *Lancet*, 1996, 347:1327–1329.
2. Redd SC et al. Clinical algorithm for treatment of *Plasmodium falciparum* in children. *Lancet*, 347:223–227.
3. Comité OMS d'experts du paludisme. Vingtième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 892).
4. Nwyanwu OC et al. Malaria and human immunodeficiency virus infection among male employees of a sugar estate in Malawi. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:567–569.
5. Bojang KA, Obaro S, Morison LA. A prospective evaluation of a clinical algorithm for the diagnosis of malaria in Gambian children. *Tropical Medicine and International Health*, 2000, 5:231–236.
6. Olaleye BO et al. Clinical predictors of malaria in Gambian children with fever or a history of fever. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 92:300–304.
7. Chandramohan D, Jaffar S, Greenwood B. Use of clinical algorithms for diagnosing malaria. *Tropical Medicine and International Health*, 2002, 7:45–52.
8. Organisation mondiale de la Santé. Diagnostic du paludisme. Mémoire d'une réunion de l'OMS. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1988, 66:575.

9. Kawamoto F, Billingsley PF. Rapid diagnosis of malaria by fluorescence microscopy. *Parasitology Today*, 1992, 8:69–71.
10. *Malaria diagnosis: new perspectives*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000 (WHO/CDS/RBM/2000.14).
11. *Malaria rapid diagnosis: making it work*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (RS/2003/GE/05(PHL)).
12. *The use of rapid diagnostic tests*. OMS, Genève, Faire Reculer le Paludisme, Bureau régional du Pacifique occidental et Programme spécial Banque mondiale/ OMS/PNUD/UNICEF de formation et de recherche concernant les maladies tropicales, 2004.
13. Gaye O et al. Diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria using ParaSight F, ICT malaria PF and malaria IgG CELISA assays. *Parasite*, 1998, 5:189–192.
14. Ricci L et al. Evaluation of OptiMAL Assay test to detect imported malaria in Italy. *New Microbiology*, 2000, 23:391–398.
15. Iqbal J et al. Diagnosis of imported malaria by Plasmodium lactate dehydrogenase (pLDH) and histidine-rich protein 2 (PfHRP-2)-based immunocapture assays. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 64:20–23.
16. Rubio JM et al. Limited level of accuracy provided by available rapid diagnosis tests for malaria enhances the need for PCR-based reference laboratories. *Journal of Clinical Microbiology*, 39:2736–2737.
17. Coleman R et al. Field evaluation of the ICT Malaria Pf/Pv immunochromatographic test for the detection of asymptomatic malaria in a Plasmodium falciparum/vivax endemic area in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002, 66:379–383.
18. Craig MH et al. Field and laboratory comparative evaluation of ten rapid malaria diagnostic tests. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002, 96:258–265.
19. Huong NM et al. Comparison of three antigen detection methods for diagnosis and therapeutic monitoring of malaria: a field study from southern Vietnam. *Tropical Medicine and International Health*, 7:304–308.
20. Mason DP et al. A comparison of two rapid field immunochromatographic tests to expert microscopy in the diagnosis of malaria. *Acta Tropica*, 2002, 82:51–59.
21. Voller A. The immunodiagnosis of malaria. In: Wernsdorfer WH, McGregor I. *Malaria*, Vol.1. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988:815–827.
22. Bates I, Ibora J, Barnish G. Challenges in monitoring the impact of interventions against malaria using diagnostics. In: *Reducing malaria's burden. Evidence of effectiveness for decision-makers*. Washington, DC, Global Health Council, 2003:33–39 (Global Health Council Technical Report).

ANNEXE 6

RÉSISTANCE AUX ANTIPALUDÉENS

A6.1 Introduction

Il n'existe actuellement aucun test praticable au chevet du malade qui permette de déterminer la sensibilité de la plasmodie aux antipaludéens. La surveillance est donc nécessaire pour dégager les tendances géographiques de cette sensibilité et voir s'il y a émergence et propagation d'une pharmacorésistance. Les données obtenues contribueront à orienter les choix thérapeutiques et permettront de prévoir les caractéristiques futures de la résistance.

C'est *Plasmodium falciparum* qui pose le plus gros problème de pharmacorésistance. La résistance dont fait preuve cette espèce est particulièrement préoccupante en raison de la charge de morbidité considérable qui lui est imputable, de la mortalité qu'elle peut engendrer, de sa propension aux épidémies et du coût des médicaments de remplacement à envisager pour les régions où la pharmacorésistance est bien établie. Il existe bien aussi une résistance à la chloroquine chez *P. vivax* notamment dans l'ouest de l'Océanie, mais en ce qui concerne *P. malariae* et *P. ovale*, il y a très peu de rapports qui en fassent état (encore que très peu d'études aient été consacrées à ce problème).

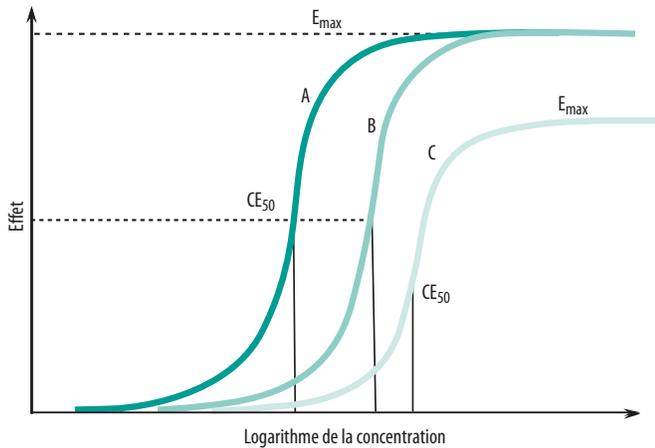
La présente annexe s'attache à définir la résistance, à examiner ses modalités d'apparition et de propagation et à exposer les moyens à mettre en œuvre pour la surveiller.

A6.2 Définition

On entend par résistance aux antipaludéens la capacité qu'a une souche de plasmodie de survivre ou de se multiplier malgré l'administration et l'absorption correctes d'un antipaludéen pris à la dose normalement recommandée. La résistance à un antipaludéen se traduit par un décalage vers la droite de la courbe représentative de la relation entre l'effet et la concentration (courbe dose-réponse) (Fig.A6.1). Comme les propriétés pharmacocinétiques des antipaludéens varient beaucoup d'un sujet à un autre, il faudrait probablement inclure dans la définition de la pharmacorésistance, le profil de concentration plasmatique considéré comme "normal" pour le produit actif considéré ou, dans le cas d'une prodrogue (un médicament qui n'est pas actif sous la forme ingérée mais nécessite une transformation chimique par le canal de processus métaboliques pour devenir pharmacologiquement actif), le profil "normal" du métabolite biologiquement actif.

La résistance aux antipaludéens n'est pas forcément synonyme d' "échec thérapeutique" qui est l'impossibilité d'éliminer la parasitémie palustre ou d'obtenir la résolution des symptômes cliniques malgré l'administration d'un antipaludéen. Ainsi, alors que la pharmacorésistance peut conduire à un échec thérapeutique, tous les échecs thérapeutiques ne sont pas dus à une pharmacorésistance. Un échec thérapeutique peut également résulter d'une posologie inadaptée, de problèmes liés à l'adhésion au traitement (observance), de la mauvaise qualité du médicament, d'interactions avec d'autres médicaments, d'une médiocre absorption du médicament ou encore d'une erreur de diagnostic. En dehors du fait qu'ils peuvent conduire à une prise en charge inappropriée du malade, ces facteurs sont aussi susceptibles d'accélérer la propagation d'une véritable pharmacorésistance en exposant les plasmodies à des concentrations médicamenteuses insuffisantes.

Figure A6.1 Décalage vers la droite de la courbe représentative de la relation entre l'effet et la concentration (relation dose-réponse) dans le cas d'une résistance à un antipaludéen



Note: la résistance se traduit par un décalage vers la droite de la courbe représentative de la relation effet-concentration pour une population parasitaire donnée. Ce peut être un glissement parallèle (B) au profil "normal" (A) mais aussi, dans certains cas, la pente de la courbe peut être modifiée et/ou l'effet maximal atteignable réduit (C).

A6.3 Émergence et propagation de la résistance

On peut distinguer deux temps dans le développement de la résistance : il y a d'abord un événement génétique initial qui produit le mutant résistant, après quoi intervient un processus de sélection ultérieur par lequel l'avantage conféré par la mutation en termes de survie en présence du médicament conduit à la transmission préférentielle des mutants résistants et, par voie de conséquence, à la propagation de la résistance. Ce "coût d'adaptation" du mécanisme

de résistance peut entraîner un recul de la prévalence de la résistance lorsque la pression médicamenteuse ne s'exerce plus.

La résistance à un médicament peut entraîner la résistance à un autre produit lorsque les mécanismes de résistance sont analogues (résistance croisée). Il y a de nombreuses analogies avec la résistance aux antibiotiques et en particulier, la résistance aux anti-tuberculeux dans laquelle, comme pour le paludisme, ce ne sont pas les gènes de résistance transférables qui sont impliqués dans l'apparition de ce phénomène (1–3). Dans les modèles expérimentaux, des mutations de pharmacorésistance peuvent être sélectionnées sans passage chez le moustique (c'est-à-dire sans recombinaison méiotique) par exposition d'un grand nombre de plasmodies (soit *in vitro*, soit chez l'animal, soit comme on le faisait par le passé, chez des volontaires) à des concentrations infrathérapeutiques du médicament (4).

Divers facteurs conditionnent la propension qu'a la pharmacorésistance à se développer (5):

- la fréquence intrinsèque à laquelle les modifications génétiques se produisent ;
- le degré de résistance (le décalage vers la droite de la courbe représentative de la relation effet-concentration, Fig. A6.1) conféré par la modification génétique ;
- le coût d'adaptation du mécanisme de résistance ;
- la proportion de l'ensemble des infestations transmissibles qui est exposée au médicament (la pression de sélection) ;
- le nombre de plasmodies exposées au médicament ;
- les concentrations de médicament auxquelles ces plasmodies sont exposées ;
- les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'antipaludéen ;
- les caractéristiques individuelles (posologie, durée d'utilisation, observance du traitement) ou communautaires (qualité, disponibilité, distribution) de l'utilisation du médicament ;
- le profil immunitaire de la communauté et de l'individu ;
- la présence simultanée dans le sang d'autres antipaludéens ou substances auxquels la plasmodie n'est pas résistante.

On peut concevoir l'émergence de la résistance comme le produit de deux probabilités : celle d'une apparition de novo (événement rare) et celle de sa propagation ultérieure. Les plasmodies résistantes, si elles sont présentes, vont être sélectionnées lorsque la totalité des parasites sera exposée à des concentrations "sélectives" (infrathérapeutiques) de médicaments. Dans ce contexte, on entend par "sélective" une concentration de médicament qui va éliminer les plasmodies sensibles tout en permettant à celles qui sont résistantes de se multiplier de manière à finir par être transmises à une autre personne. Du fait qu'une résistance apparaît de novo de manière aléatoire parmi les plasmodies, les sujets non immuns fortement infestés qui reçoivent un traitement insuffisant (à cause de la mauvaise qualité du produit, parce qu'ils n'observent pas bien leur traitement ou qu'ils vomissent le médicament pris par voie orale, etc.) sont une source importante de résistance apparaissant de novo. Cet état de choses souligne combien il est important que la prescription soit correcte, que le schéma

thérapeutique prescrit soit bien observé et que le traitement proposé reste très efficace chez les sujets hyperparasitémiqes. La principale réponse immunitaire spécifique qui s'oppose à l'infestation symptomatique primaire dans le paludisme à falciparum est induite par l'antigène de surface variant (PfEMP1). La population plasmodiale échappe à cette réponse immunitaire en transformant cet antigène par une série particulière de modifications. La probabilité de sélectionner une plasmodie résistante à partir de l'infestation primaire est égale au produit du taux de transformation de l'antigène par le taux de formation de plasmodies résistantes viables.

La propagation ultérieure des plasmodies mutantes pharmacorésistantes est facilitée par l'usage généralisé de médicaments dont les phases d'élimination sont longues. Ces derniers constituent un "filtre sélectif" qui permet l'infestation par les parasites résistants mais qui, du fait de la présence d'une activité antipaludéenne résiduelle, s'oppose à l'infestation par ceux qui sont sensibles. Les médicaments qui s'éliminent lentement, comme la méfloquine (demi-vie d'élimination terminale ($T_{1/2\beta}$): de 2 à 3 semaines) ou la chloroquine ($T_{1/2\beta}$: de 1 à 2 mois) persistent dans le sang et jouent le rôle de filtres sélectifs pendant des mois une fois que le traitement médicamenteux a cessé.

A6.3.1 Intensité de la transmission et sélection et propagation de la résistance

La recrudescence et la transmission ultérieure d'une infestation qui a produit de novo des plasmodies résistantes est essentielle à la propagation de la résistance (5). Les gamécytes porteurs des gènes de résistance n'atteindront la densité transmissible que lorsque la biomasse résistante se sera développée au point d'atteindre un nombre de parasites proche de celui qui déclenche la maladie (c'est-à-dire plus de 107 plasmodies) (6). Par conséquent, pour éviter que la résistance ne se propage à partir d'une infestation ayant engendré une résistance de novo, il faut empêcher la production de gamécytes à partir de la recrudescence résistante. On s'est interrogé sur le point de savoir si c'est dans les zones de faible ou de forte transmission que la résistance apparaît le plus rapidement (7,8), mais indépendamment des calculs théoriques, les études épidémiologiques indiquent clairement que c'est dans les zones de faible transmission que la résistance a son origine. La résistance à la chloroquine et la forte résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine de *P. falciparum* ont pris naissance en Asie du Sud-Est avant de s'étendre à l'Afrique (9).

Dans les zones de faible transmission, la majorité des infestations sont symptomatiques et la sélection a donc lieu dans le contexte du traitement. Chez un individu, un nombre relativement élevé de parasites rencontre en général les antipaludéens aux concentrations où ils sont le plus efficaces. Mais chez une proportion variable de sujets, comme on l'a expliqué précédemment, la concentration sanguine est faible et peut favoriser les souches résistantes.

Dans les zones de forte transmission, la plupart des infestations sont asymptomatiques et contractées à plusieurs reprises au cours de l'existence. Des accès palustres symptomatiques

et souvent fatals se produisent au cours des premières années de vie, mais les infestations qui surviennent par la suite ont de plus en plus de chances d'être asymptomatiques. Cela traduit un état d'immunité imparfaite (prémunition) dans lequel l'infestation est généralement maintenue à un niveau inférieur à celui qui est nécessaire à l'apparition des symptômes. La vitesse à laquelle cette prémunition est acquise dépend de l'intensité de la transmission. Là où la transmission est intense, des gens continuent à recevoir des antipaludéens tout au long de leur existence (souvent à tort alors même que leur état fébrile n'est pas d'origine palustre); mais ces "traitements" sont pour la plupart sans rapport avec les pics de parasitémie, ce qui réduit de ce fait la probabilité de sélection d'une résistance.

L'immunité s'oppose très fortement à l'émergence de la résistance (9). Les défenses de l'hôte ont un effet antiparasitaire important et tout mutant résistant apparu spontanément doit faire face non seulement à la concentration d'antipaludéen présente, mais aussi à l'immunité de l'hôte. Celle-ci tue les plasmodies quelle que soit leur résistance et réduit la probabilité de survie (indépendamment du médicament) à tous les stades du cycle de transmission. Pour les stades sanguins de l'infestation, l'immunité agit de la même manière que les antipaludéens, en éliminant à la fois les rares mutants résistants apparus de novo et en s'opposant à leur transmission (c'est-à-dire comme une association thérapeutique). Elle permet aussi d'obtenir de meilleurs taux de guérison avec des médicaments qui n'agissent plus guère (c'est-à-dire contre lesquels il y a une résistance), ce qui réduit l'avantage relatif que possèdent les plasmodies résistantes sur le plan de la transmission. Même si un mutant résistant survit au traitement médicamenteux initial et se multiplie, la probabilité qu'il produise suffisamment de gamétocytes pour assurer la transmission sera réduite du fait de l'immunité dirigée contre les stades asexués (qui réduit le taux de multiplication et ramène la densité parasitaire à une valeur où l'infestation est sous contrôle) et de l'immunité bloquant la transmission. De plus, d'autres génotypes parasitaires sont susceptibles d'être présents et d'entrer en compétition avec les plasmodies résistantes pour l'invasion des érythrocytes, ce qui augmente la possibilité qu'il y ait des croisements hétérogènes, des mécanismes de résistance multigéniques et une compétition chez l'anophèle venu prendre son repas de sang (10).

Les événements génétiques qui confèrent la pharmacorésistance (tout en conservant la viabilité des plasmodies) sont spontanés et rares. On pense qu'ils sont indépendants du médicament. Les mécanismes de résistance qui ont été décrits jusqu'ici sont des mutations géniques, des modifications du nombre de copies des gènes en rapport avec la cible du médicament ou des pompes transmembranaires agissant sur la concentration intraparasitaire du médicament. Un seul événement génétique peut suffire mais plusieurs événements indépendants les uns des autres peuvent aussi être nécessaires (épistasie). Les souches de *P. falciparum* originaires de l'Asie du Sud-Est semblent avoir par nature une propension accrue à devenir pharmacorésistantes.

A6.3.2 Pharmacocinétique des antipaludéens et sélection de la pharmacorésistance

A6.3.2.1 Absorption et devenir du médicament

La probabilité de sélectionner une mutation de novo qui soit résistante aux antipaludéens au cours de la phase initiale du traitement dépend de fréquence de l'évènement génétique par plasmodie, du nombre de plasmodies présentes, de l'immunité du sujet infecté et de la relation entre la concentration médicamenteuse obtenue et le degré de résistance conféré à la plasmodie mutante. Si la fourchette de concentration sanguine obtenue chez le malade dépasse de beaucoup la concentration qui assure 90% d'inhibition de la multiplication (CI90) chez le mutant le plus résistant (CI90R), il ne peut y avoir sélection de la résistance lors de la phase aiguë du traitement car même les mutants résistants ne sont pas en mesure de se multiplier. Inversement, si le degré de résistance conféré par l'évènement génétique est très faible, les chances de sélection peuvent être négligeables. Pour autant qu'il existe une telle possibilité de sélection, plus la fourchette des pics de concentration d'antipaludéen est large et plus la valeur médiane de la concentration est proche de la CI90R, plus la probabilité de sélectionner un mutant résistant chez un malade sera grande.

Le pic de concentration d'un médicament dépend de l'absorption, du volume de distribution et de la dose. Un certain nombre d'antipaludéens (notamment la luméfantine, l'halofantrine, l'atovaquone et, dans une moindre mesure, la méfloquine) sont lipophiles, hydrophobes et très diversement absorbés (la biodisponibilité peut, individuellement, varier jusqu'à 20 fois) (11,12). En ce qui concerne le volume de distribution, les variations individuelles sont moindres (en général moins d'un facteur cinq), mais comme elles s'ajoutent aux variations de l'absorption, elles donnent lieu à des variations interindividuelles très importantes dans les pics de concentration sanguine. Dans le monde, les principales causes de sous-dosage sont les suivantes : mauvaise automédication par suite d'une observance insuffisante du traitement, disponibilité non contrôlée des médicaments et application de schémas thérapeutiques incorrects, utilisation de médicaments non conformes achetés dans des échoppes ou au marché ou encore mauvaise administration au domicile. Les infestations aiguës sont les principales sources de sélection d'une résistance de novo. Des médicaments dont la qualité est assurée, l'éducation, une prescription correcte, la bonne observance du traitement ainsi que des emballages et des formes galénique optimisés sont donc d'une importance capitale pour prévenir l'émergence d'une résistance aux antipaludéens.

A6.3.2.2 Vitesse d'élimination des médicaments

Dans certaines régions du monde l'intensité de la transmission peut atteindre trois piqûres infestantes par personne et par jour. Dans de telles conditions, une personne qui prend un antipaludéen pour un traiter un paludisme symptomatique expose non seulement au médicament les plasmodies responsables de l'infestation, mais aussi toutes celles qui sont

nouvellement apparues à partir du foie au cours de la phase d'élimination du médicament; plus la demi-vie d'élimination terminale est longue, plus l'exposition est importante. La durée de la demi-vie terminale d'élimination est un élément important de la tendance que peut avoir un antipaludéen à sélectionner une résistance (13–15). Certains antipaludéens rapidement éliminés (par exemple les dérivés de l'artémisinine) n'exposent jamais les plasmodies infestantes à une concentration intermédiaire, car ils sont complètement éliminés au cours des deux jours que dure le cycle de la forme asexuée. D'autres (comme la méfloquine ou la chloroquine) ont des demi-vie d'élimination de plusieurs semaines ou plusieurs mois et comportent donc un risque durable de sélection d'une résistance.

A l'exception des dérivés de l'artémisinine, le taux maximal de réduction de la population plasmodiale (taux d'élimination) ne dépasse pas un facteur mille par cycle (16). Après la schizogonie hépatique, une exposition d'au moins deux cycles asexués (4 jours) à des concentrations thérapeutiques est nécessaire pour éradiquer les stades sanguins libérés à partir du foie. Même avec un taux d'élimination maximal chez les plasmodies sensibles et un taux de croissance maximum chez celles qui sont résistantes, celles-ci ne l'emportent sur les plasmodies sensibles qu'au cours du troisième cycle asexué. Par conséquent, les médicaments qui sont rapidement éliminés (comme les dérivés de l'artémisinine ou la quinine) ne peuvent pas sélectionner une résistance au cours de la phase d'élimination. À l'évidence, plus le degré de résistance conféré par la mutation est élevé (c'est-à-dire plus la CI90R des plasmodies résistantes est élevée par rapport à la CI90 des plasmodies sensibles, CI90S), plus les chances de sélection sont importantes.

Une gamétoctémie patente a plus de chances d'être observée au cours des recrudescences que lors des primo-infestations. Par conséquent, si une résistance apparaît de novo au cours d'une infestation symptomatique aiguë traitée, la probabilité de transmission à partir de la recrudescence ultérieure (comportant les nouveaux gènes de résistance) sera plus élevée que dans le cas d'une infestation nouvellement contractée au cours de la phase d'élimination de l'antipaludéen administré pour traiter la première infestation et ce, même si elle a donné lieu à une densité parasitaire identique (17).

A6.3.3 Propagation de la résistance

Plusieurs modèles mathématiques ont été élaborés afin d'étudier la propagation de la résistance aux antipaludéens (10, 15, 18, 19). Cette propagation est déterminée par l'avantage conféré en matière de reproduction par le mécanisme de la résistance. La raison en est le portage accru, lié à l'échec thérapeutique, des gamétoctes (tant lors de la primo-infestation que lors des recrudescences ultérieures), qui sont les "donneurs", et la pression de sélection exercée par les concentrations résiduelles d'antipaludéens à élimination lente chez des receveurs potentiels. Une longue demi-vie d'élimination conduit à de longues périodes de chimioprophylaxie après traitement.

La résistance, codée par des mutations multiples au niveau d'un seul locus, peut s'articuler en deux phases qui se chevauchent. Une première phase, au cours de laquelle le médicament est mieux toléré par les plasmodies mais durant laquelle les doses thérapeutiques éliminent généralement encore l'infestation et une seconde phase pendant laquelle des échecs cliniques commencent à se produire. Cette seconde phase est très rapide et il est essentiel que des programmes de surveillance soient en place et soient capables de surveiller le passage de la première à la seconde phase. Dans les zones de forte transmission, la première phase peut survenir plus rapidement, mais la seconde est alors plus lente. Les associations thérapeutiques ralentissent sensiblement la vitesse d'évolution de la résistance, mais encore faut-il les mettre en route avant qu'une résistance à l'un des constituant se soit manifestée.

A6.4 Prévention de la résistance à l'aide des associations thérapeutiques

La théorie qui est à la base de l'utilisation d'associations thérapeutiques pour le traitement de la tuberculose, de la lèpre et de l'infection à VIH est bien connue et elle a récemment été appliquée au paludisme (4,5,18,20–23). Si deux médicaments ayant des modes d'action différents et, par conséquent, des mécanismes de résistance également différents, sont utilisés en association, la probabilité qu'une plasmodie soit résistante aux deux médicaments à la fois est égale au produit des probabilités de résistance à chacun de ces médicaments. Si par exemple, la probabilité qu'une plasmodie soit résistante à chacun de deux médicaments A et B est égale dans les deux cas à 1 sur 10^{12} , cela signifie qu'un mutant résistant apparaîtra spontanément chez 1 plasmodie sur 10^{24} ($10^{12} \times 10^{12}$). Comme on part du principe qu'il y environ 10^{17} plasmodies dans l'ensemble du monde et un total cumulé de moins de 10^{20} plasmodies au cours d'une année, on peut dire qu'une telle plasmodie résistante aux deux médicaments apparaîtrait spontanément en gros une fois tous les 10 000 ans - pour autant que les plasmodies soient toujours exposées simultanément à l'association des deux médicaments. Ainsi, plus la probabilité pour une plasmodie de développer une résistance de novo est faible, plus l'émergence de la résistance prendra de temps.

On n'a pas encore mis en évidence une résistance stable aux dérivés de l'artémisinine et on ne parvient pas non plus pour l'instant à la provoquer au laboratoire, ce qui incite à penser qu'elle doit être en réalité très rare. Une résistance de novo à la chloroquine est également très rare et semble n'être apparue et ne s'être propagée qu'à deux reprises dans le monde au cours de la première décennie d'utilisation de ce produit dans les années 1950 (24). En revanche, une résistance aux antifoliques et à l'atovaquone apparaît assez fréquemment (par exemple, la résistance aux antifoliques a atteint un niveau élevé dans les deux ans qui ont suivi le déploiement initial du proguanil dans la péninsule malaise en 1947) et on peut facilement l'obtenir expérimentalement (14,21). Dans un contexte de résistance à la chloroquine, une résistance à la méfloquine a fait son apparition en l'espace de six ans à la frontière nord-ouest de la Thaïlande (25). Les dérivés de l'artémisinine sont particulièrement efficaces en

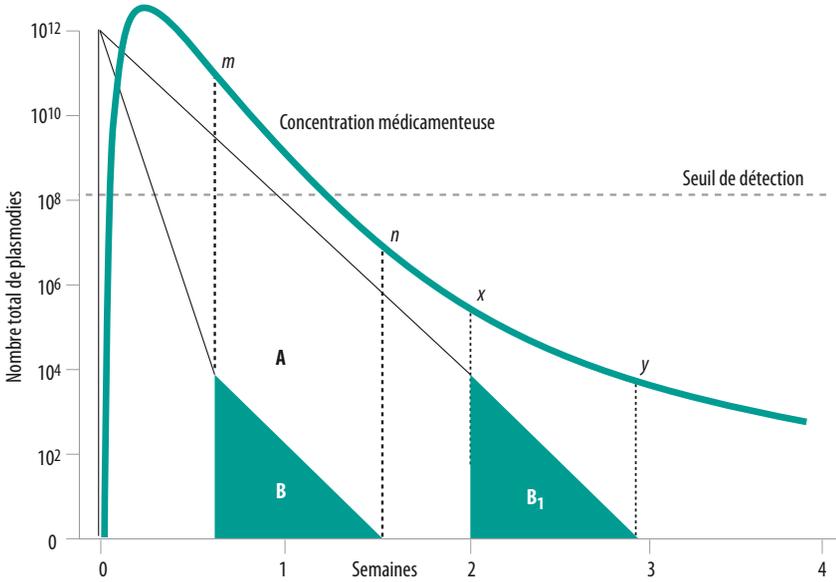
association avec d'autres antipaludéens à cause de leur taux d'élimination parasitaire très élevé (le taux de réduction de la population parasitaire correspond à un facteur 10 000 environ par cycle), de l'absence d'effets indésirables et de l'absence d'une résistance notable (5).

On a beaucoup débattu sur le point de savoir quelles étaient les propriétés pharmacocinétiques idéales d'un antipaludéen. Une élimination rapide garantit que la concentration résiduelle ne constituera pas un filtre sélectif pour les plasmodies résistantes, mais des médicaments ayant cette propriété (s'ils sont utilisés seuls) doivent être administrés pendant au moins 7 jours et il est difficile d'obtenir la bonne observance d'un traitement de 7 jours. Pour pouvoir être efficace dans un schéma thérapeutique de 3 jours, il faut généralement que la demi-vie d'élimination soit supérieure à 24 heures.

Les associations de dérivés de l'artémisinine (qui sont éliminés très rapidement) administrées pendant 3 jours, avec un antipaludéen à élimination lente comme la méfloquine, assurent une protection complète contre l'apparition d'une résistance aux dérivés artémisiniques à condition que l'observance soit bonne, mais elles laissent le "résidu" de méfloquine s'éliminer lentement sans protection. Une résistance pourrait peut-être apparaître chez les plasmodies résiduelles qui n'ont pas été tuées par le dérivé artémisinique. Toutefois, le nombre de plasmodies exposées uniquement à la méfloquine ne représente qu'une fraction infime (moins de 0,00001%) de celles qui sont présentes dans l'infestation symptomatique aiguë.

De plus, les plasmodies résiduelles sont confrontées à des concentrations relativement élevées de méfloquine et même si leur sensibilité est moindre, ces concentrations pourraient être suffisantes pour éradiquer l'infestation (Fig. A6.2). Cela étant, le résidu persistant de méfloquine constitue un filtre sélectif pour les plasmodies résistantes contractées ailleurs et contribue par conséquent à la propagation de la résistance une fois que celle-ci s'est développée. Pourtant, à la frontière nord-ouest de la Thaïlande, une région de faible transmission où la résistance à la méfloquine avait déjà fait son apparition, le déploiement systématique de l'association artésunate - méfloquine a, avec une efficacité spectaculaire, interrompu la résistance et fait reculer l'incidence du paludisme (25, 26). On estime que cette stratégie permet d'éviter efficacement l'émergence d'une résistance de novo dans un contexte de transmission plus intense, lorsque les infestations à forte biomasse constituent encore la principale source de cette résistance.

Figure A6.2 Efficacité de l'association artésunate + méfloquine vis-à-vis du nombre et de la résistance des plasmodies



Note: Association artésunate + méfloquine. Si l'on n'administre pas d'artésunate, le nombre de plasmodies exposées uniquement à la méfloquine est donné par l'aire de la surface A; si l'on administre l'association pendant 3 jours, le nombre de plasmodies exposées uniquement à la méfloquine est donné par l'aire de la surface B (100 millions de fois moins élevé). En outre, la concentration de méfloquine est plus élevée (m à n) en présence de B qu'en présence du même nombre de plasmodies (B_1) si l'on n'administre pas d'artésunate (x à y). Si une plasmodie porteuse d'une mutation de résistance à la méfloquine de novo apparaissait, elle serait encore sensible à l'artésunate. Par conséquent, la probabilité de sélectionner un mutant résistant est 100 millions de fois plus faible, puisque seulement 100 000 plasmodies au maximum sont exposées uniquement à la méfloquine après le quatrième jour (c'est-à-dire au cours du troisième cycle) et toute plasmodie résistante à l'artésunate sélectionnée initialement par l'artésunate serait toujours tuée par la méfloquine. L'association est donc plus efficace, elle réduit la transmission et évite l'apparition d'une résistance aux deux médicaments.

A6.5 Surveillance de la résistance aux antipaludéens

A6.5.1 Méthodes de surveillance

La rapidité avec laquelle la résistance aux antipaludéens s'est propagée au cours des dernières décennies rend encore plus nécessaire la mise en place d'une surveillance pour veiller à la prise en charge correcte des cas, permettre de déceler de bonne heure l'évolution des

caractéristiques de la résistance et donner des indications sur les points à revoir dans les politiques nationales de traitement du paludisme. L'une des méthodes de surveillance dont on dispose consiste à effectuer des tests d'efficacité thérapeutique (également appelés tests *in vivo*). Cette méthode comporte une évaluation réitérée des résultats cliniques et parasitologiques du traitement au cours d'une période donnée de suivi, à la recherche de toute réapparition des signes et symptômes du paludisme clinique ou de la parasitémie qui serait l'indice d'une réduction de la sensibilité plasmodiale au médicament en cause. Parmi les autres méthodes, figurent l'étude *in vitro*, sur des cultures, de la sensibilité des plasmodies aux médicaments, l'étude des mutations ponctuelles et de la duplication des gènes de résistance au moyen des techniques de la biologie moléculaire ou encore la mesure de la concentration des antipaludéens dans le sang.

A6.5.2 Notification des échecs thérapeutiques

Les premiers éléments importants qui apportent la preuve d'une extension de la résistance dans une région donnée sont souvent fournis par des rapports signalant des cas d'échec thérapeutique ou de moindre sensibilité aux médicaments. Ces éléments d'appréciation peuvent certes être biaisés, mais ils sont susceptibles d'être recueillis sans trop d'effort dans les centres de santé périphériques. Une fois normalisées et enregistrées, ces informations constituent une précieuse contribution aux systèmes nationaux d'alerte avancée et rendent plus facile et plus économique la surveillance de la résistance par les programmes nationaux.

A6.6 Critères de révision de la politique de traitement antipaludéen

Les *Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme* recommandent désormais de modifier la politique de traitement antipaludéen pour des taux d'échec thérapeutique bien plus faibles qu'auparavant. Cet important changement est motivé par le fait que l'on dispose de médicaments extrêmement efficaces et par la prise de conscience, tant des conséquences de la pharmacorésistance sur la morbidité et la mortalité, que de la nécessité d'obtenir des taux de guérison élevés dans le cadre de la lutte contre le paludisme.

Il est désormais recommandé de modifier le traitement de première intention dès que la proportion d'échecs totaux dépasse 10%. Il est toutefois admis que dans toute décision de ce genre, un certain nombre de facteurs doivent être pris en compte, notamment : la prévalence et la répartition géographique des échecs thérapeutiques notifiés; l'insatisfaction des soignants ou des malades vis-à-vis du traitement; le contexte politique et économique et l'existence d'autres solutions que le traitement communément utilisé qui soient économiquement abordables.

A6.7 Bibliographie

1. Bonhoeffer S, Lipsitch M, Levin BR. Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 1997, 94:12106–12111.
2. Lipsitch M, Levin BR. The population dynamics of antimicrobial chemotherapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, 41:363–373.
3. Austin DJ, Anderson RM. Studies of antibiotic resistance within the patient, hospitals and the community using simple mathematical models. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 1999, 354:721–738.
4. Peters W. *Chemotherapy and drug resistance in malaria, 2nd ed.* London, Academic Press, 1987.
5. White NJ. Antimalarial drug resistance and combination chemotherapy. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 1999, 354:739–749.
6. Jeffery GM, Eyles DE. Infectivity to mosquitoes of *Plasmodium falciparum* as related to gametocyte density and duration of infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1955, 4:781–789.
7. Mackinnon MJ, Hastings IM. The evolution of multiple drug resistance in malaria parasites. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 92:188–195.
8. Hastings IM, Mackinnon MJ. The emergence of drug-resistant malaria. *Parasitology*, 1998, 117:411–417.
9. Roper C et al. Intercontinental spread of pyrimethamine-resistant malaria. *Science*, 2004, 305:1124.
10. Dye C, Williams BG. Multigenic drug resistance among inbred malaria parasites. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 1997, 264:61–67.
11. White NJ. Antimalarial pharmacokinetics and treatment regimens. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1992, 34:1–10.
12. White NJ, van Vugt M, Ezzet F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. *Clinical Pharmacokinetics*, 1999, 37:105–125.
13. Watkins WM, Mosobo M. Treatment of *Plasmodium falciparum* malaria with pyrimethamine-sulphadoxine: selective pressure for resistance is a function of long elimination half-life. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1973, 87:75–78.
14. Nzila AM et al. Molecular evidence of greater selective pressure for drug resistance exerted by the long-acting antifolate pyrimethamine/sulfadoxine compared with the shorter-acting chlorproguanil/dapsone on Kenyan *Plasmodium falciparum*. *Journal of Infectious Diseases*, 2000, 181:2023–2028.
15. Hastings I, Watkins WM, White NJ. The evolution of drug-resistance in malaria: the role of the terminal elimination half-life. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 2002, 357:505–519.

16. White NJ. Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs in vivo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, 41:1413–1422.
17. Price RN et al. Risk factors for gametocyte carriage in uncomplicated falciparum malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 60:1019–1023.
18. Curtis CF, Otoo LN. A simple model of the build-up of resistance to mixtures of antimalarial drugs. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1986, 80:889–892.
19. Hastings IM. The origins of antimalarial drug resistance. *Trends in Parasitology*, 2004, 20:512–518.
20. Peters W. Drug resistance – a perspective. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1969, 63:25–45.
21. Peters W. The prevention of antimalarial drug resistance. *Pharmacology and Therapeutics*, 1990, 47:499–508.
22. Chawira AN et al. The effect of combinations of qinghaosu (artemisinin) with standard antimalarial drugs in the suppressive treatment of malaria in mice. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1987, 81:554–558.
23. White NJ et al. Averting a malaria disaster. *Lancet*, 1999, 353:1965–1967.
24. Su X et al. Complex polymorphisms in an approximately 330 kDa protein are linked to chloroquine-resistant *P. falciparum* in Southeast Asia and Africa. *Cell*, 1997, 91:593–603.
25. Nosten F et al. Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand; a prospective study. *Lancet*, 2000, 356:297–302.
26. Brockman A et al. *Plasmodium falciparum* antimalarial drug susceptibility on the north-western border of Thailand during five years of extensive artesunate-mefloquine use. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 94:537–544.

ANNEXE 7

PALUDISME SIMPLE À *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Les tableaux GRADE qui figurent dans la présente section sont basés sur une revue Cochrane publiée en 2009 sous le titre *Artemisinin-based combination therapies for treating uncomplicated malaria (1)*. Ce document a été utilisé en vue de répondre à des questions précises (sur l'utilisation actuelle des associations thérapeutiques à base d'artémisine) pour les besoins du Comité OMS d'experts du paludisme. Les éléments d'appréciation permettant de juger de l'efficacité de l'artéméter + luméfántrine et de l'artésunate + amodiaquine en Afrique ou de l'artésunate + méfloquine en Asie et en Amérique du Sud ne sont pas exposés ici, car il n'y avait pas de questions nouvelles concernant l'utilisation de ces associations. Les grandes lignes de la méthodologie utilisée pour cette analyse sont exposées ci-dessous.

Objectif

Comparer les effets des CTA à ceux d'autres CTA existantes ou à des associations d'antipaludéens sans dérivés de l'artémisinine dans le traitement du paludisme à *P. falciparum*. L'analyse ne portait que sur les CTA pour lesquelles des produits coformulés sont actuellement disponibles ou le seront sous peu. Les produits examinés étaient les suivants : dihydroartémisinine + pipéraquline; artésunate + méfloquine; artéméter + luméfántrine (six doses); artésunate + amodiaquine; artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine.

Méthodes de recherche

Une recherche bibliographique a été effectuée en août 2008; elle portait sur les bases de données suivantes : The Cochrane Infectious Disease Group Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, LILACS et metaRegister of Controlled Trials (mRCT), en utilisant comme mots-clés les termes " malaria" et "arte" ou encore "dihydroarte".

Critères d'inclusion

Essais comparatifs de substitution (appelés aussi " essais face à face") randomisés portant sur l'utilisation de CTA pour le traitement du paludisme simple à *falciparum* confirmé par examen microscopique chez l'adulte et l'enfant.

Recueil et analyse des données

Deux auteurs ont vérifié de manière indépendante si les essais répondaient aux critères d'inclusion ou présentaient des risques de biais et ils en ont extrait les données. Les données relatives aux issues primaires ont été analysées conformément au protocole de l'OMS d'évaluation et de surveillance de l'efficacité des antipaludéens pour le traitement du paludisme simple à *falciparum* (2003) et les médicaments ont été comparés en utilisant le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95 %. En

tant qu' issues secondaires, on a pris en compte les effets sur *P. vivax*, sur les gamétocytes et sur l'hémoglobine ainsi que les événements indésirables.

Résultats

Quarante-sept essais au total répondaient aux critères d'inclusion. Pour la totalité des cinq CTA, on a constaté que le taux d'échec était inférieur à 10 %, ce qui cadre avec les recommandations de l'OMS.

A7.1 QUESTION:

Les CTA sont-elles supérieures à l'AQ+SP pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* ?

Rappel

Dans la première édition des *Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme*, l'association AQ + SP n'avait été recommandée comme antipaludéen qu'à titre provisoire, tant que les associations thérapeutiques à base d'artémisinines ne seraient pas disponibles.

Application de la méthodologie GRADE

On a comparé les effets bénéfiques ou nocifs des CTA actuellement recommandées à ceux de l'AQ+SP en procédant à une méta-analyse des résultats d'essais randomisés contrôlés dans lesquels ces médicaments étaient comparés "face à face" (recherche effectuée en août 2008).

1. La DHA+PPQ est-elle supérieure à l'AQ+SP pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* en Afrique ? (voir le tableau GRADE A7.1.1)
2. L'AS+MQ est-elle supérieure à l'AQ+SP pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* en Afrique ? (voir le tableau GRADE A7.1.2)
3. L'association AL est-elle supérieure à l'AQ+SP pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* en Afrique ? (voir le tableau GRADE A7.1.3)
4. L'AS+AQ est-elle supérieure à l'AQ+SP pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* en Afrique ? (voir le tableau GRADE A7.1.4)

Dans le jugement qu'il a porté sur ces éléments d'appréciation, le Groupe GRADE de l'OMS a considéré comme importants les facteurs suivants

- il est posé comme condition préalable que les CTA aient un taux d'échec thérapeutique total inférieur à 10 % (corrigé pour exclure les nouvelles infestations) ;
- la recommandation porte sur le point de savoir si les CTA peuvent remplacer l'AQ+AS ;
- en l'absence d'éléments d'appréciation donnant à penser qu'il pourrait y avoir des différences importantes concernant les événements indésirables graves et compte tenu du fait qu'un traitement inapproprié pourrait avoir des conséquences fatales, le Groupe a

estimé que la seule issue ayant une importance critique était le taux d'échec avec correction par la PCR ;

- le Groupe a pris sa décision sans tenir compte des effets relatifs sur *P. vivax*.

Autres considérations

Comme l'amodiaquine et la sulfadoxine-pyriméthamine restent disponibles en monothérapie, le degré de résistance à ces antipaludéens va vraisemblablement s'accroître, ce qui aura pour conséquence de les rendre moins durablement utiles comme médicaments à associer aux dérivés de l'artémisinine.

Décision

En se basant sur ces tableaux, le Groupe GRADE de l'OMS **a recommandé avec force** que l'association AQ+SP ne figure plus sur la liste des médicaments recommandés pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum*

Tableau GRADE A7.1.1

L'association DHA+PPQ est-elle plus efficace que AQ+SP pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* en Afrique ?

Évaluation de la qualité		Récapitulatif des résultats						Qualité	Importance			
		Nbre de malades		Effet								
Nbre de malades	Type d'essai	Limites du modèle	Incohérence	Incompatibilité	Imprecision	Autres considérations	DHA + PPQ	AQ + SP	Risque relatif Absolu (IC 95%)			
EFFICACITÉ : échec total (<i>P. falciparum</i>) au 28 ^e jour avec correction par PCR ¹												
2	Essai randomisé ²	Pas importantes ^{3,4}	Pas marquée ⁵	Marquée ^{6,7}	Pas importante ⁸	Aucune	14/408 (3,4%)	45/394 (11,4%)	RR 0,3 (0,17–0,54)	80 de moins pour 1000 (de 52 de moins à 95 de moins)	MOYENNE	CRITIQUE
EFFICACITÉ : échec total (<i>P. falciparum</i>) au 28 ^e jour sans correction par PCR ¹												
2	Essai randomisé ²	Pas importantes ³	Pas marquée ⁵	Marquée ^{6,7}	Pas importante ⁸	Aucune	28/422 (6,6%)	77/426 (18,1%)	RR 0,37 (0,25–0,55)	114 de moins pour 1000 (de 81 de moins à 136 de moins)	MOYENNE	IMPORTANTE
POTENTIEL DE TRANSMISSION : développement des gamétocytes (chez ceux initialement négatifs)												
1	Essai randomisé	Pas importantes ⁹	Sans objet	Marquée ^{6,11}	Très importante ¹⁰	Aucune	7/184 (3,8%)	10/183 (5,5%)	RR 0,7 (0,27–1,79)	17 de moins pour 1000 (de 40 de moins à 43 de plus)	TRÈS FAIBLE	IMPORTANTE
EFFETS NOCIFS : événements indésirables graves (décès compris)												
1	Essai randomisé	Pas importantes ⁹	Sans objet	Marquée ¹¹	Très importante ¹²	Aucune	0/187 (0%)	0/187 (0%)	Impossible à estimer	Impossible à estimer	TRÈS FAIBLE	IMPORTANTE
EFFETS NOCIFS : vomissements précoces – non notifiés ¹³												
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	IMPORTANTE

Remarque du Groupe : Dans l'un de ces deux essais (Rwanda) le taux d'échec total (corrige par PCR) avec l'association AQ+SP dépassait le taux maximum de 10% recommandé par l'OMS.

Conclusions du Groupe : La DHA+PPQ est plus efficace que l'AQ+SP pour le traitement du paludisme à falciparum (éléments d'appréciation de qualité moyenne).

Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne l'effet sur les gaméocytes (éléments d'appréciation de très faible qualité).

Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne l'incidence des événements indésirables graves (éléments d'appréciation de très faible qualité).

1. Dans un essai (2) on a également fait état d'un échec thérapeutique au jour 42 et aucune différence n'a été relevée.
2. Burkina Faso (2) et Rwanda (3).
3. Pas de limites importantes : la dissimulation des affectations a été considérée comme ne comportant qu'un "faible risque de biais" dans tous les essais qui ont fait état de ce résultat ; dans un des essais, l'affectation au groupe traité était dissimulée au personnel de laboratoire.
4. A noter qu'en raison de sa demi-vie plus longue, on a pu sous-estimer les échecs thérapeutiques de l'association DHA + PPQ à ce stade.
5. Pas d'incohérence importante : on a noté une faible incohérence.
6. Le caractère incompatible des éléments d'appréciation est marqué : en raison de la variabilité des taux de résistance à l'amodiaquine et à la sulfaoxine-pyriméthamine, l'extrapolation des résultats à d'autres zones n'est probablement pas fiable.
7. Essais effectués au Burkina Faso (holoendémique) et au Rwanda (intensité de la transmission non précisée) ; les enfants de moins de 6 mois, ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes ont été exclus de l'essai.
8. Pas d'imprécision importante : les deux limites de l'intervalle de confiance à 95% pour l'estimation globale impliquent que la DHA+PPQ a un effet bénéfique appréciable par rapport à l'AQ+SP.
9. Pas de limites importantes : la dissimulation des affectations était correcte ; essai sans mise en aveugle.
10. Imprécision très importante : l'IC à 95% est large et inclut un effet bénéfique ou nocif appréciable de chaque médicament par rapport à l'autre.
11. Incompatibilité marquée : un seul essai a fait état de ce résultat (2).
12. Imprécision très importante : aucun événement particulier n'a été enregistré ; il est improbable que des essais de cette taille puissent mettre en évidence des événements indésirables graves rares mais importants.
13. Un essai (2) a fait état de vomissements le jour 0 du traitement (en tant que critère d'exclusion et non pas en tant que résultat du traitement) et on n'a pas observé de différence.

Tableau GRADE A7.1.2

L'association AS+MQ est-elle supérieure à AQ+SP pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* en Afrique ?

Évaluation de la qualité		Récapitulatif des résultats							Qualité	Importance		
		Nbre de malades		Effet			Autres considérations	Impossibilité à estimer			TRÈS FAIBLE	CRITIQUE
Nbre de malades	Type d'essai	Limites du modèle	Incohérence	Incompatibilité	Imprécision	AS + MQ			AQ + SP	Risque relatif Absolu (IC95%)		
EFFICACITÉ : échec total au 28 ^e jour avec correction par PCR ¹												
1	Essai randomisé ²	Importantes ³	Sans objet	Marquée ^{4,5}	Très importante ⁶	Aucune	0/142 (0%)	0/154 (0%)	Impossible à estimer	Impossible à estimer	TRÈS FAIBLE	CRITIQUE
EFFICACITÉ : échec total au 28 ^e jour sans correction par PCR												
1	Essai randomisé ²	Importantes ³	Sans objet	Marquée ^{4,5}	Très importante ⁷	Aucune	2/144 (1,4%)	2/156 (1,3%)	RR 1,08 (0,15–59)	1 de plus pour 1000 (de 11 de moins à 80 de plus)	TRÈS FAIBLE	IMPORTANTE
POTENTIEL DE TRANSMISSION : portage de gamétocytes au 7 ^e jour												
1	Essai randomisé ²	Importantes ³	Sans objet	Marquée ^{4,5}	Pas importante ⁸	Aucune	0/145 (0%)	19/161 (11,8%)	RR 0,03 (0–0,47)	114 de moins pour 1000 (de 63 à 118 de moins)	FAIBLE	IMPORTANTE
EFFETS NOCIFS : événements indésirables graves (décès compris)												
1	Essai randomisé	Importantes ³	Sans objet	Marquée ^{4,5}	Très importante ⁹	Aucune	0/145 (0%)	0/161 (0%)	Impossible à estimer	Impossible à estimer	TRÈS FAIBLE	IMPORTANTE
EFFETS NOCIFS : vomissements précoces – non notifiés												
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	IMPORTANTE

Remarque du Groupe : Cette comparaison n'a été communiquée que par un seul essai effectué au Sénégal dans lequel très peu d'événements ont été observés de sorte qu'aucune conclusion ne peut en être tirée.

Conclusion du Groupe : L'association AS + MQ pourrait être plus efficace contre les gamétoytes que l'AQ + SP (éléments d'appréciation de faible qualité).

1. A noter qu'en raison de sa demi-vie plus longue, on a pu sous-estimer les échecs thérapeutiques de l'association AS + MQ à ce stade.
2. Sénégal (4).
3. Limites importantes : la dissimulation des affectations a été jugée "peu claire" et il n'est pas fait état de mise en aveugle.
4. Incompatibilité marquée : seul un essai effectué au Sénégal a signalé ce résultat ; l'extrapolation de ce résultat à d'autres pays n'est probablement pas fiable.
5. Les enfants âgés de moins de 1 an ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes ont été exclus.
6. Imprécision très importante : aucun événement observé au cours de cet essai.
7. Imprécision très importante : l'IC à 95% est large et inclut un effet bénéfique ou néfaste appréciable de chaque médicament par rapport à l'autre.
8. Pas d'imprécision importante : les deux limites de l'intervalle de confiance à 95% impliquent un effet bénéfique appréciable de l'AS+MQ par rapport à l'AQ+SP; au jour 14, tous les participants des deux groupes avaient éliminé leurs gamétoytes.
9. Imprécision très importante : aucun événement indésirable grave n'a été observé lors de cet essai; il est improbable que des essais de cette taille puissent mettre en évidence des événements indésirables graves rares mais importants.

Tableau GRADE A7.1.3

L'association AL est-elle supérieure à l'AQ+SP pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* en Afrique ?

Évaluation de la qualité		Récapitulatif des résultats						Qualité	Importance			
		Nbre de malades			Effet							
Nbre de malades	Type d'essai	Limites du modèle	Incohérence	Incompatibilité	Imprecision	Autres considérations	AL	AQ + SP	Risque relatif Absolu (IC 95%)			
EFFICACITÉ : échec total (<i>P. falciparum</i>) au 28 ^e jour avec correction par PCR – Afrique (sauf Burkina Faso) ¹												
3	Essai randomisé ²	Pas importantes ^{3,4}	Pas marquée ⁵	Importante ⁷	Pas importante ⁸	Aucune	8/460 (1,7%)	67/459 (14,6%)	RR 0,12 (0,06–0,24)	128 de moins par 1000 (de 111 à 137 de moins)	MOYENNE	CRITIQUE
EFFICACITÉ : échec total (<i>P. falciparum</i>) au 28 ^e jour sans correction par PCR – Afrique (sauf Burkina Faso)												
4	Essai randomisé ²	Pas importantes ^{3,4}	Pas marquée ⁵	Importante ^{6,7}	Pas importante ⁸	Aucune	144/978 (14,7%)	398/971 (41%)	RR 0,35 (0,3–0,41)	267 de moins par 1000 (de 242 à 287 de moins)	MOYENNE	IMPORTANTE
EFFICACITÉ : échec total (<i>P. falciparum</i>) au 28 ^e jour avec correction par PCR – Burkina Faso ⁹												
2	Essai randomisé ¹⁰	Pas importantes ¹¹	Pas marquée ⁵	Très importante ¹²	Très importante ¹³	Aucune	10/360 (2,8%)	8/390 (2,1%)	RR 1,39 (0,55–3,47)	8 de plus par 1000 (de 9 de moins à 52 de plus)	TRÈS FAIBLE	CRITIQUE
EFFICACITÉ : échec total au 28 ^e jour sans correction par PCR – Burkina Faso												
2	Essai randomisé ¹⁰	Pas importantes ¹¹	Pas marquée ⁵	Très importante ¹²	Pas importante ¹⁴	Aucune	73/423 (17,3%)	22/404 (5,4%)	RR 3,17 (2,01–5,01)	117 de plus par 1000 (de 55 à 217 de plus)	FAIBLE	IMPORTANTE
POTENTIEL DE TRANSMISSION : portage de gamétocytes au 14 ^e jour ¹⁵												
4	Essai randomisé	Importantes ¹⁶	Pas marquée ⁵	Peu marquée	Importante ¹⁷	Aucune	8/761 (1,1%)	19/775 (2,5%)	RR 0,46 (0,21–1,01)	13 de moins par 1000 (de 20 de moins à 0 de plus)	FAIBLE	IMPORTANTE
EFFETS NOCIFS : événements indésirables graves (décès compris)												
5	Essai randomisé	Pas importantes ¹⁸	Pas marquée ⁵	Peu marquée	Très importante ¹³	Aucune	16/1319 (1,2%)	18/1365 (1,3%)	RR 1,08 (0,56–2,08)	1 de plus par 1000 (de 6 de moins à 14 de plus)	FAIBLE	IMPORTANTE
EFFETS NOCIFS : vomissements précoces – non notifiés ¹⁹												
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	IMPORTANTE

Remarque du Groupe : Les données obtenues dans les différents essais montrent que le taux d'échec de l'association AQ+SP a dépassé la norme de 10% recommandée par l'OMS dans deux essais sur cinq.

Conclusions du Groupe : Dans la plupart des zones où elle a été étudiée, l'association AL est plus efficace que l'AQ+SP pour le traitement du paludisme à falciparum (éléments d'appréciation de qualité moyenne).

L'AL est plus efficace contre les gamétocytes que l'AQ+SP (éléments d'appréciation de faible qualité).

Aucune différence n'a été observée quant à l'incidence des événements indésirables graves (éléments d'appréciation de faible qualité).

1. A noter qu'en raison de sa demi-vie plus longue, les échecs thérapeutiques de l'AL6 ont pu être sous estimés à ce stade.
2. Rwanda (5), Sénégal (4) et Ouganda (6).
3. Pas de limites importantes : la dissimulation des affectations a été jugée "à faible risque de biais" dans deux des cinq essais; l'analyse de la sensibilité en excluant l'essai pour lequel la dissimulation n'était pas très claire n'a pas sensiblement modifié le résultat.
4. La mise en aveugle n'était satisfaisante que dans un seul essai.
5. Pas d'incohérence importante : l'incohérence était faible.
6. Incompatibilité marquée : l'efficacité de l'AQ+SP est très variable, ce qui rend peu fiable l'extrapolation des résultats à d'autres contextes.
7. Les essais ont été effectués en Ouganda (mésotempérique), au Rwanda (transmission non précisée) et au Sénégal (transmission modérée). Les enfants de moins de 6 mois ainsi que les femmes enceintes et allaitantes ont été exclus.
8. Pas d'imprécision importante : les deux limites de l'intervalle de confiance à 95% de l'estimation globale impliquent un effet bénéfique appréciable de l'AL6 par rapport à l'AQ+SP.
9. Les données d'un essai effectué au Burkina Faso étaient également disponibles pour le 42^e jour.
10. Burkina Faso (2,7).
11. Pas de limites importantes : la dissimulation des affectations a été jugée "à faible risque de biais" dans un essai et pas très claire dans l'autre ; il y a eu mise en aveugle dans un essai. Incompatibilité très marquée : le taux d'échec du traitement avec l'AQ+SP semble inhabituellement faible au Burkina Faso; ce résultat ne doit pas être extrapolé aux autres pays.
12. Imprécision très importante : l'intervalle de confiance à 95% de l'estimation globale est large et inclut un effet bénéfique ou nocif appréciable de chaque médicament par rapport à l'autre.
13. Pas d'imprécision importante : les deux limites de l'intervalle de confiance à 95% de l'estimation globale indiquent un effet bénéfique appréciable de l'AQ+SP par rapport à l'AL6.
14. On disposait également de données concernant le 7^e jour où le portage des gamétocytes était sensiblement plus faible avec l'AL6.
15. Limites importantes : dans deux essais sur quatre, la dissimulation des affectations n'était pas satisfaisante; en excluant ces deux essais, le résultat est sensiblement meilleur pour l'AL6.
16. Imprécision importante : l'intervalle de confiance à 95% de l'estimation globale inclut un effet bénéfique appréciable avec l'AL6 et pas de différence entre les deux médicaments.
17. Pas de limites importantes : la dissimulation des affectations a été jugée "à faible risque de biais" dans trois essais.
18. Deux essais ont fait état de vomissements le jour 0 du traitement (en tant que critère d'exclusion et non pas en tant que résultat du traitement) et n'ont pas observé de différence.

Tableau GRADE A7.1.4
L'association AS+AQ est-elle supérieure à l'AQ+SP pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* en Afrique ?

Évaluation de la qualité		Récapitulatif des résultats					Qualité	Importance				
		Nbre de malades		Effet								
Nbre de malades	Type d'essai	Limites idu modèle	Incohérence	Incompatibilité	Imprecision	Autres considérations	AS + AQ	AQ + SP	Risque relatif Absolu (IC 95%)	Qualité	Importance	
EFFICACITÉ : échec total (<i>P. falciparum</i>) au 28 ^e jour avec correction par PCR												
5	Essai randomisé ¹	Pas importantes ²	Importante ³	Pas marquée ⁴	Très importante ⁵	Aucune	73/1137 (6,4%)	136/1020 (13,3%)	Pas de regroupement	Pas de regroupement	TRÈS FAIBLE	CRITIQUE
EFFICACITÉ : échec total (<i>P. falciparum</i>) au 28 ^e jour sans correction par PCR												
7	Essai randomisé	Pas importantes ⁶	Importante ⁷	Pas marquée ⁴	Très importante ⁵	Aucune	635/2089 (30,4%)	718/1888 (38%)	Pas de regroupement	Pas de regroupement	TRÈS FAIBLE	IMPORTANTE
POTENTIEL DE TRANSMISSION : portage de gamétocytes au 14 ^e jour												
3	Essai randomisé	Pas importantes ⁸	Importante ⁷	Pas marquée ⁴	Très importante ⁵	Aucune	8/548 (1,5%)	13/346 (3,8%)	Pas de regroupement	Pas de regroupement	TRÈS FAIBLE	IMPORTANTE
EFFETS NOCIFS : évènements indésirables graves (décès compris)												
7	Essai randomisé	Pas importantes ⁶	Pas Pas importantes ⁹	Pas marquée ⁴	Importante ¹⁰	Aucune	20/2116 (0,9%)	35/1944 (1,8%)	RR 0,61 (0,36-1,03)	7 de moins par 1000 (de 12 de moins à 1 de plus)	MOYENNE	IMPORTANTE
EFFETS NOCIFS : vomissements précoces – non notifiés												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE

Remarques du Groupe : Le taux d'échec total (avec correction par la PCR) de l'AQ+SP a dépassé la norme de 10 % fixée par l'OMS dans trois essais sur cinq mais l'association donne encore de bons résultats à Madagascar et au Sénégal.

Ces résultats variables traduisent vraisemblablement des variations dans la résistance aux constituants de l'association.

Conclusions du Groupe : L'AS+AQ pourrait être plus efficace contre les gamétocytes que l'AQ+SP (au 7^e jour, pas au 14^e jour) (éléments d'appréciation de très faible qualité). On n'a pas observé de différence dans l'incidence des événements indésirables graves (éléments d'appréciation de faible qualité).

1. Madagascar (8), Rwanda (3), Sénégal (4), Ouganda (6,9).
2. Pas de limites importantes : la dissimulation des affectations a été jugée "à faible risque de biais" dans les trois essais; en excluant les essais dans lesquels la dissimulation n'était pas satisfaisante, on ne note pas de modification sensible du résultat; dans quatre essais, les affectations ont été dissimulées au personnel de laboratoire.
3. Incohérence importante : l'incohérence était forte; l'AS+AQ a donné de meilleurs résultats que l'AQ+SP dans trois essais, mais l'AQ+SP donne encore de bons résultats à Madagascar et au Sénégal.
4. Pas d'incompatibilité marquée : les essais ont été effectués dans divers pays d'Afrique. Les enfants de moins de 6 mois ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes ont été exclus.
5. Imprécision très importante : les données n'ont pas été regroupées; il est vraisemblable que l'effet du traitement varie d'un contexte à l'autre.
6. Pas de limites importantes : la dissimulation des affectations a été jugée "à faible risque de biais" dans cinq essais; l'exclusion des essais dans lesquels la dissimulation n'était pas satisfaisante n'a pas sensiblement modifié le résultat; dans cinq essais, il a été procédé aux affectations à l'insu du personnel de laboratoire.
7. Incohérence importante : du fait qu'il y avait une forte incohérence, les données n'ont pas été regroupées.
8. Pas de limites importantes : la dissimulation des affectations a été jugée "à faible risque de biais" dans deux essais.
9. Pas d'incohérence importante: l'incohérence était faible.
10. Imprécision importante : l'intervalle de confiance à 95% de l'estimation globale inclut un effet bénéfique appréciable de l'AS+AQ par rapport à l'AQ+SP et n'indique aucune différence entre les deux médicaments.

A7.2 QUESTION:

L'artésunate sur 3 jours est-il supérieur à l'artésunate sur 1 jour dans un traitement associé contre le paludisme simple à *P. falciparum* ?

Tableau GRADE A7.2.1
L'artésunate sur 3 jours est-il supérieur à l'artésunate sur 1 jour dans un traitement associé contre le paludisme simple à *P. falciparum* ?

Évaluation de la qualité		Récapitulatif des résultats				Importance					
		Nbre de malades		Effet							
Nbre de malades	Type d'essai	Limites du modèle	Incohérence	Incompatibilité	Imprecision	Autres considérations	AS sur 3 jours	AS sur 1 jour	Risque relatif Absolu (IC 95%)	Qualité	
EFFICACITÉ : échec parasitologique (y compris les réinfestations) au 28 ^e jour (suivi sur 28 jours)											
5	Essai randomisé	Pas important	Importante	Pas marquée ²	Très importante ³	Aucune	236/818 (28,9%)	382/816 (46,8%)	RR 0,62 (46,8%)	Pas de regroupement	TRÈS FAIBLE CRITIQUE

1. Pas de limites importantes : la dissimulation des affectations était correcte dans cinq des études mais peu claire dans la sixième (10).
2. Pas d'incompatibilité marquée : dans cinq essais, on a recruté des adultes et des enfants; dans un essai, uniquement des enfants.
3. Pas d'imprecision importante : la limite supérieure de l'indice de confiance à 95% de l'estimation globale donne à penser que l'artésunate sur 3 jours a un effet bénéfique appréciable.

A7.3 QUESTION: La DHA+PPQ peut-elle être utilisée à la place des CTA recommandées pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* ?

Rappel

La DHA+PPQ est un antipaludéen relativement nouveau qui n'était pas au nombre des CTA recommandées dans les *Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme*, 1^{re} édition.

Application de la méthodologie GRADE

On a évalué les effets bénéfiques et nocifs de la DHA+PPQ en procédant à une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés dans lesquels cette association était comparée "face à face" avec les CTA actuellement recommandés (recherche effectuée en août 2008).

1. La DHA+PPQ peut-elle être substituée à l'AS+MQ pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* en Asie et en Amérique du Sud ? (voir le tableau GRADE A7.3.1).
2. La DHA+PPQ peut-elle être substituée à l'AL6 pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* dans l'ensemble du monde? (voir le tableau GRADE A7.3.2).
3. La DHA+PPQ peut-elle être substituée à l'AS+AQ pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* dans l'ensemble du monde ? (voir le tableau GRADE A7.3.3).
(Il n'existait pas d'essais contrôlés randomisés dans lesquels la DHA+PPQ et l'AS+SP étaient comparées face à face).

Dans le jugement qu'il a porté sur ces éléments d'appréciation, le Groupe GRADE de l'OMS a considéré comme importants les facteurs suivants :

- il est posé comme condition préalable que les CTA aient un taux d'échec thérapeutique total inférieur à 10 % (corrigé pour exclure les nouvelles infestations) ;
- la recommandation porte sur le point de savoir si la DHA+PPQ peut être substituée à d'autres CTA et non si elle peut les remplacer, car on a intérêt à disposer de toute une gamme de CTA ;
- en l'absence d'éléments d'appréciation montrant qu'il pourrait y avoir des différences importantes concernant les événements indésirables graves et compte tenu du fait qu'un traitement inapproprié pourrait avoir des conséquences fatales, le Groupe a estimé que la seule issue ayant une importance critique était le taux d'échec avec correction par la PCR;
- le Groupe a pris sa décision sans tenir compte des effets relatifs sur *P. vivax*.

Autres considérations

Un sujet de préoccupation demeure, à savoir que la dose de dihydroartémisinine présente dans l'association soit suboptimale. Au moment de la publication, il n'existait pas d'association de dihydroartémisinine et de pipéraquine sous une forme répondant aux bonnes pratiques de fabrication.

Décision

En se basant sur ces tableaux, le Groupe GRADE de l'OMS **a recommandé avec force** que l'association DHJA+PPQ soit ajoutée à la liste des CTA recommandées pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* dans l'ensemble du monde

Tableau GRADE A7.3.1
La DHA+PPQ peut-elle être utilisée à la place de l'AS+MQ pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* en Asie et en Amérique du Sud?

Évaluation de la qualité		Récapitulatif des résultats						Qualité	Importance			
		Nbre de malades		Effet								
Nbre de malades	Type d'essai	Limites du modèle	Incohérence	Incompatibilité	Imprécision	Autres considérations	DHA + PPQ	AL	Risque relatif (IC 95%)	Absolu		
EFFICACITÉ : échec total (<i>P. falciparum</i>) au 63 ^e jour avec correction par PCR – Asie ¹												
3	Essai randomisé ²	Pas importantes ³	Pas importante ⁴	Pas marquée ⁵	Pas importante ⁶	Aucune	10/604 (1,7%)	21/458 (4,6%)	RR 0,39 (0,19–0,79)	28 de moins pour 1000 (de 10 de moins à 37 de moins)	GRANDE	CRITIQUE
EFFICACITÉ : échec total (<i>P. falciparum</i>) au 63 ^e jour sans correction par PCR – Asie ¹												
3	Essai randomisé ²	Pas importantes ³	Pas importante ⁴	Pas marquée ⁵	Pas importante ⁶	Aucune	73/667 (10,9%)	78/515 (15,1%)	RR 0,73 (0,54–0,98)	41 de moins pour 1000 (de 3 de moins à 69 de moins)	GRANDE	IMPORTANTE
EFFICACITÉ : échec total (<i>P. falciparum</i>) au 63 ^e jour avec correction par PCR – Amérique du Sud												
1	Essai randomisé ⁷	Pas importantes ⁸	Sans objet	Marquée ⁹	Très importante ¹⁰	Aucune	4/211 (1,9%)	0/224 (0%)	RR 9,55 (0,52–176,35)	Impossible à estimer	TRÈS FAIBLE	CRITIQUE
EFFICACITÉ : échec total (<i>P. falciparum</i>) au 63 ^e jour sans correction par PCR – Amérique du Sud												
1	Essai randomisé ⁷	Pas importantes ⁸	Sans objet	Marquée ⁹	Pas importante ¹¹	Aucune	12/219 (5,5%)	2/226 (0,9%)	RR 6,19 (1,4–27,35)	47 de plus pour 1000 (de 4 de plus à 237 de plus)	MOYENNE	IMPORTANTE
POTENTIEL DE TRANSMISSION : développement des gamétocytes (chez ceux négatifs initialement)												
4	Essai randomisé	Pas importantes ³	Pas importante ⁴	Pas marquée ¹²	Pas importante ¹¹	Aucune	29/814 (3,6%)	8/635 (1,3%)	RR 3,01 (1,37–6,63)	26 de plus pour 1000 (de 5 de plus à 73 de plus)	GRANDE	IMPORTANTE
EFFETS NOCIFS : événements indésirables graves (décès y compris)												
8	Essai randomisé	Pas importantes ¹³	Pas importante ⁴	Pas marquée	Très importante ¹⁴	Aucune	12/1465 (0,8%)	8/1152 (0,7%)	RR 0,9 (0,38–2,15)	1 de moins pour 1000 (de 4 de moins à 8 de plus)	FAIBLE	IMPORTANTE
EFFETS NOCIFS : vomissements précoces												
5	Essai randomisé	Importantes ¹⁵	Pas importante ⁴	Pas marquée	Importante ¹⁶	Aucune	74/833 (8,9%)	88/785 (11,2%)	RR 0,87 (0,66–1,14)	15 de moins pour 1000 (de 38 de moins à 16 de plus)	FAIBLE	IMPORTANTE

Remarque du Groupe : Dans ces essais, les deux médicaments ont un taux d'échec total (corrige par la PCR) au 63^e jour qui est inférieur à 10 %, ce qui est conforme aux recommandations de l'OMS.

Conclusion du Groupe : En Asie, la DHA + PPQ est au moins aussi efficace que l'AS+MQ pour le traitement du paludisme à falciparum (éléments d'appréciation de grande qualité).

La DHA+PPQ n'est pas aussi efficace contre les gamétocytes que l'AS+MQ (éléments d'appréciation de grande qualité).
Aucune différence n'a été relevée en ce qui concerne l'incidence des événements indésirables graves (éléments d'appréciation de faible qualité).

1. On disposait aussi de données sur les échecs thérapeutiques aux 42^e et 28^e jours et aucune différence n'a été relevée entre les deux médicaments.
2. Cambodge (11) et Thaïlande (12,13).
3. Pas de limites importantes : la dissimulation des affectations a été jugée "à faible risque de biais" dans tous les essais qui avaient communiqué cette issue ; dans deux des essais, l'affectation aux différents groupes a été effectuée à l'insu du personnel de laboratoire.
4. Pas vraiment d'incohérence : l'incohérence était peu importante.
5. Pas d'incompatibilité marquée : les essais ont été effectués en Asie (Cambodge et Thaïlande) dans des régions de transmission faible et instable ; les enfants de moins de 1 an ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes ont été exclus.
6. Pas d'imprécision importante : l'intervalle de confiance à 95 % de l'estimation globale inclut un effet bénéfique appréciable de la DHA+PPQ par rapport à l'AS+MQ ainsi qu'un effet bénéfique non appréciable.
7. Pérou (14).
8. Pas de limites importantes : la dissimulation des affectations a été jugée "à faible risque de biais" ; on ne dit pas comment on a procédé pour les affectations à l'aveugle dans cet essai.
9. Incohérence marquée : un seul essai, effectué au Pérou, dans un contexte de faible transmission ; les enfants de moins de 5 ans ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes ont été exclus.
10. Imprécision très importante : l'intervalle de confiance à 95 % de l'estimation globale est large et inclut un effet bénéfique ou nocif appréciable pour chaque médicament par rapport à l'autre.
11. Pas d'imprécision importante : les deux limites de l'intervalle de confiance à 95 % donnent à penser que l'AS+MQ présente un effet bénéfique appréciable par rapport à la DHA+PPQ.
12. Pas d'incompatibilité marquée : essais effectués en Asie et en Amérique du Sud dans des zones de transmission faible et instable.
13. Pas de limites importantes : la dissimulation des affectations a été jugée "à faible risque de biais" dans sept essais sur huit.
14. Imprécision très importante : l'intervalle de confiance à 95 % de l'estimation globale inclut un effet bénéfique ou nocif appréciable des deux médicaments l'un par rapport à l'autre.
15. Limites importantes : tous ces essais étaient des essais ouverts et ils ont été jugés "à haut risque de biais" en ce qui concerne les affectations à l'aveugle.
16. Imprécision importante : l'intervalle de confiance à 95 % de l'estimation globale inclut un bénéfice appréciable de la DHA+PPQ par rapport à l'AS+MQ et aucune différence entre les deux médicaments.

Tableau GRADE A7.3.2
La DHA+PPQ peut-elle être utilisée à la place de l'AL6 pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* dans l'ensemble du monde?

Évaluation de la qualité		Récapitulatif des résultats					Qualité	Importance				
		Nbre de malades		Effet								
Nbre de malades	Type d'essai	Limites du modèle	Incohérence	Incompatibilité	Imprecision	Autres considérations	DHA + PPQ	AL	Risque relatif Absolu (IC 95%)			
EFFICACITÉ : échec total (<i>P. falciparum</i>) au 42 ^e jour avec correction par PCR ¹												
4	Essai randomisé ²	Pas importantes ^{3,4}	Pas importante ⁵	Pas marquée ⁶	Pas importante ⁷	Aucune	24/662 (3,6%)	48/524 (9,2%)	RR 0,42 (0,26–0,67)	53 de moins pour 1000 (de 30 de moins à 68 de moins)	GRANDE	CRITIQUE
EFFICACITÉ : échec total (<i>P. falciparum</i>) au 42 ^e jour sans correction par PCR ¹												
4	Essai randomisé ²	Pas importantes ³	Importante ⁸	Pas marquée ⁶	Importante ⁹	Aucune	143/781 (18,3%)	235/711 (33,1%)	Pas de regroupement	Pas de regroupement	FAIBLE	IMPORTANTE
POTENTIEL DE TRANSMISSION : développement des gamétocytes (chez ceux négatifs initialement)												
3	Essai randomisé	Pas importantes ¹⁰	Très importante ¹¹	Pas marquée ¹²	Très importante ¹³	Aucune	25/555 (4,5%)	42/523 (8%)	Pas de regroupement	Pas de regroupement	TRÈS FAIBLE	IMPORTANTE
EFFETS NOCIFS : événements indésirables graves (décès y compris)												
4	Essai randomisé	Pas importantes ³	Pas importante ⁵	Pas marquée ⁶	Très importante ¹⁴	Aucune	10/992 (1%)	6/972 (0,6%)	RR 1,61 (0,59–4,41)	4 de plus pour 1000 (de 2 de moins à 20 de plus)	FAIBLE	IMPORTANTE
EFFETS NOCIFS : vomissements précoces												
2	Essai randomisé	Importantes ¹⁵	Pas importante ⁵	Pas marquée	Très importante ¹⁴	Aucune	18/575 (3,1%)	13/572 (2,3%)	RR 1,38 (0,68–2,78)	9 de plus pour 1000 (de 7 de moins à 41 de plus)	TRÈS FAIBLE	IMPORTANTE

Remarque du Groupe : Dans ces essais, les deux médicaments ont présenté un taux d'échec total (avec correction par la PCR) au 42^e jour qui était inférieur à la valeur de 10 % recommandée par l'OMS.
Conclusion du Groupe: La DHA+PPQ est plus efficace que l'AL6 pour le traitement du paludisme (éléments d'appréciation de grande qualité).

Aucune différence n'a été relevée concernant l'incidence des événements indésirables graves (éléments d'appréciation de faible qualité).

1. Des données sont également disponibles concernant le taux d'échec au 28^e jour, mais elles n'apportent aucun complément d'information utile.
2. Burkina Faso (2), Indonésie (15) et Ouganda (16,17).
3. Pas de limites importantes : la dissimulation des affectations était bonne dans tous les essais; dans trois essais, on a procédé aux affectations à l'insu du personnel de laboratoire.
4. A noter qu'en raison de la durée plus longue de sa demi-vie, les échecs thérapeutiques de la DHA+PPQ ont pu être sous-estimés à ce stade.
5. Pas vraiment d'incohérence : l'incohérence était faible.
6. Pas d'incompatibilité marquée : les essais ont été effectués en Afrique (Burkina Faso et Ouganda) et en Asie (Indonésie) dans des zones de transmission forte, modérée et instable; les enfants de moins de 6 mois ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes ont été exclus.
7. Pas d'imprécision importante : les deux limites de l'intervalle de confiance à 95 % de l'estimation globale impliquent que la DHA+PPQ présente un effet bénéfique appréciable par rapport à l'AS+MQ.
8. Incohérence importante : comme il y avait une forte hétérogénéité des données, celles-ci n'ont pas été regroupées; toutefois tous les essais ont été favorables à la DHA+PPQ mais l'ampleur de l'effet bénéfique de cette association varie selon les contextes.
9. Imprécision importante : les données non regroupées donnent à penser que par rapport à l'AL6, la DHA +PPQ a un effet bénéfique sensible, mais variable.
10. Pas de limites importantes : la dissimulation des affectations était bonne dans trois essais ; dans deux essais, on a procédé aux affectations à l'insu du personnel de laboratoire.
11. Incohérence importante : comme il y avait une forte hétérogénéité des données, celles-ci n'ont pas été regroupées; selon deux essais, la DHA+PPQ a eu un effet bénéfique, mais selon un autre essai, il n'y avait aucune différence.
12. Pas d'incompatibilité marquée : les essais ont été effectués en Afrique dans des zones de transmission modérée à forte.
13. Imprécision très importante : pas de regroupement des données.
14. Imprécision très importante : l'intervalle de confiance à 95 % de l'estimation globale est large et inclut un effet bénéfique et nocif appréciable pour chaque médicament par rapport à l'autre.
15. Limites importantes : pas de dissimulation aux participants ni au personnel des affectations aux différents groupes.

Tableau GRADE A7.3.3

La DHA+PPQ peut-elle être utilisée à la place de l'AS+AQ pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* dans l'ensemble du monde ?

Évaluation de la qualité		Récapitulatif des résultats						Qualité	Importance			
		Nbre de malades			Effet							
Nbre de malades	Type d'essai	Limites du modèle	Incohérence	Incompatibilité	Imprecision	Autres considérations	DHA + PPQ	AS + AQ	Risque relatif Absolu (IC 95%)			
EFFICACITÉ : échec total (<i>P. falciparum</i>) au 28 ^e jour avec correction par PCR ¹												
2	Essai randomisé ²	Pas importantes ^{3,4}	Pas importante ⁵	Marquée ⁶	Pas importante ⁷	Aucune	11/326 (3,4%)	22/303 (7,3%)	RR 0,47 (0,23–0,94)	39 de moins pour 1000 (de 4 de moins à 56 de moins)	MOYENNE	CRITIQUE
EFFICACITÉ : échec total (<i>P. falciparum</i>) au 28 ^e jour sans correction par PCR ¹												
2	Essai randomisé ²	Pas importantes ³	Pas importante ⁵	Marquée ⁶	Pas importante ⁷	Aucune	29/344 (8,4%)	54/335 (16,1%)	RR 0,53 (0,35–0,81)	76 de moins pour 1000 (de 31 de moins à 105 de moins)	MOYENNE	IMPORTANTE
POTENTIEL DE TRANSMISSION : portage de gamétocytes – non mesuré ⁸												
2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	IMPORTANTE
EFFETS NOCIFS : événements indésirables graves (décès y compris)												
1	Essai randomisé	Pas importantes ³	Sans objet	Marquée ⁹	Très importante ¹⁰	Aucune	0/168 (0%)	3/166 (1,8%)	RR 0,14 (0,01–2,71)	15 de moins pour 1000 (de 18 de moins à 31 de plus)	TRÈS FAIBLE	IMPORTANTE
EFFETS NOCIFS : vomissements précoces												
1	Essai randomisé	Importantes ¹¹	Sans objet	Marquée ⁹	Très importante ¹⁰	Aucune	7/168 (4,2%)	13/166 (7,8%)	RR 0,53 (0,22–1,3)	37 de moins pour 1000 (de 61 de moins à 23 de plus)	TRÈS FAIBLE	IMPORTANTE

Remarque du Groupe : Dans ces essais, les deux médicaments présentent des taux d'échecs totaux (corrigés par la PCR) à 28 jours qui sont inférieurs à 10 %, ce qui est conforme aux recommandations de l'OMS.

Conclusion du Groupe : La DHA+PPQ est au moins aussi efficace que l'AS + AQ pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* (éléments d'appréciation de qualité moyenne).

Aucune différence n'a été relevée concernant l'incidence des événements indésirables graves (éléments d'appréciation de très faible qualité).

1. Un essai (18) a également indiqué des complications au 42^e jour mais les perdus de vue étaient très nombreux à ce stade (> 20 %).
2. Indonésie (18) et Rwanda (3).
3. Pas de limites importantes : la dissimulation des affectations était bonne dans l'ensemble des essais qui ont fait état de ce problème; dans tous les essais, il a été procédé aux affectations à l'insu du personnel de laboratoire.
4. A noter qu'en raison de la plus longue demi-vie d'élimination de ce médicament, les échecs totaux de la DHA+PPQ ont pu être sous-estimés à ce stade.
5. Pas d'incidence importante : l'hétérogénéité était faible.
6. Incompatibilité marquée : un seul des essais a été effectué en Afrique (Rwanda, intensité de la transmission non indiquée) et un autre en Asie (Indonésie, transmission instable); les enfants de moins de 1 an ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes ont été exclus; en raison de la variabilité des taux de résistance à l'amodiaquine, il est peu probable qu'une extrapolation à d'autres régions soit fiable.
7. Pas d'imprécision importante: l'intervalle de confiance à 95 % de l'estimation globale inclut un effet bénéfique appréciable et non appréciable de la DHA+PPQ par rapport à l'AS+AQ.
8. Dans les deux essais, aucune différence n'a été relevée concernant le portage des gamétocytes, mais aucun chiffre n'a été fourni.
9. Incompatibilité marquée : un seul des essais (18) a eu cette complication.
10. Imprécision très importante: l'intervalle de confiance à 95 % est large et inclut un effet bénéfique ou nocif appréciable de chaque médicament par rapport à l'autre.
11. Limites importantes : cet essai était un essai ouvert et les affectations n'ont pas été effectuées à l'insu des participants ou du personnel.

A7.4 Bibliographie

1. Sinclair D et al. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009:CD007483.
2. Zongo I et al. Randomized comparison of amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine, artemether-lumefantrine, and dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Burkina Faso. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45:1453–1461.
3. Karema C et al. Safety and efficacy of dihydroartemisinin/piperaquine (Artekin) for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Rwandan children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, 100:1105–1111.
4. Faye B et al. Efficacy and tolerability of four antimalarial combinations in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal. *Malaria Journal*, 2007, 6:80.
5. Fanello CI et al. A randomised trial to assess the safety and efficacy of artemether-lumefantrine (Coartem®) for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Rwanda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 101:344–350.
6. Dorsey G et al. Combination therapy for uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children: a randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 2007, 297:2210–2219.
7. Zongo I et al. Artemether-lumefantrine versus amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine for uncomplicated falciparum malaria in Burkina Faso: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2007, 369:491–498.
8. Menard D et al. Randomized clinical trial of artemisinin versus non-artemisinin combination therapy for uncomplicated falciparum malaria in Madagascar. *Malaria Journal*, 2007, 6:65.
9. Yeka A et al. Artemisinin versus nonartemisinin combination therapy for uncomplicated malaria: randomized clinical trials from four sites in Uganda. *PLoS Medicine*, 2005, 2:e190.
10. Adjuik M et al. Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. *Lancet*, 2004, 363:9–17.
11. Janssens B et al. A randomized open study to assess the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Cambodia. *Tropical Medicine and International Health*, 2007, 12:251–259.
12. Ashley EA et al. Randomized, controlled dose-optimization studies of dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated multidrug-resistant falciparum malaria in Thailand. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 190:1773–1782.
13. Ashley EA et al. Randomized, controlled study of a simple, once-daily regimen of dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated, multidrug-resistant falciparum malaria. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41:425–432.

14. Grande T et al. A randomised controlled trial to assess the efficacy of dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Peru. *PLoS ONE*, 2007, 2:e1101.
15. Ratcliff A et al. Two fixed-dose artemisinin combinations for drug-resistant falciparum and vivax malaria in Papua, Indonesia: an open-label randomised comparison. *Lancet*, 2007, 369:757–765.
16. Kanya MR et al. Artemether-lumefantrine versus dihydroartemisinin-piperaquine for treatment of malaria: a randomized trial. *PLoS Clinical Trials*, 2007, 2:e20.
17. Yeka A et al. Artemether-lumefantrine versus dihydroartemisinin-piperaquine for treating uncomplicated malaria: a randomized trial to guide policy in Uganda. *PLoS ONE*, 2008, 3:e2390.
18. Hasugian AR. Dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-amodiaquine: superior efficacy and post treatment prophylaxis against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44:1067–1074.

ANNEXE 8

TRAITEMENT DU PALUDISME GRAVE À *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Les tableaux GRADE qui figurent dans la présente section sont basés sur une revue Cochrane publiée en 2007 sous le titre *Artesunate versus quinine for treating severe malaria (1)*. Les grandes lignes de la méthodologie utilisée pour cette analyse sont exposées ci-dessous.

Objectif

Il s'agit de comparer l'artésunate à la quinine pour le traitement du paludisme grave.

Critères d'inclusion

Essais contrôlés randomisés consistant à comparer l'artésunate à la quinine chez des adultes et des enfants atteints de paludisme grave et qui sont incapables de prendre les médicaments par la bouche.

Méthodes de recherche

Une recherche bibliographique a été effectuée en décembre 2008. Elle a porté sur les bases de données suivantes: The Cochrane Infectious Disease Group Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, LILACS, ISI Web of Science et metaRegister of Controlled Trials (mRCT) en utilisant comme mots-clés les termes "artésunate" et "quinine". En ce qui concerne les procès-verbaux de conférence, on a procédé manuellement.

Recueil et analyse des données

Deux auteurs ont vérifié de manière indépendante si les essais répondaient aux critères d'inclusion ou présentaient des risques de biais et ils en ont extrait les données. Les issues prises en considération étaient les suivantes : décès, séquelles neurologiques, temps nécessaire pour sortir du coma, temps écoulé jusqu'à la sortie de l'hôpital, temps nécessaire à la disparition de la fièvre et de la parasitémie, effets indésirables graves, hypoglycémie et autres effets indésirables. Pour comparer les médicaments, on a utilisé le risque relatif pour les données dichotomiques, la différence moyenne pondérée pour les données continues ainsi que l'intervalle de confiance à 95 %.

Résultats

Six essais comportant 1 938 malades répondaient aux critères d'inclusion. Les résultats sont exposés ci-dessous.

A8.1 QUESTION:

L'artésunate est-il supérieur à la quinine pour le traitement du paludisme grave ?

Rappel

L'artésunate a été recommandé comme substitut de la quinine pour le traitement du paludisme grave dans la première édition des *Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme*.

Application de la méthodologie GRADE

La comparaison entre l'artésunate et la quinine repose sur une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés au cours desquels ces médicaments ont été comparés "face à face" (date de la recherche : janvier 2007).

1. L'artésunate est-il supérieur à la quinine pour le traitement du paludisme grave? (voir le tableau GRADE A8.1).

Dans le jugement qu'il a porté sur ces éléments d'appréciation, le Groupe GRADE de l'OMS a considéré comme importants les facteurs suivants :

- les six études analysées ont toutes été effectuées en Asie ;
- la plupart des données émanent d'un essai de grande envergure portant sur des enfants et des adultes mais en ce qui concerne les issues, le compte-rendu de l'essai ne fait pas de distinction entre enfants et adultes ;
- la plupart des décès consécutifs à un paludisme grave se produisent chez des enfants d'Afrique ;
- le tableau clinique du paludisme grave n'est pas le même chez l'enfant que chez l'adulte ;
- dans cinq des essais, l'artésunate a été administré par voie intraveineuse et dans le sixième, par voie intramusculaire.

Autres considérations

Contrairement à la quinine, l'artésunate ne nécessite pas de surveillance de la fonction cardiaque après l'administration et de ce fait il constitue sans doute une option plus pratique lorsque les ressources sont limitées.

Décision

En se basant sur ces tableaux, le Groupe GRADE de l'OMS **a recommandé avec force** d'utiliser l'artésunate de préférence à la quinine pour le traitement du paludisme grave en Asie.

Tableau GRADE A8.1.1
L'artésunate est-il supérieur à la quinine pour le traitement du paludisme grave en zone d'endémie ?

		Récapitulatif des résultats						Qualité	Importance			
		Nbre de malades			Effet							
Nbre de malades	Type d'essai	Limites du modèle	Incohérence	Incompatibilité	Imprécision	Autres considérations	AS	QN	Risque relatif Absolu (IC 95%)			
EFFICACITÉ : décès												
6	Essai randomisé	Pas importantes ¹	Pas importante	Pas marquée ²	Pas importante	Aucune	133/975 (13,6%)	214/963 (22,2%)	RR 0,62 (0,51–0,75)	84 de moins pour 1000 (de 56 à 109 de moins)	GRANDE	CRITIQUE
EFFICACITÉ : séquelles neurologiques à la sortie												
2	Essai randomisé	Pas importantes ³	Pas importante	Importante ⁴	Très importante ⁵	Aucune	8/656 (1,2%)	3/597 (0,5%)	RR 2,21 (0,64–7,63)	6 de plus pour 1000 (de 2 de moins à 33 de plus)	TRÈS FAIBLE	CRITIQUE
EFFICACITÉ : durée d'hospitalisation (jours)												
1	Essai randomisé	Très importantes ⁶	Sans objet ⁷	Pas marquée	Très importante ⁵	Aucune	59	54	–	MD 0,10 (de –1,34 à 1,54)	TRÈS FAIBLE	IMPORTANTE
EFFETS NOCIFS : hypoglycémie (contrôle systématique)												
2	Essai randomisé	Importantes ⁸	Pas importante	Marquée ⁹	Pas importante	Aucune	12/96 (12,5%)	24/89 (27%)	RR 0,46 (0,25–0,87)	146 de moins pour 1000 (de 35 de moins à 203 de plus)	FAIBLE	CRITIQUE

Remarque du Groupe : Il y a très peu d'éléments d'appréciation sur lesquels se fonder pour comparer l'artésunate à la quinine chez l'enfant.

Conclusion du Groupe : l'artésunate en intraveineuse réduit plus efficacement la mortalité due au paludisme grave (éléments d'appréciation de grande qualité).

Aucune différence n'a été relevée en ce qui concerne le taux de séquences neurologiques (éléments d'appréciation de très faible qualité).

Il se peut que l'artésunate ait moins tendance à provoquer une hyperglycémie (éléments d'appréciation de faible qualité).

1. Pas de limites importantes : dans deux essais sur six, la dissimulation des affectations était insuffisante; le Groupe a toutefois décidé de ne pas les rétrograder pour cette raison en tant que sous-groupe, l'exclusion de ces deux essais ne modifiant sensiblement ni le résultat, ni l'ampleur de l'effet en valeur absolue.
2. Pas d'incompatibilité marquée : dans quatre essais, il n'y avait que des adultes comme participants ; dans un essai, uniquement des enfants et dans le sixième, de grande envergure, des adultes et des enfants; sur un effectif total de 1 938 participants, 1 664 étaient des adultes et 274 des enfants; une analyse en sous-groupes des essais qui n'avaient recruté que des adultes a montré que cela n'affectait en rien la portée de ce résultat et il a donc été décidé de ne pas rétrograder cette issue du fait de son caractère indirect.
3. Pas de limites importantes : cet essai contrôlé randomisé de grande envergure était en fait un essai ouvert, même si l'on a jugé qu'il comportait une bonne dissimulation des affectations ; chez les 10 malades qui sont sortis de l'hôpital avec des séquences neurologiques, ces séquences étaient de nature psychiatrique pour 5 d'entre eux, c'étaient des problèmes d'équilibre chez quatre (dont un présentait à la fois des problèmes psychiatriques et des tremblements) et une hémiparésie chez 2 autres. Considérant que le caractère subjectif de ces séquences était minimal, le Groupe a renoncé à une rétrogradation motivée par l'absence d'évaluation en aveugle.
4. Incompatibilité marquée : l'un des essais - de grande envergure - comportait des adultes et des enfants, tandis qu'un autre ne comportait que des enfants; sur 1 533 participants à ces essais, 1 259 étaient des adultes mais il n'a pas été indiqué sur combien d'adultes on disposait de données relatives à cette issue; les adultes ont un moindre risque de séquences neurologiques que les enfants.
5. Imprécision très importante : l'intervalle de confiance à 95 % de l'estimation globale inclut un effet bénéfique appréciable à la fois pour la quinine et pour l'artésunate.
6. Limites très importantes : dans l'essai en question, la dissimulation des affectations était insuffisante et il s'agissait en fait d'un essai ouvert.
7. Sans objet : un seul essai.
8. Limites importantes : dans l'un des deux essais, la dissimulation des affectations était insuffisante et il s'agissait en fait d'un essai ouvert.
9. Incompatibilité marquée : l'un des essais ne comportait que des adultes et un autre que des enfants; 85 des participants étaient des adultes et 72 des enfants, mais il n'a pas été indiqué sur combien d'adultes on disposait de données relatives à cette issue

A8.2 QUESTION:

Une dose de charge de quinine (20 mg/kg) est-elle préférable à pas de dose de charge ?

Résumé

Une analyse systématique et un essai contrôlé randomisé effectué ultérieurement sur des enfants n'ont permis de relever aucune différence significative sur le plan de la mortalité entre les schémas thérapeutiques comportant une forte dose initiale de quinine et ceux qui ne comportaient pas cette dose de charge. Toutefois, le temps nécessaire à l'élimination des plasmodies et à la disparition de la fièvre était plus court dans le premier cas.

Effets bénéfiques

Une analyse systématique (date de la recherche : 2002, trois essais contrôlés randomisés (ECR), 92 personnes) (2). Un ECR ultérieur (3).

L'analyse systématique n'a permis de trouver aucune différence significative sur le plan de la mortalité entre un groupe qui avait reçu une forte dose initiale de quinine (20 mg de sel par kg ou 16 mg de base par kg administrée par voie intramusculaire ou par perfusion intraveineuse) suivie de la dose usuelle, et un groupe qui avait reçu la dose usuelle mais pas de dose de charge (deux ECR, 2 malades sur 35 (5,7 %) sont décédés dans le groupe recevant une dose initiale élevée, 5 sur 37 (13,5 %) sont décédés dans le groupe sans dose de charge; risque relatif : 0,43, IC à 95 % : 0,09–2,15) (2). Dans l'un des essais (39 enfants), on n'a relevé aucune différence significative entre les deux groupes concernant la durée moyenne nécessaire pour reprendre conscience (14 h pour le groupe recevant une forte dose initiale, 13 h dans le groupe sans dose initiale, différence moyenne pondérée (DMP) 1,0 h, IC à 95 % : – 8,8 h à + 10,8 h) (4).

La durée nécessaire à l'élimination des plasmodies et à la disparition de la fièvre était plus courte dans le groupe ayant reçu une forte initiale que dans celui qui n'avait pas reçu cette dose (durée nécessaire à l'élimination des plasmodies, deux ECR, 67 personnes, DMP 7,4 h, IC à 95 % : – 13,2 h à – 1,6 h; durée nécessaire à la disparition de la fièvre, deux ECR, 68 personnes, DMP –11,1h, IC à 95 % : – 20,0h à –2,2 h). Lors de l'ECR ultérieur (72 enfants âgés de 8 mois à 15 ans au Togo, 1999-2000), on n'a pas constaté de différence entre le groupe qui avait reçu une forte dose initiale de quinine par voie intraveineuse (20 mg de sel/kg en 4h, puis 10 mg de sel/kg toutes les 12 h) et le groupe qui n'avait pas reçu cette dose de charge (15 mg de sel/kg toutes les 12 h) sur le plan de la mortalité (2 décès sur 35 (6%) dans le groupe ayant reçu une forte dose initiale et 2 sur 37 (5%) dans le groupe qui ne l'avait pas reçue; RR: 1,06, IC à 95 % : 0,16–7,1) (3). On n'a pas non plus relevé de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la durée nécessaire pour reprendre conscience (35,5 h pour le groupe avec forte dose initiale contre 28,6 h pour le groupe sans forte dose initiale; DMP: +6,9 h; IC à 95 % : – 0,6 h à +14,4 h) ou la durée nécessaire pour éliminer les plasmodies à 100% (48 h contre 60 h).

Effets nocifs

L'analyse systématique n'a permis de relever aucune différence significative dans la proportion d'hypoglycémies entre les groupes qui avaient reçu soit une forte dose initiale de quinine, soit aucune dose initiale (deux ECR, 4 cas d'hypoglycémie sur 35 (11%) pour le groupe avec forte dose initiale et 3 cas sur 37 (8%) pour le groupe sans forte dose initiale; RR : 1,39; IC à 95% : 0,32 à 6,00) (2). Dans un des ECR analysés (33 personnes), on a constaté une augmentation significative de la fréquence des surdités partielles passagères dans le groupe ayant reçu une forte dose initiale (10/17 (59%) contre 3/17 (19%); RR: 3,14; IC à 95%: 1,05 à 9,38) (5). Dans un autre essai (39 enfants), on n'a constaté aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les séquelles neurologiques (1/18 (6%) pour le groupe ayant reçu une forte dose initiale, contre 2/21 (10%) pour le groupe qui ne l'avait pas reçue; RR : 0,58; IC à 95% : 0,06 à 5,91) (4).

A8.3 QUESTION:

La quinine est-elle aussi efficace par voie intramusculaire que par voie intraveineuse ?

Résumé

Un essai contrôlé randomisé portant sur des enfants n'a permis de constater aucune différence significative entre la voie intraveineuse et la voie intramusculaire en ce qui concerne le temps de guérison ou la mortalité. Toutefois l'étude a peut-être manqué de la puissance nécessaire pour détecter des différences cliniquement importantes entre les deux voies d'administration.

Effets bénéfiques

Pas d'analyse systématique. Un ECR (59 enfants âgés de moins de 12 ans, Kenya, 1989–1990) a été organisé pour comparer la quinine en intramusculaire (dose de charge de 20 mg de sel par kg immédiatement suivie d'une dose de 10 mg de sel par kg toutes les 12 h) à la dose classique administrée par perfusion intraveineuse (10 mg de sel/kg toutes les 12 h) en cas de paludisme grave à falciparum (4). Lors de cet essai, on n'a constaté aucune différence significative sur le plan de la mortalité, de la durée moyenne nécessaire à l'élimination des plasmodies, ou du temps nécessaire pour que les enfants recommencent à marcher et à boire, mais il est possible que cette étude ait manqué de la puissance nécessaire pour mettre en évidence une différence cliniquement importante (mortalité: 3/20 (15%) avec la quinine en intramusculaire et 1/20 (5,6%) avec la quinine en intraveineuse; RR : 2,7; IC à 95% : 0,3–23,7; durée moyenne nécessaire pour l'élimination des plasmodies : 57 h contre 58 h, DMP : -1,0 h; IC à 95% : -12,2 h à + 10,2 h; durée moyenne nécessaire pour que l'enfant recommence à boire: 47 h contre 32 h; DMP: + 15 h; IC à 95% : de - 5,6 h à +35,6 h; durée moyenne nécessaire

pour que l'enfant recommence à marcher : 98 h contre 96 h; DMP: +2,0 h; IC à 95% : -24,5 h à + 28,5 h).

Effets nocifs

Des séquelles neurologiques ont été signalées chez deux enfants du groupe traité en intramusculaire et un enfant du groupe traité en intraveineuse a présenté des séquelles neurologiques passagères dont la nature n'a pas été précisée (2/20 (10%) contre 1/18 (5,6%); RR : 1,8 ; IC à 95% : 0,2–18,2) (4).

A8.4 QUESTION:

L'artéméther par voie intramusculaire est-il aussi efficace que la quinine par voie intraveineuse?

Résumé

Deux analyses systématiques et trois ECR ultérieurs n'ont permis de relever aucune différence significative dans les taux de mortalité de deux groupes qui ont reçu l'un, de l'artéméther et l'autre de la quinine pour traiter un paludisme grave.

Effets bénéfiques

Deux analyses systématiques (6,7) et trois ECR ultérieurs (8–10). La première analyse (date de la recherche non précisée, sept ECR, 1919 adultes et enfants) a porté sur les données relatives à chaque participant (6). Elle n'a relevé aucune différence significative en ce qui concerne la mortalité entre l'artéméther en i.m. et la quinine en perfusion intraveineuse ou en injection i.m. (cette dernière dans un ECR uniquement) en cas de paludisme grave à *falciparum* (mortalité 136/961 (14%) avec l'artéméther, 164/958 (17%) avec la quinine; odds ratio 0,80, IC à 95% : 0,62–1,02). L'élimination des plasmodies a été plus rapide avec l'artéméther qu'avec la quinine (OR: 0,62; IC à 95% : 0,56–0,69). L'analyse n'a permis de dégager aucune différence significative concernant la vitesse de sortie du coma, le temps nécessaire à la disparition de la fièvre ou la présence de séquelles neurologiques entre le groupe artéméther et le groupe quinine (durée nécessaire pour sortir du coma, OR: 1,09; IC à 95%: 0,97–1,22; durée nécessaire à la disparition de la fièvre, OR: 1,01; IC à 95%: 0,90–1,15; séquelles neurologiques, OR:0,82; IC à 95% : 0,59–1,15).

La deuxième analyse (date de la recherche : 1999, 11 ECR, 2 142 personnes) a permis de constater une réduction faible mais significative de la mortalité dans le groupe traité par l'artéméther en i.m. comparativement au groupe traité par la quinine en i.v. (OR: 0,72 ; IC à 95% : 0,57–0,91) (7). Toutefois, une analyse plus rigoureuse excluant trois essais jugés de qualité insuffisante n'a pas permis de constater de différence significative sur le plan de la

mortalité (OR :0,79; IC à 95 % : 0,59–1,05). Cette analyse n'a pas révélé non plus de différence significative entre les deux groupes concernant les séquelles neurologique après la guérison (OR : 0,8; IC à 95% : 0,52–1,25).

Lors du premier ECR ultérieur (105 personnes âgées de 15 à 40 ans atteintes de neuropaludisme au Bangladesh) on a comparé l'artéméther administré en intramusculaire (dose initiale de 160 mg, suivie d'une dose de 80 mg/kg une fois par jour) à la quinine administrée en intraveineuse (dose de charge de 20 mg/kg, suivie d'une dose de 10 mg/kg toutes les 8 h) (8). Aucune différence significative n'a été relevée en ce qui concerne le taux de mortalité entre le groupe artéméther et le groupe quinine (9/51 (18%) contre 10/54 (19%); OR: 0,94; IC à 95% : 0,35–2,55). La durée moyenne nécessaire à la disparition de la fièvre et à la sortie du coma était sensiblement plus longue avec l'artéméther qu'avec la quinine (durée nécessaire à la disparition de la fièvre: 58h contre 47h, DMP : 11,0 h; IC à 95% : 1,6–20,4 h; durée nécessaire à la sortie du coma : 74 h contre 53 h; DMP: 20,8 h; IC à 95%: 3,6–3 8h). Aucune différence significative n'a été observée entre l'artéméther et la quinine pour ce qui est de la durée moyenne nécessaire à l'élimination des plasmodies (52 h contre 61 h, DMP: – 8,6 h; IC à 95%: – 22,5 h à + 5,3 h).

Dans le deuxième essai ultérieur (41 enfants atteints de paludisme grave au Soudan, 40 soumis à l'analyse), on a comparé l'artéméther en i.m. (dose de charge de 3,2 mg/kg, suivie d'une dose de 1,6 mg/kg une fois par jour) à la quinine en i.v. (dose de charge de 20 mg/kg, suivie d'une dose de 10 mg/kg toutes les 8 h) (11). On a constaté que l'artéméther augmentait sensiblement la durée nécessaire à la disparition de la fièvre, mais aucune différence significative n'a été relevée par rapport à la quinine en ce qui concerne la durée nécessaire à l'élimination des plasmodies (durée moyenne nécessaire à la disparition de la fièvre : 30,5 h avec l'artéméther contre 18 h avec la quinine; $P = 0,02$; durée moyenne nécessaire à l'élimination des plasmodies: 16 h contre 22,4 h, $P > 0,05$). Il n'y a pas eu de décès dans le groupe artéméther, alors qu'un enfant est mort dans le groupe quinine (mortalité 0/20 (0%) contre 1/21 (5%), valeur de P non communiquée).

Le troisième ECR ultérieur (77 enfants comateux âgés de 3 mois à 15 ans, atteints de neuropaludisme) a consisté à comparer l'artéméther en i.m. (1,6 mg/kg toutes les 12 h) à la quinine en i.v. (10 mg/kg toutes les 8 h) (10). Aucune différence significative n'a été relevée en ce qui concerne le taux de mortalité entre le groupe artéméther et le groupe quinine (mortalité : 3/38 (8%) contre 2/39 (5%), valeur de P non communiquée). Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la durée moyenne nécessaire à la disparition de la fièvre, à la sortie du coma et à l'élimination des plasmodies (durée nécessaire à la disparition de la fièvre: 31 h contre 36 h; durée nécessaire à la sortie du coma : 21 h contre 26 h; durée nécessaire à l'élimination des plasmodies : 36 h contre 41 h; les valeurs de P n'ont été communiquées pour aucune de ces comparaisons).

Effets nocifs

Ni les deux analyses systématiques (6,7), ni l'un des ECR ultérieurs (4) n'ont mis en évidence une différence significative concernant les séquelles neurologiques entre le groupe artéméther et le groupe quinine (analyses systématiques, voir la section Effets bénéfiques; essai ultérieur 3/51 (6%) avec l'artéméther, 1/54 (2%) avec la quinine, RR : 3,18 ; IC à 95% : 0,34–29,56). Cela étant, la première analyse montre que les taux relatifs à l'issue globale décès + séquelles neurologiques étaient plus faibles avec l'artéméther qu'avec la quinine (OR: 0,77; IC à 95% : 0,62–0,96; $P = 0,02$) (6).

Le deuxième essai ultérieur a révélé qu'un enfant traité par la quinine a fait une hypoglycémie (0/20 (0%) avec l'artéméther, 1/21 (5%) avec la quinine) (9). Aucun problème neurologique n'a été signalé dans les deux groupes après 28 jours de suivi.

Dans le troisième essai contrôlé randomisé, aucune différence n'a été relevée concernant les séquelles neurologiques passagères entre le groupe artéméther et le groupe quinine (2/38 (5%) contre 1/39 (3%) (10).

Observations

Dans le troisième essai contrôlé randomisé ultérieur, on n'a pas administré de doses de charge d'artéméther ou de quinine au début du traitement (10). Un quatrième essai a eu lieu ultérieurement (52 personnes), mais il n'est pas indiqué clairement dans le compte rendu s'il s'agissait de cas de paludisme grave et les issues n'ont pas été convenablement rapportées.

A8.5 QUESTION:

Traitement pré-transfert par administration rectale d'artésunate: faut-il l'utiliser de préférence à la quinine ?

Résumé

On ne possède aucune donnée provenant d'essais ayant la puissance statistique voulue pour évaluer les différences éventuelles de mortalité à la suite d'un traitement par l'artésunate ou la quinine par voie rectale chez des cas de paludisme modéré à grave. Les essais qui ont été effectués avaient pour objectif d'établir l'innocuité et l'efficacité de l'artésunate par voie rectale en tant que traitement préalable au transfert lorsqu'il n'existe pas sur place de possibilité de traitement parentéral. Les comparaisons qui ont été faites entre l'artésunate par voie rectale ou i.v. et la quinine en i.v. ou i.m. avaient pour objet d'évaluer la réponse parasitologique et clinique dans les premières 12 ou 24 heures suivant le traitement (11,12).

Effets bénéfiques

Deux essais randomisés ouverts de Phase II et trois essais randomisés ouverts de Phase III ont été effectués sur des sujets présentant un paludisme modérément grave, c'est-à-dire qu'ils étaient incapables de prendre leurs médicaments par la bouche mais ne présentaient pas les caractéristiques d'un paludisme grave et de ses complications (11,12). Dans les essais de Phase III, un traitement de sauvetage a été administré aux malades du groupe artésunate dont la parasitémie n'avait pas baissé au-dessous de 60 % de la valeur initiale ou dont l'état clinique s'était aggravé au point de présenter les signes d'un paludisme grave, des convulsions ou un coma dans les 24 h suivant le traitement.

Toutes les mesures de l'efficacité effectuées immédiatement après le traitement ont montré que l'artésunate était plus bénéfique pour les malades. Chez les enfants traités à l'artésunate, 80/87 (92%) avaient une densité parasitaire inférieure à 60 % de la densité initiale, contre 3/22 (14%) chez ceux qui avaient reçu de la quinine (RR: 0,09 ; IC à 95% : 0,04–0,19, $P < 0,0001$). Chez les adultes, la parasitémie à 12 heures était inférieure à 60 % de la parasitémie initiale pour 26 malades sur 27 (96%) du groupe artésunate, contre 3 malades sur 8 (38%) du groupe quinine (RR : 0,06 ; IC à 95% : 0,01–0,44; $P < 0,001$). Ces différences étaient plus significatives au bout de 24 h. On a décelé la présence d'artésunate, de déshydroartémisinine ou des deux à la fois dans le plasma au cours des 12 h suivant l'administration chez tous les adultes et chez 84 enfants sur 87.

Effets nocifs

Une administration unique de suppositoires d'artésunate à la dose de 10 mg/kg a été bien tolérée, tant par les enfants que par les adultes. On n'a pas constaté de différence significative dans la fréquence des événements indésirables (définis comme tout nouveau symptôme, l'aggravation d'un symptôme existant, tout signe nouveau ou résultat de laboratoire anormal) entre les deux groupes. En dehors de réactions localisées au point d'injection i.m. de la quinine chez trois adultes, les quelques événements indésirables qui se sont produits auraient pu être attribués au paludisme à falciparum ou à une maladie préexistante.

A8.6 QUESTION:

Faut-il administrer systématiquement de la dexaméthasone ?

Résumé

Selon une analyse systématique, il n'y a pas eu de différence significative sur le plan de la mortalité entre le groupe recevant de la dexaméthasone et le groupe placebo, mais les saignements gastro-intestinaux et les convulsions étaient plus fréquents avec la dexaméthasone.

Effets bénéfiques

Dans une analyse systématique (date de la recherche : 1999, deux ECR, 143 personnes présentant un paludisme grave ou un neuropaludisme traité par la quinine) on a comparé la dexaméthasone à un placebo sur 48 heures (13). Un ECR a été effectué en Indonésie et l'autre en Thaïlande.

L'analyse n'a révélé aucune différence dans la mortalité (14/71 (20 %) avec la dexaméthasone contre 16/72 (25 %) avec le placebo, RR 0,89; IC à 95 % : 0,47–1,68). Dans l'un des essais, on a constaté que la durée moyenne entre le début du traitement et la sortie du coma était plus longue avec la dexaméthasone (76,0 h contre 57,0 h, $P < 0,02$) (14), mais l'autre essai n'a permis de dégager aucune différence significative (83,4 h contre 80,0 h, DMP + 3,4 h, IC à 95 % : – 31,3 h à + 38,1 h) (15).

Effets nocifs

L'analyse montre qu'avec la dexaméthasone, on avait une augmentation significative des saignements gastro-intestinaux et des convulsions comparativement au placebo (saignements gastro-intestinaux 7/71 (10%) avec la dexaméthasone contre 0/72 (0%) avec le placebo, RR: 8,17; IC à 95 % : 1,05–63,6; convulsions : 1/71 (15,5 %) contre 3/72 (4%) ; RR : 3,32; IC à 95% : 1,05–10,47) (13).

Observations

Aucun effet du corticostéroïde sur la mortalité n'a été mis en évidence, mais il s'agissait d'essais de faible envergure. Les effets de la dexaméthasone sur l'incapacité n'ont pas été indiqués.

A8.7 QUESTION:

Faut-il administrer du phénobarbital aux malades ?

Revue Cochrane, date de la recherche : 2004 (16). Trois ECR portant sur un total de 573 participants ont satisfait aux critères d'inclusion. Dans ces trois essais, on a comparé le phénobarbital à un placebo ou à l'absence de traitement. Dans les deux essais pour lesquels la dissimulation des affectations était satisfaisante, les décès ont été plus fréquents parmi ceux qui avaient reçu l'anticonvulsivant (RR: 2,0 ; IC à 95% : 1,20–3,33; modèle à effets fixes). Dans l'ensemble des trois essais, on a relevé que les malades recevant du phénobarbital avaient des convulsions moins fréquentes que les malades sous placebo ou non traités (RR: 0,30; IC à 95% : 0,19–0,45, modèle à effets fixes).

A8.8 Bibliographie

1. Jones KL, Donegan S, Llloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database System Reviews*, 2007, Issue 4 (Article No. CD005967). doi: 10.1002/14651858
2. Lesi A, Meremikwu M. High first dose quinine for treating severe malaria. *The Cochrane Library*, 2003, Issue 2 (Oxford: Update Software. Search date 2002; primary sources Cochrane Infectious Diseases Group specialized trials register, Cochrane Controlled Trials Register, MEDLINE, EMBASE, LILACS, procès-verbaux de conférences, chercheurs travaillant sur le terrain et recherche manuelle de références).
3. Assimadi JK et al. Traitement du paludisme cérébral de l'enfant africain par les sels de quinine: comparaison d'un schéma avec dose de charge à un schéma classique sans dose de charge. *Archives de Pédiatrie*, 2002, 9:587-594.
4. Pasvol G et al. Quinine treatment of severe falciparum malaria in African children: a randomized comparison of three regimens. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1991, 45:702-713.
5. Tombe M, Bhatt KM, Obel AOK. Quinine loading dose in severe falciparum malaria at Kenyatta National Hospital, Kenya. *East African Medical Journal*, 1992, 69:670-674.
6. 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. *Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 95:637-650 (date de la recherche non indiquée; sources initiales MEDLINE, Cochrane et discussions avec un groupe international de paludologues cliniciens).
7. McIntosh HM, Olliaro P. Artemisinin derivatives for treating severe malaria (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001 (Oxford: Update Software. Date de la recherche 1999; Science Citation Index, EMBASE, African Index Medicus, LILACS, dépouillement manuel de listes de références bibliographiques et de compte-rendus de conférences; contacts avec des organisations et des chercheurs travaillant sur le terrain ainsi qu'avec des firmes pharmaceutiques).
8. Faiz A et al. A randomized controlled trial comparing artemether and quinine in the treatment of cerebral malaria in Bangladesh. *Indian Journal of Malariology*, 2001, 38:9-18.
9. Adam I et al. Comparison of intramuscular artemether and intravenous quinine in the treatment of Sudanese children with severe falciparum malaria. *East African Medical Journal*, 2002, 79:621-625.
10. Satti GM, Elhassan SH, Ibrahim SA. The efficacy of artemether versus quinine in the treatment of cerebral malaria. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, 2002, 32:611-623.
11. Krishna S et al. Bioavailability and preliminary clinical efficacy of intrarectal artesunate in Ghanaian children with moderate malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45:509-516.

12. Barnes KI et al. Efficacy of rectal artesunate compared with parenteral quinine in initial treatment of moderately severe malaria in African children and adults: a randomized study. *Lancet*, 2004, 363:1598–1605.
13. Prasad K, Garner P. Steroids for treating cerebral malaria. In: *The Cochrane Library*, 2003, Issue 2 (Oxford: Update Software. Search date 1999; primary sources Trials Register of the Cochrane Infectious Diseases Group and Cochrane Controlled Trials Register).
14. Warrell DA et al. Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double-blind trial in 100 comatose patients. *New England Journal of Medicine*, 1982, 306:313–319.
15. Hoffman SL et al. High-dose dexamethasone in quinine-treated patients with cerebral malaria: a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Infectious Diseases*, 1988, 158:325–331.
16. Meremikwu M, Marson AG. Routine anticonvulsants for treating cerebral malaria. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002, Issue 2 (Article No. CD002152). doi: 10.1002/14651858

ANNEXE 9

TRAITEMENT DES INFESTATIONS À *PLASMODIUM VIVAX*, *P. OVALE* ET *P. MALARIAE*

A9.1 Introduction

Plasmodium vivax, la deuxième grande espèce de plasmodies qui infestent l'homme, est considérée comme responsable de 8 à 41 % des cas de paludisme dans le monde (1,2,3). Elle est l'espèce dominante dans de nombreuses régions en dehors de l'Afrique. Elle prédomine notamment au Moyen-Orient, en Asie, dans le Pacifique occidental ainsi qu'en Amérique du Sud et en Amérique centrale. Elle est plus rare en Afrique et presque totalement absente en Afrique de l'Ouest en raison de la forte prévalence du phénotype Duffy-négatif (3). Dans la plupart des régions où *P. vivax* est prédominant, les taux de transmission du paludisme sont faibles et par conséquent, les populations touchées n'acquiescent qu'une immunité partielle vis-à-vis de cet hématozoaire. Les personnes de tous âges, adultes comme enfants, sont donc exposés au risque d'infestation à *P. vivax* (3). Là où *P. falciparum* et *P. vivax* coexistent, les taux d'incidence de l'infestation à vivax ont tendance à culminer chez des gens plus jeunes que ce n'est le cas avec *P. falciparum* (4). Les deux autres espèces de plasmodies infestant l'homme sont *P. malariae*, qui est présente en petit nombre dans presque toutes les zones d'endémie palustre, et *P. ovale*, qui est la moins répandue de toutes et qui est présente en Afrique, en Nouvelle-Guinée et aux Philippines (5).

Des quatre espèces de plasmodies qui infestent l'homme, seuls *P. vivax* et *P. ovale* sont capables de former des hypnozoïtes (stades parasitaires quiescents présents dans le foie qui peuvent provoquer des rechutes plusieurs semaines, voire plusieurs mois après la primo-infestation). *P. vivax* envahit de préférence les réticulocytes avec comme conséquence possible, une anémie. Des infestations répétées peuvent conduire à une anémie chronique débilitante, nuisible au développement humain et économique des populations touchées. Dans les régions où *P. falciparum* et *P. vivax* coexistent, les efforts intensifs de lutte antipalustre ont souvent un impact important et rapide sur *P. falciparum* (ce qui laisse subsister le paludisme à vivax, cette espèce étant plus résistante aux interventions). Il s'ensuit que les populations de *P. vivax* sont en augmentation dans certaines régions du monde (3). Une bonne prise en charge des cas de paludisme à vivax devrait permettre d'alléger la charge que le paludisme fait peser sur la planète.

Bien qu'on ait pris l'habitude de considérer que le paludisme à vivax est bénin, il peut en fait prendre la forme d'une maladie fébrile grave et débilitante. Le paludisme à vivax peut même entraîner une maladie grave touchant les organes vitaux et engageant le pronostic vital, semblable à un paludisme grave à falciparum avec des complications. Des études récentes effectuées dans

la province indonésienne de Papouasie (6) ainsi qu'en Papouasie-Nouvelle-Guinée (7) révèlent que *P. vivax* est une cause importante de morbidité et de mortalité palustres, notamment chez les nourrissons et les jeunes enfants, provoquant presque autant d'accès palustres graves dans cette tranche d'âge que *P. falciparum*. Les formes graves du paludisme à *vivax* représentent un ensemble de pathologies aussi variées que dans le cas du paludisme à *falciparum*, allant du choc toxique et du neuropaludisme à l'insuffisance de nombreux organes (8,9). Comme pour *P. falciparum*, une infestation à *vivax* contractée pendant la grossesse entraîne une réduction du poids de naissance due à l'anémie chronique, à la séquestration des hématies et à la présence de cytokines pro-inflammatoires dans le placenta (10–12). Le risque de décès néonatal est également accru. Chez les primigestes, la réduction du poids de naissance représente environ les deux tiers de celle qu'entraîne le paludisme à *falciparum*, mais cet effet ne décline apparemment pas au cours des grossesses ultérieures; en fait, selon une étude portant sur de grands nombres où ce problème a été étudié, il a même tendance à augmenter (12).

A9.2 Diagnostic

Le diagnostic du paludisme à *vivax* repose sur l'examen microscopique. Il existe aussi des tests de diagnostic rapide basés sur des méthodes immunochromatographiques qui permettent de mettre en évidence une infestation par d'autres espèces que *P. falciparum*. Malheureusement, leur sensibilité est trop faible pour détecter des parasitemies $\leq 500/\mu\text{l}$ (13–20). Le coût relativement élevé de ces tests par rapport à ceux que l'on utilise pour *P. falciparum* constitue un obstacle supplémentaire à leur utilisation à grande échelle dans les zones d'endémie. Il existe des marqueurs moléculaires portant sur le gène de la dihydrofolate-réductase (*dhfr*) qui sont applicables au génotypage de *P. vivax* et d'autres, relatifs à la chloroquino-résistance, sont en cours d'étude.

A9.3 Traitement

Le traitement du paludisme à *vivax* a un double objectif : d'une part, mettre un terme à l'infestation sanguine aiguë et aux symptômes cliniques et d'autre part, débarrasser le foie des hypnozoïtes afin d'éviter des rechutes ultérieures. C'est ce qu'on entend par traitement radical de l'infestation.

Avant 2004, relativement peu d'études avaient été consacrées au traitement du paludisme à *vivax*. Sur les 435 études publiées qui rendaient compte d'essais de médicaments antipaludéens, 11% seulement portaient sur le paludisme à *vivax* (21). Par la suite, plusieurs essais ont été organisés pour évaluer l'efficacité des associations thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement du paludisme à *vivax* (22–24).

A9.3.1 Schéma thérapeutique classique par voie orale

Une monothérapie par la chloroquine (25 mg de base par kg de poids corporel pendant 3 jours) constitue le traitement classique du paludisme à vivax, du fait que les plasmodies sont encore sensibles à cette molécule dans la majeure partie du monde. La primaquine (0,25 ou 0,5 mg de base par kg de poids corporel en dose quotidienne unique pendant 14 jours) est administrée à titre de complément au traitement classique afin d'éradiquer les formes quiescentes présentes dans le foie et d'éviter les rechutes. Par le passé, on administrait la primaquine pendant une période plus courte (5 jours), mais on a des raisons de penser que le schéma à 14 jours permet de mieux prévenir les rechutes (25, 26). La dose optimale de primaquine varie selon la zone géographique en fonction de la tendance de la souche infestante à provoquer des rechutes et elle reste difficile à préciser chez les sujets de forte corpulence (27). L'association de la chloroquine et de la primaquine constitue le traitement qui permet une guérison radicale du paludisme à vivax.

La primaquine possède également une faible activité contre les stades sanguins. On peut donc considérer que le schéma classique de traitement radical à base de chloroquine et de primaquine correspond bien à ce que l'on entend par association thérapeutique. En associant n'importe quel antipaludéen actif contre les infestations à vivax avec de la primaquine, on a obtenu une amélioration du taux de guérison (22–24, 28, 29). Ces associations sont donc utiles pour traiter les infestations à *P. vivax* qui sont résistantes à la chloroquine.

A9.3.2 Traitement du paludisme à *P. vivax* chloroquino-résistant

Les données relatives à l'efficacité thérapeutique dont on dispose actuellement indiquent que *P. vivax* reste sensible à la chloroquine dans la majeure partie du monde (22,30–44) à l'exception de l'Indonésie où l'on fait état de taux d'échecs élevés (5–84%) au 28^e jour de suivi (22,29,45–50). Des cas d'échec à la chloroquine, tant pour le traitement que pour la prophylaxie du paludisme à vivax, sont signalés dans plusieurs autres pays et régions où cette espèce est endémique (51–54). Dans certaines de ces études, la concentration de la chloroquine n'a pas été mesurée, de sorte qu'on peut se demander si ces observations traduisent la présence d'une résistance à la chloroquine au sens strict (35,39,40,42,44,55–58).

Les antipaludéens qui sont efficaces contre *P. falciparum* le sont généralement aussi contre les autres espèces de plasmodies qui infestent l'homme. La sulfadoxine-pyriméthamine à laquelle *P. vivax* est habituellement résistant, y fait exception. En raison de la prévalence élevée des mutations au niveau du gène *dhfr* de *P. vivax* (*Pvdhfr*), la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine se développe plus rapidement chez cette espèce que chez *P. falciparum* et les souches résistantes de *P. vivax* se répandent dans les zones où cet antipaludéen est utilisé pour le traitement du paludisme à falciparum (38,59–67).

Associées à un autre antipaludéen efficace, les artémisinines donnent d'excellents taux de guérison, que les souches de *P. vivax* soient ou non résistantes à la chloroquine, comme le montrent ces données récentes : l'AL donne un taux de guérison comparable à celui de la CQ dans le traitement des infestations à vivax sensibles à cette dernière (68,69). Dans les zones où existe une résistance à la CQ, deux ACT, la DHA+PPQ (70,71) et l'AS+AQ (70), en association avec la primaquine, permettent d'obtenir des taux de guérison élevés. Les CTA dont l'antipaludéen associé possède une longue demi-vie, comme c'est notamment le cas de la DHA+PPQ, réduisent plus efficacement les rechutes que celles dont le constituant associé présente une demi-vie plus courte (70,71).

On a expérimenté d'autres monothérapies pour le traitement du paludisme à vivax et ce, avec des résultats variables sur le plan de l'efficacité. Parmi elles, l'amodiaquine (25–30 mg de base par kg de poids corporel pendant 3 jours) s'est révélée efficace contre le paludisme à vivax chloroquino-résistant (72) et a été bien tolérée (73–75). On a constaté que le risque de rechute sans traitement complémentaire par la primaquine allait de 5 à 80 % ou davantage et dépendait dans une large mesure de la situation géographique. L'adjonction de primaquine s'impose donc pour obtenir une guérison radicale. Les réactions indésirables les plus couramment mentionnées sont peu marquées et consistent en nausées, vomissements et douleurs abdominales (75).

- **Méfloquine** (15 mg de base par kg de poids corporel en dose unique; ce schéma s'est révélé très efficace avec 100 % de succès thérapeutiques) (38).
- **Doxycycline** alone (100 mg deux fois par jour pendant 7 jours); ce schéma donne des taux de guérison médiocres contre *P. vivax* (47).
- **Dérivés de l'artémisinine** (par exemple en monothérapie pendant 3 à 7 jours); ces schémas ne sont guère efficaces contre le paludisme à vivax avec des taux de guérison à 28 jours qui vont de 47 à 77% (23,38,56). L'adjonction de primaquine a permis de porter à 100 % le taux de guérison à 28 jours (23,76).
- **Quinine** (10 mg de sel par kg de poids corporel trois fois par jour pendant 7 jours) (72); ce schéma donne également de bons résultats contre les souches de *P. vivax* chloroquino-résistantes, mais ce n'est pas l'idéal en raison de sa toxicité et de la mauvaise observance qui en résulte. Une étude effectuée en Thaïlande a montré que le traitement du paludisme à vivax par la quinine conduit à des rechutes précoces. Cela tient peut-être à la brève demi-vie de la quinine et à son absence d'action contre les hypnozoïtes (38).

Les meilleures associations médicamenteuses dont on dispose contre le paludisme à vivax sont celles qui contiennent de la primaquine à des doses actives contre les hypnozoïtes (28,30,38,40,57,75,77,78).

Les traitements recommandés contre les souches chloroquino-résistantes de *P. vivax* sont donc les CTA (sauf l'AS+SP) associées à la primaquine à des doses actives contre les hypnozoïtes (voir ci-dessous).

Contrairement à *P. falciparum*, *P. vivax* ne peut pas être cultivé en permanence in vitro de sorte qu'on a plus de peine à en déterminer la sensibilité in vitro aux antipaludéens. In vivo, l'évaluation de l'efficacité des médicaments contre le paludisme à vivax souffre également du fait qu'il est difficile de faire la distinction entre les recrudescences dues à des infestations pharmacorésistantes et les rechutes. L'intervalle séparant la primo-infestation d'un second accès peut servir d'indication générale. S'il y a récurrence dans les 16 jours suivant le début du traitement de la primo-infestation, il s'agit presque à coup sûr d'une recrudescence due à un échec thérapeutique. Entre 17 et 28 jours, il peut s'agir soit d'une recrudescence due à des plasmodies chloroquino-résistantes, soit d'une rechute. Tout nouvel accès se manifestant après 28 jours constitue probablement la rechute d'une infestation à *P. vivax* chloroquino-sensible (79). Une récurrence de la parasitémie à vivax en présence de taux sanguins de chloroquine supérieurs à 100 ng/ml et la mise en évidence, par la PCR, d'un génotype identique à celui des parasites ayant causé la primo-infestation, évoquent davantage une chloroquino-résistance de la primo-infestation qu'une rechute.

A9.3.3 Traitement préventif des rechutes

La primaquine est le seul médicament commercialisé disponible qui puisse éliminer les réservoirs d'hypnozoïtes quiescents de *P. vivax* et *P. ovale* qui sont à l'origine des rechutes. Les populations de *P. vivax* qui proviennent des hypnozoïtes sont généralement différentes de celles qui ont provoqué l'accès aigu (69).

Rien n'indique qu'un traitement de moins de 14 jours puisse prévenir efficacement les rechutes (40,57,80,81). Dans certains pays, on a mis en place par le passé des traitements de 5 jours par la primaquine pour combattre les rechutes, mais les données montrent qu'un traitement de 14 jours est plus efficace (25,26). Le taux de rechute et la sensibilité à la primaquine varient en fonction de la situation géographique. En ce qui concerne l'incidence des rechutes, le taux varie de 11 à 26,7% Inde (57-82) et de 49 à 51% en Afghanistan (80). Des rechutes peuvent se produire une à quatre fois après un premier traitement radical (81,83). Chez les sujets traités par la chloroquine, la première rechute est souvent supprimée par des concentrations de chloroquine pharmacologiquement actives et ne se manifeste donc pas sur le plan clinique ou parasitologique. C'est à un moment quelconque entre le 16^{ième} jour et jusqu'à quatre ans après la primo-infestation que les premières rechutes cliniquement visibles ont été rapportées (84-86). On estime également que l'immunité de l'hôte est un élément majeur de la réponse thérapeutique contre les rechutes (87). En ce qui concerne le risque de rechutes, les facteurs prédisposants sont les suivants : sexe féminin, parasitémie élevée au départ, un nombre de jours avec symptômes plus réduit avant le début du traitement et une dose de primaquine plus faible (84). D'autres facteurs sont également à prendre en considération comme le poids corporel, le taux naturel de rechutes et la réponse locale à la primaquine (88).

Les hypnozoïtes de nombreuses souches de *P. vivax* sont sensibles à une dose totale de 210 mg de primaquine (28,38,55,78,80,84,89). Les infestations par la souche Chesson ou par

les souches résistantes à la primaquine qui sont répandues dans les régions méridionales de l'Océanie ou de l'Asie du Sud-Est nécessitent une dose plus forte de primaquine (22,5 mg ou 30 mg par jour pendant 14 jours, soit une dose totale de 315 mg ou 420 mg) pour prévenir les rechutes (57,77,90). La primaquine est contre-indiquée chez les malades qui présentent une carence héréditaire en G6PD (91,92) (En ce qui concerne les effets indésirables et l'usage de la primaquine basé sur le dépistage de la carence en G6PD, se reporter à la section A9.3.6).

Bien qu'un traitement aussi long que 14 jours comporte un inconvénient certain, on a montré que la mauvaise observance d'un tel traitement administré sans surveillance pouvait être surmontée sans problème par l'éducation des malades (93). La longueur des traitements et des périodes de suivi rendent difficile l'évaluation de l'efficacité de la primaquine. L'identification des souches de *P. vivax* qui sont résistantes à la chloroquine, à la primaquine ou aux deux à la fois n'en n'est que plus ardue.

Il faut absolument disposer d'autres médicaments pour assurer le traitement radical du paludisme à *vivax* résistant à la chloroquine et/ou à la primaquine. Deux nouveaux produits, la tafénoquine et la bulaquine, sont actuellement en cours d'évaluation comme solution de remplacement de la primaquine dans la prévention des rechutes (94). Cependant ces produits sont également susceptibles d'avoir une action hémolytique chez les sujets carencés en G6PD.

A9.3.4 Traitement du paludisme grave et compliqué à *P. vivax*

Comme dans le cas du paludisme grave et compliqué à *P. falciparum*, la prise en charge doit être rapide et efficace (cette dernière est exposée à la section 8 du document principal).

A9.3.5 Traitement du paludisme à *P. ovale* et *P. malariae*

La résistance de *P. ovale* et de *P. malariae* aux antipaludéens n'est pas très bien caractérisée et l'on considère que ces infestations sont généralement sensibles à la chloroquine. Seule une étude effectuée en Indonésie a fait état d'une résistance de *P. malariae* à la chloroquine (64). Le traitement recommandé pour la guérison radicale des infestations à *P. ovale*, qui comportent également un risque de rechutes, est le même que pour *P. vivax*, c'est-à-dire à base de chloroquine et de primaquine. La forte prévalence de la carence en G6PD dans les zones où *P. ovale* est endémique, doit inciter aux mêmes précautions dans l'usage de la primaquine que celles qui sont indiquées à la section A9.3.6. *P. malariae* ne forme pas d'hypnozoïtes et ne nécessite donc pas de traitement radical par la primaquine.

A9.3.6 Effets indésirables et contre-indications

La chloroquine est généralement bien tolérée. Au nombre des effets indésirables figurent de légers vertiges, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et du prurit (4,72,87).

La primaquine peut provoquer une hémolyse potentiellement mortelle chez les sujets qui présentent une carence en G6PD (voir la section A9.3.3). La gravité de l'anémie hémolytique semble être liée à la dose de primaquine et à l'enzyme mutante (108). Chez les cas de paludisme traités par la primaquine, la carence en G6PD s'accompagne de méthémoglobinémie (109). Un traitement complet par la primaquine administrée à la dose quotidienne de 0,25 mg de base par kg de poids corporel pendant 14 jours, s'est révélé sans danger pour des populations dans lesquelles la carence en G6PD était soit absente, soit facile à diagnostiquer, mais il peut provoquer une hémolyse spontanément résolutive chez les sujets présentant une carence légère en G6PD (35,55,57). Pour réduire le risque d'hémolyse chez ces patients, on peut procéder à un traitement intermittent par la primaquine consistant à administrer, sous surveillance médicale, 0,75 mg de base/kg par semaine pendant 8 semaines. Ce schéma thérapeutique est sans danger et efficace (92). Chez des sujets ne présentant pas de carence en G6PD, une forte dose de primaquine (30 mg par jour) s'est révélée sans danger et efficace contre la souche Chesson de *P. vivax* en Asie du Sud-Est et pendant un suivi de 28 jours (23,77,90). Dans les régions où la prévalence de la carence en G6PD est relativement forte, il est nécessaire de dépister cette carence avant d'administrer de la primaquine (voir Fig. A9.1). Cette dernière n'est recommandée ni pendant la grossesse, ni chez le nourrisson car les données sur l'innocuité de la primaquine pour ce type de patient restent limitées (79). Des douleurs ou des crampes abdominales sont courantes lorsque la primaquine est prise l'estomac vide. Sa toxicité gastro-intestinale dépend de la dose et elle est moindre si l'on prend le médicament avec des aliments. La primaquine peut provoquer de la faiblesse, une gêne thoracique, une anémie hémolytique, une méthémoglobinémie (qui se produit dans les hématies non hémolysées), une leucopénie et la suppression des éléments de la série myéloïde. La primaquine est donc à proscrire dans les affections qui prédisposent à une granulocytopenie, à savoir notamment, la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux.

A9.4 Surveillance de l'efficacité thérapeutique

Il est nécessaire de surveiller la sensibilité de *P. vivax* aux antipaludéens afin d'améliorer le traitement du paludisme provoqué par cette espèce, notamment en raison de l'émergence d'une résistance à la chloroquine. On a mis au point un test *in vitro* qui permet de déterminer la sensibilité de la plasmodie aux antipaludéens (95,96). Une version modifiée du micro-test classique de l'OMS pour la détermination *in vitro* de la sensibilité de *P. falciparum* aux antipaludéens a été utilisée avec succès pour évaluer la sensibilité des populations de *P. vivax* et déterminer l'efficacité des nouveaux antipaludéens en mesurant la concentration inhibitrice minimale (CIM) et les concentrations assurant respectivement 50 et 90% d'inhibition (CI50 et CI90) (89,97). Il y a peu, l'OMS a également présenté un protocole révisé pour la surveillance *in vivo* de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine contre le paludisme à vivax (98). Ce protocole révisé comporte la mesure de la concentration sanguine de chloroquine,

le génotypage des plasmodies par la PCR et l'utilisation de marqueurs moléculaires (qui n'existent que pour le gène *dhfr*) afin de mieux préciser et de compléter le tableau général de la pharmacorésistance. Une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires qui sont à la base de la pharmacorésistance chez *P. vivax* est nécessaire pour améliorer la surveillance de la résistance à la chloroquine.

A9.5 Conclusions et recommandations

Le schéma thérapeutique classique consistant à administrer par voie orale 25 mg de chloroquine base par kg de poids corporel pendant 3 jours plus de la primaquine soit à faible dose (0,25 mg de base par kg de poids corporel chaque jour pendant 14 jours), soit à forte dose (0,5–0,75 mg de base par kg de poids corporel chaque jour pendant 14 jours), est sans danger et permet d'obtenir efficacement la guérison radicale du paludisme à vivax chloroquino-sensible chez les malades qui ne présentent pas de carence en G6PD.

Là où les infestations par des souches pharmacorésistantes de *P. falciparum* et/ou de *P. vivax* sont courantes, il faut recourir à des schémas thérapeutiques qui permettent de combattre efficacement ces deux espèces. Une association thérapeutique à base d'artémisinine (notamment l'association dihydroartémisinine + pipéraquine) ne comportant pas de sulfadoxine-pyriméthamine serait un bon choix.

L'utilisation de primaquine à forte dose (0,5–0,75 mg de base par kg de poids corporel chaque jour pendant 14 jours) en association avec la chloroquine ou un autre antipaludéen efficace, est essentielle pour tenter de prévenir les rechutes en cas d'infestation par des souches de *P. vivax* résistantes ou tolérantes à la primaquine.

Un schéma thérapeutique consistant à administrer 0,75 mg de primaquine base par kg de poids corporel chaque semaine pendant 8 semaines est recommandé comme traitement anti-rechutes chez les sujets atteints de paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale* qui présentent une légère carence en G6PD.

Un surcroît d'efforts est nécessaire pour évaluer d'autres traitements contre les souches de *P. vivax* qui sont résistantes à la chloroquine. Il faut maintenant ne plus tarder à obtenir des cultures de *P. vivax* in vitro afin de pouvoir évaluer sa pharmacosensibilité, à entreprendre des recherches pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires de la pharmacorésistance et à élaborer de meilleurs outils pour le génotypage de *P. vivax*.

A9.6 QUESTION:

Quel est le meilleur traitement du paludisme à *P. vivax* dans les zones où cette espèce est résistante à la chloroquine ?

Rappel

Maintenant que les associations thérapeutiques à base d'artémisinine commencent à être largement disponibles et que la résistance à la chloroquine poursuit sa progression, il convient d'évaluer les effets des CTA sur *P. vivax*.

Application de la méthodologie GRADE

On a évalué les effets bénéfiques et nocifs respectifs des CTA et des traitements classiques utilisables contre *P. vivax* (date de la recherche : janvier 2009).

1. Les CTA sont-elles plus efficaces que la CQ dans les zones où *P. vivax* est résistant à la chloroquine ? (pas d'éléments d'appréciation disponibles).
2. L'association CTA + primaquine réduit-elle mieux les rechutes de paludisme à vivax que l'association chloroquine + primaquine dans les zones où *P. vivax* est résistant à la chloroquine ? (pas d'éléments d'appréciation disponibles).
3. Y a-t-il une CTA (plus primaquine) qui soit plus efficace que les autres contre *P. vivax* dans les zones où cette espèce est résistante à la CQ ? (voir les tableaux GRADE A9.6.1 et A9.6.2).

Dans le jugement qu'il a porté sur ces éléments d'appréciation, le Groupe GRADE de l'OMS a considéré comme importants les facteurs suivants :

- Les CTA n'ont pas d'effet notable sur les stades hépatiques de *P. vivax* de sorte que la primaquine est nécessaire pour obtenir une guérison radicale.
- Dans les zones où il existe une résistance à la chloroquine, l'objet de la recommandation est de remplacement de la CQ par une CTA.

Autres considérations

L'aptitude des CTA à retarder ou à réduire les rechutes dans le cas du paludisme à vivax est vraisemblablement une conséquence des propriétés pharmacocinétiques de ces substances. L'association DHA+PPQ a une demi-vie sensiblement plus longue que celle de l'AL6 tandis que l'AS+AQ et l'AS+MQ ont une demi-vie analogue.

Décision

Compte tenu de ces éléments d'appréciation, le Groupe GRADE de l'OMS a formulé une **recommandation faible** concernant la possible supériorité de la DHA +PPQ sur la l'AL6 et l'AS+AQ dans le traitement du paludisme à vivax.

Tableau GRADE A9.6.1
Y a-t-il une CTA (+ primaquine) qui soit plus efficace que les autres contre *P. vivax* dans les zones où cette espèce est résistante à la CQ ?

Évaluation de la qualité		Récapitulatif des résultats							Qualité	Importance		
		Nbre de malades		Effet			Autres considérations	Risque relatif Absolu (IC 95%)				
Nbre de malades	Type d'essai	Limites du modèle	Incohérence	Incompatibilité	Imprécision	DHA + PPQ			AS + AQ	Risque relatif Absolu (IC 95%)	Qualité	Importance
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	CRITIQUE	
EFFICACITÉ : récurrence de la parasitémie à <i>P. vivax</i> – au 42 ^e jour												
1	Essai randomisé ²	Pas importantes ³	Sans objet	Marquée ⁴	Pas importante ⁵	Aucune	3/41 (7,3%)	20/43 (46,5%)	RR 0,16 (0,05–0,49)	391 de moins pour 1000 (de 237 de moins à 442 de moins)	MOYENNE	CRITIQUE
EFFICACITÉ : récurrence de la parasitémie à <i>P. vivax</i> – au 28 ^e jour												
1	Essai randomisé ¹²	Pas importantes ³	Sans objet	Marquée ⁴	Pas importante ⁵	Aucune	0/42 (0%)	11/43 (25,6%)	RR 0,04 (0–0,73)	246 de moins pour 1000 (de 69 de moins à 256 de moins)	MOYENNE	IMPORTANTE
EFFICACITÉ : incapacité d'éliminer <i>P. vivax</i> au départ – jours 0–3												
1	Essai randomisé	Pas importantes ⁶	Sans objet	Marquée ⁴	Importante ⁷	–	0/54 (0%)	0/60 (0%)	Impossible à estimer	Impossible à estimer	FAIBLE	IMPORTANTE
AVANTAGE POUR LA SANTÉ PUBLIQUE : anémie ⁸												
1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	IMPORTANTE
EFFETS NOCIFS : événements indésirables graves ⁹												
1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	IMPORTANTE

Remarque du Groupe : un seul essai a consisté à comparer la DHA+PPQ+PQ à l'AS+AQ+PQ dans le traitement du paludisme à vivax.

Conclusion du Groupe : la DHA+PPQ s'est révélée sensiblement meilleure pour la réduction des rechutes au 42^e jour (éléments d'appréciation de qualité moyenne).

Utiliser la DHA+PPQ pourrait avoir un certain intérêt (médicaments à plus longue demi-vie) eu égard à la réduction de la prévalence des anémies.

1. En raison de sa longue demi-vie, il est probable que la DHA+PPQ exerce encore un effet prophylactique au 42^e jour. Il est toutefois possible que les effets constatés au 42^e jour s'estompent par la suite au cours du suivi.
2. Province indonésienne de Papouasie (70), 114 malades affectés par randomisation aux groupes DHA+PPQ ou AS+AQ.
3. Pas de limites importantes : la génération de séries de nombres aléatoires et la dissimulation des affectations étaient correctes ; on a proposé à tous les participants un traitement par la primaquine sans surveillance sans plus de précisions sur le point de savoir qui avait pris ou terminé son traitement; l'affectation au groupes traités n'a été dissimulée qu'au personnel de laboratoire.
4. Incompatibilité marquée : un seul essai a porté sur ce type de comparaison; il ne sera peut-être pas possible de généraliser ce résultat à d'autres contextes; les enfants de moins de 1 an ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes ont été exclus.
5. Pas d'imprécision importante : les deux limites de l'intervalle de confiance à 95 % impliquent un effet bénéfique appréciable de la DHA+PPQ par rapport à l'AS+AQ.
6. Pas de limites importantes : la génération de séries de nombres aléatoires et la dissimulation des affectations étaient correctes.
7. Imprécision importante : dans cet essai, la parasitémie à vivax a été éliminée avec succès chez tous les participants des deux groupes ; d'autres essais sont nécessaires pour confirmer l'absence de différences notables.
8. Dans un essai (70), on a constaté que la proportion des anémies (HB < 10 g/dl) était sensiblement plus élevée dans le groupe traité par l'AS+AQ aux jours 7 ($P = 0,04$) et 28 ($P = 0,019$), mais ces valeurs concernent les participants présentant au départ une mono-infestation par *P. vivax*, une mono-infestation par *P. falciparum* ou une infestation mixte; les infestations à *P. vivax* et à *P. falciparum* étaient plus courantes au cours du suivi dans le groupe traité par l'AS+AQ.
9. On a observé trois événements indésirables graves dans le groupe traité par l'AS+AQ mais aucun dans le groupe qui avait reçu la DHA+PPQ. Il est toutefois possible que ces événements ne se soient produits que chez les participants infestés uniquement par *P. falciparum* de sorte qu'ils ne sont pas mentionnés sur le tableau.

Tableau GRADE A9.6.2
Y a-t-il une CTA (+ primaquine) qui soit plus efficace que les autres contre *P. vivax* dans les zones où cette espèce est résistante à la CQ ?

		Récapitulatif des résultats							Qualité	Importance		
		Nbre de malades			Effet							
Nbre de malades	Type d'essai	Limites du modèle	Incohérence	Incompatibilité	Imprecision	Autres considérations	DHA + PPQ	AL	Risque relatif Absolu (IC 95%)			
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	CRITIQUE	
EFFICACITÉ : récurrence de la parasitémie à <i>P. vivax</i> - au 42 ^e jour												
1	Essai randomisé ²	Pas importantes ³	Sans objet	Marquée ⁴	Pas importante ⁵	Aucune	5/55 (9,1%)	40/71 (56,3%)	RR 0,16 (0,07–0,38)	473 de moins pour 1000 (de 349 de moins à 524 de moins)	MOYENNE	CRITIQUE
EFFICACITÉ : récurrence de la parasitémie à <i>P. vivax</i> - au 28 ^e jour												
1	Essai randomisé ²	Pas importantes ³	Sans objet	Marquée ⁴	Pas importante ⁵	Aucune	1/65 (1,5%)	19/74 (25,7%)	RR 0,06 (0,01–0,44)	242 de moins pour 1000 (de 144 de moins à 254 de moins)	MOYENNE	IMPORTANTE
EFFICACITÉ : incapacité d'éliminer <i>P. vivax</i> au départ – jours 0–3												
1	Essai randomisé ²	Pas importantes ³	Sans objet	Marquée ⁴	Importante ⁶	Aucune	0/90 (0%)	0/85 (0%)	Impossible à estimer	Impossible à estimer	FAIBLE	IMPORTANTE
AVANTAGE POUR LA SANTÉ PUBLIQUE : anémie ⁷												
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	IMPORTANTE
EFFETS NOCIFS : événements indésirables graves – non notifiés												
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	IMPORTANTE

Remarque du Groupe : La comparaison de la DHA+PPQ à l'AL6+PQ pour le traitement du paludisme à vivax n'a fait l'objet que d'un seul essai.

Conclusion du Groupe : La DHA+PPQ s'est révélée sensiblement meilleure en ce qui concerne la réduction des rechutes au 42^e jour (éléments d'appréciation de qualité moyenne).

Il pourrait y avoir un certain intérêt à utiliser la DHA+PPQ (médicaments de plus longue demi-vie) pour réduire la prévalence des anémies.

1. En raison de sa longue demi-vie, il est probable que la DHA+PPQ exerce encore un effet prophylactique au 42^e jour. Il est toutefois possible que les effets constatés au 42^e jour s'estompent par la suite au cours du suivi.
2. Dans la province indonésienne de Papouasie, 175 ont été affectés par randomisation soit au groupe DHA+PPQ, soit au groupe AL (71). Tous les malades ont également reçu de la primaquine pendant 14 jours à partir du 28^e jour; cela ne correspond pas à la pratique habituelle.
3. Pas de limites importantes : la dissimulation des affectations a été jugée « à faible risque de biais »; en ce qui concerne la dissimulation des affectations, elle ne portait que sur le personnel de laboratoire.
4. Incompatibilité marquée : on n'a trouvé qu'un seul essai qui se soit livré à cette comparaison; il pourrait ne pas être possible de généraliser ce résultat à d'autres contextes; les enfants de moins de 10 kg ainsi que les femmes enceintes et allaitantes ont été exclus.
5. Pas d'imprécision importante : les deux limites de l'intervalle de confiance à 95 % impliquent un effet bénéfique appréciable de la DHA+PPQ par rapport à l'AL.
6. Imprécision importante : dans cet essai, la parasitémie à vivax a été éliminée avec succès chez tous les participants des deux groupes; d'autres essais sont nécessaires pour confirmer l'absence de différences importantes.
7. Dans un essai (71), on a constaté que la proportion des anémies (HB < 10 g/dl) était sensiblement plus faible au 42^e jour dans le groupe traité par la DHA+PPQ ($P = 0,019$), mais ces valeurs concernent les participants présentant au départ une mono-infestation par *P. vivax*; une mono-infestation par *P. falciparum* ou une infestation mixte; les infestations à *P. vivax* et à *P. falciparum* étaient plus courantes au cours du suivi dans le groupe traité par l'AL6.

A9.7 QUESTION:

Pour éviter les rechutes du paludisme à vivax, vaut-il mieux administrer la primaquine pendant 14 jours que pendant 5 jours ?

Rappel

La primaquine est le médicament le plus largement utilisé pour combattre les stades hépatiques de *P. vivax*. Les schémas thérapeutiques varient selon les pays.

Application de la méthodologie GRADE

Les éléments d'appréciation pris en compte dans ce tableau sont basés sur une revue Cochrane intitulée "*Primaquine for preventing relapses in people with Plasmodium vivax malaria*" publiée en 2007 (99). Aux fins des présentes directives, on a préféré, pour des raisons de cohérence, utiliser le risque relatif plutôt que l'odds ratio (utilisé dans la revue Cochrane) pour la présentation des mesures portant sur les différentes issues.

1. Pour éviter les rechutes dans le paludisme à vivax, vaut-il mieux administrer la primaquine pendant 14 jours que pendant 5 jours ? (voir le tableau GRADE A9.7.1)

Dans le jugement qu'il a porté sur ces éléments d'appréciation, le Groupe GRADE de l'OMS a considéré comme importants les facteurs suivants :

- Les CTA n'ont pas d'effet notable sur les stades hépatiques de *P. vivax* de sorte que la primaquine est nécessaire pour obtenir une guérison radicale.

Autres considérations

Outre la comparaison directe qui est présentée ici, la revue Cochrane fait état d'éléments d'appréciation indirects selon lesquels le schéma thérapeutique de 14 jours donnerait de meilleurs résultats. Aucune différence n'a été relevée entre le schéma thérapeutique de 5 jours et la chloroquine seule (3 essais, 2 104 participants; OR : 1,04, IC à 95 % : 0,64–1,69), alors que le schéma de 14 jours a montré une supériorité significative en ce qui concerne la réduction des rechutes (6 essais, 1 072 participants; OR : 0,24; IC à 95% : 0,12–0,45).

Décision

Le Groupe GRADE de l'OMS **recommande fortement** d'administrer la primaquine pendant 14 jours pour le traitement radical du paludisme à vivax.

Tableau GRADE A9.7.1

Le schéma PQ (14 jours) est-il supérieur au schéma PQ (5 jours) pour la prévention des rechutes du paludisme à *P. vivax* chez l'adulte et l'enfant dans les zones d'endémie ?

Évaluation de la qualité		Récapitulatif des résultats					Importance					
		Nbre de malades		Effet		Qualité						
Nbre de malades	Type d'essai	Limites du modèle	Incohérence	Incompatibilité	Imprecision		Autres considérations	PQ (14 j.) + CQ	PQ (5 j.) + CQ	Risque relatif Absolu (IC 95%)		
EFFICACITÉ : parasitémie à <i>P. vivax</i> détectée à plus de 30 jours après le début du traitement par la primaquine												
2	Essai randomisé ¹	Importantes ²	Sans objet	Marquée ³	Pas importante ⁴	Aucune	2/94 (2,1%)	24/92 (26,1%)	RR 0,1 (0,03–0,35)	235 de moins pour 1000 (de 170 de moins à 253 de moins)	FAIBLE	CRITIQUE
EFFICACITÉ : parasitémie à <i>P. vivax</i> détectée à plus de 30 jours après le début du traitement par la primaquine, de nouvelles infestations étant exclues par la PCR												
1	Essai randomisé ⁵	Importantes ⁶	Sans objet	Marquée ⁷	Très importante ⁸	Aucune	2/31 (6,5%)	4/30 (13,3%)	RR 0,48 (0,1–2,45)	69 de moins pour 1000 (de 120 de moins à 193 de plus)	TRÈS FAIBLE	CRITIQUE

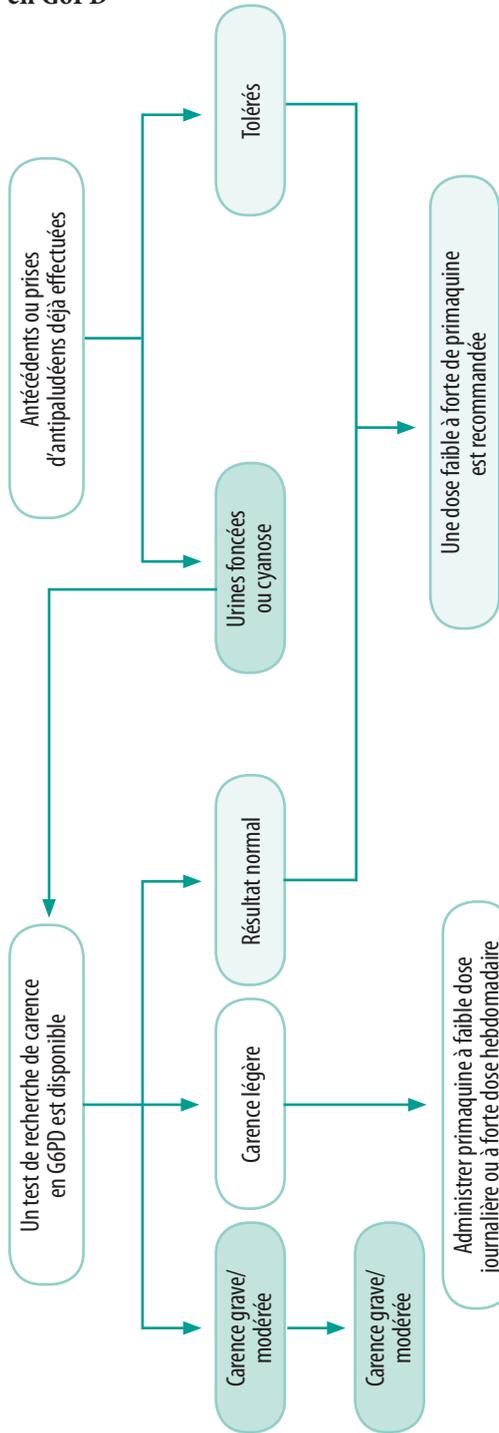
Remarque du Groupe : Cette comparaison directe n'a fait l'objet que de deux essais de petite taille.

Conclusion du Groupe : Il est possible qu'un traitement de 14 jours par la primaquine réduise le taux de rechutes du paludisme à vivax plus de 30 jours après le début du traitement (éléments d'appréciation de faible qualité).

Toutefois, dans un essai de très petite taille, on a tenté d'exclure la possibilité de nouvelles infestation par des tests à la PCR et aucune différence d'ordre statistique n'a été trouvée (éléments d'appréciation de très faible qualité).

1. Brésil (25) and Inde (26).
2. Limites importantes : dans les deux essais, la dissimulation des affectations ne ressort pas avec netteté; Villalobos a suivi 61 des 79 malades recrutés pendant 90 jours (25); Gotgoy a suivi 77% des malades recrutés pendant 6 mois (26).
3. Caractère indirect marqué : pour les deux essais, on n'a recruté que des adultes. Cela étant, pour l'une des essais, on a défini un "adulte" comme un "sujet de plus de 12 ans".
4. Pas d'imprecision importante : la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'estimation globale donne à penser que le schéma à 14 jours offre un effet bénéfique appréciable par rapport au schéma à 5 jours.
5. Inde (26).
6. Limites importantes : la dissimulation des affectations ne ressort pas avec netteté.
7. Incompatibilité marquée : pour cet essai, on n'a recruté que des sujets de plus de 12 ans.
8. Imprecision très importante : l'intervalle de confiance à 95% inclut à la fois un effet bénéfique et un effet nocif appréciables pour le schéma de 14 jours.

Figure A9.1 Utilisation de la primaquine basée sur dépistage de la carence en G6PD



A9.7 BIBLIOGRAPHIE

1. *Rapport sur le paludisme dans le monde, 2008*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (<http://www.who.int/malaria/wmr2008/malaria2008.pdf>, consulté le 27 octobre 2009).
2. Hay SI et al. The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. *Lancet*, 2004, 4:327–336.
3. Mendis K et al. The neglected burden of *Plasmodium vivax* malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 64:97–106.
4. Tjitra E. Improving the diagnosis and treatment of malaria in Eastern Indonesia [dissertation]. In: *Menzies School of Health Research*. Darwin, Australia, Northern Territory University, 2001.
5. Lysenko AJ, Beljaev A. An analysis of the global distribution of *Plasmodium ovale*. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1969, 40:383–394.
6. Poespoprodjo JR et al. Vivax malaria: a major cause of morbidity in early infancy. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48:1704–1712.
7. Genton B et al. *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS Medicine*, 2008, 5:e136.
8. Beg MA et al. Cerebral involvement in benign tertian malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002, 67:230–232.
9. Mohapatra MK et al. Atypical manifestations of *Plasmodium vivax* malaria. *Indian Journal of Malariology*, 2002, 38:18–25.
10. Udomsangpetch R et al. Rosette formation by *Plasmodium vivax*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:635–637.
11. Fried M et al. Malaria elicits type 1 cytokines in the human placenta: IFN-gamma and TNF-alpha associated with pregnancy outcomes. *Journal of Immunology*, 1998, 160:2523–2530.
12. Nosten F et al. Effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. *Lancet*, 1999, 354:546–549.
13. Tjitra E et al. Field evaluation of the ICT malaria *Pf/Pv* immunochromatographic test for detection of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in patients with a presumptive clinical diagnosis of malaria in eastern Indonesia. *Journal of Clinical Microbiology*, 1999, 37:2412–2417.
14. Coleman RE et al. Field evaluation of the ICT *Pf/Pv* immunochromatographic test for the detection of asymptomatic malaria in a *Plasmodium falciparum/vivax* endemic area in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002, 66:379–383.
15. Iqbal J, Khalid N, Hira PR. Comparison of two commercial assays with expert microscopy for confirmation of symptomatically diagnosed malaria. *Journal of Clinical Microbiology*, 2002, 40:4675–4678.

16. Farcas GA et al. Evaluation of the Binax NOW ICT test versus polymerase chain reaction and microscopy for the detection of malaria in returned travelers. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 69:589–592.
17. Figueiredo FAF et al. Performance of an immunochromatography test for vivax malaria in the Amazon region, Brazil. *Revista de Saúde Pública*, 2003, 37:390–392.
18. Forney JR et al. Devices for rapid diagnosis of malaria: evaluation of prototype assays that detect *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 2 and a *Plasmodium vivax*-specific antigen. *Journal of Clinical Microbiology*, 2003, 41:2358–2366.
19. Kolaczinski J et al. Comparison of the OptiMAL rapid antigen test with field microscopy for the detection of *Plasmodium vivax* and *P. falciparum*: considerations for the application of the rapid test in Afghanistan. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2004, 98:15–20.
20. Programme spécial Banque mondiale/Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF)/ Organisation mondiale de la Santé (OMS)/ Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD) de formation et de recherche concernant les maladies tropicales (TDR). *Malaria rapid diagnostic test performance: results of WHO product testing of malaria RDTs: round 1*. Genève, OMS, 2008 (http://www.finddiagnostics.org/resource-centre/reports_brochures/malaria-diagnostics-report-2009.html) (Consulté le 27 octobre 2009).
21. Myint HY et al. A systematic overview of published antimalarial drug trials. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2004, 98: 73–81.
22. Fryauff DJ et al. Survey of in vivo sensitivity to chloroquine by *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* in Lombok, Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 56:241–244.
23. Silachamroon U et al. Clinical trial of oral artesunate with or without high-dose primaquine for the treatment of vivax malaria in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 69:14–18.
24. Baird JK, Rieckmann KH. Can primaquine therapy for vivax malaria be improved? *Trends in Parasitology*, 2003, 19:115–120.
25. Villalobos-Salcedo JM et al. In-vivo sensitivity of *Plasmodium vivax* isolates from Rondônia (western Amazon region, Brazil) to regimens including chloroquine and primaquine. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2000, 94:749–758.
26. Gogtay NJ et al. Efficacies of 5- and 14-day primaquine regimens in the prevention of relapses in *Plasmodium vivax* infections. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1999, 93:809–812.
27. Schwartz E, Regev-Yochay G, Kurnik D. Short report: a consideration of primaquine dose adjustment for radical cure of *Plasmodium vivax* malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 62:393–395.
28. Tjitra E et al. Randomized comparative study of chloroquine and halofantrine in vivax malaria patients. *Medical Journal of Indonesia*, 1995, 4:30–36.
29. Baird JK et al. Treatment of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* with chloroquine and primaquine or halofantrine. *Journal of Investigative Dermatology*, 1995, 171:1678–1682.

30. Tan-ariya P et al. Clinical response and susceptibility in vitro of *Plasmodium vivax* to the standard regimen of chloroquine in Thailand. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:426–429.
31. Baird JK et al. Survey of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Indonesia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 90:409–411.
32. Baird JK et al. Chloroquine sensitive *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* in central Java, Indonesia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 90:412–413.
33. Baird JK et al. Survey of resistance to chloroquine of falciparum and vivax malaria in Palawan, the Philippines. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 90:413–414.
34. Fryauff DJ et al. Survey of resistance in vivo to chloroquine of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* in North Sulawesi, Indonesia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 92:82–83.
35. Looareesuwan S et al. Chloroquine sensitivity of *Plasmodium vivax* in Thailand. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1999, 93:225–230.
36. Fryauff DJ et al. In vivo responses to antimalarials by *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* from isolated Gag Island of northwest Irian Jaya, Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 60:542–546.
37. Taylor WRJ et al. Assessing drug sensitivity of *Plasmodium vivax* to halofantrine or chloroquine in southern, central Vietnam using an extended 28-day in vivo test and polymerase chain reaction genotyping. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 62:693–697.
38. Pukrittayakamee S et al. Therapeutic responses to different antimalarial drugs in vivax malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2000, 44:1680–1685.
39. McGready R et al. The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002, 96:180–184.
40. Yadav RS, Ghosh SK. Radical curative efficacy of five-day regimen of primaquine for treatment of *Plasmodium vivax* malaria in India. *Journal of Parasitology*, 2002, 88:1042–1044.
41. Nandy A et al. Monitoring the chloroquine sensitivity of *Plasmodium vivax* from Calcuta and Orissa, India. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2003, 97:215–220.
42. Baird JK et al. Chloroquine for the treatment of uncomplicated malaria in Guyana. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2002, 96:339–348.
43. Castillo CM, Osorio LE, Palma GI. Assessment of therapeutic response of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* to chloroquine in a Malaria transmission free area in Columbia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2002, 97:559–562.
44. Ruebush TK et al. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 69:548–552.
45. Baird JK et al. In vivo resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* at Nabire, Irian Jaya, Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 56:627–631.

46. Fryauff DJ et al. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in transmigration settlements of West Kalimantan, Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 59:513–518.
47. Taylor WRJ et al. Chloroquine/doxycycline combination versus chloroquine alone and doxycycline alone for the treatment of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria in northeastern Irian Jaya, Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 64:223–228.
48. Fryauff DJ et al. The drug sensitivity and transmission dynamics of human malaria on Nias Island, North Sumatra, Indonesia. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2002, 96:447–462.
49. Maguire JD et al. Chloroquine-resistant *Plasmodium malariae* in south Sumatra, Indonesia. *Lancet*, 2002, 360:58–60.
50. Sumawinata IW et al. Very high risk of therapeutic failure with chloroquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* malaria in Indonesian Papua. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 68:416–420.
51. Schuurkamp GJ et al. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in Papua New Guinea. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, 86:121–122.
52. Myat-Phone-Kyaw et al. Emergence of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in Myanmar (Burma). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1993, 87:687.
53. Marlar-Than et al. Development of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Myanmar. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:307–308.
54. Dua VK, Kar PK, Sharma VP, Chloroquine resistant *Plasmodium vivax* malaria in India. *Tropical Medicine and International Health*, 1996, 1:816–819.
55. Buchachart K et al. Effect of primaquine standard dose (15 mg/day for 14 days) in the treatment of vivax malaria patients in Thailand. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 2001, 32:720–726.
56. Phan GT et al. Artemisinin or chloroquine for blood stages *Plasmodium vivax* malaria in Vietnam. *Tropical Medicine and International Health*, 2002, 7:858–864.
57. Gogtay NJ et al. Efficacies of 5- and 14-day primaquine regimens in the prevention of relapse in *Plasmodium vivax* infections. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1999, 93:809–812.
58. Alecrim MC, Alecrim W, Macedo V. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine (R2) and mefloquine (R3) in Brazilian Amazon region. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 1999, 32:67–68.
59. Young MD, Burgens RW. Pyrimethamine resistance in *Plasmodium vivax* malaria. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1959, 20:27–36.
60. Laing ABG. Hospital and field trials of sulformethoxine with pyrimethamine against Malaysian strains of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax*. *Medical Journal of Malaysia*, 1968, 23:5–19.

61. Doberstyn EB et al. Treatment of vivax malaria with sulfadoxine-pyrimethamine and with pyrimethamine alone. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1979, 73:15–17.
62. De Pecoulas PE et al. Sequence variations in the *Plasmodium vivax* dihydrofolate reductase thymidylate synthase gene and their relationship with pyrimethamine resistance. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 1998; 92:265–273.
63. Imwong M et al. Association of genetic mutations in *Plasmodium vivax dhfr* with resistance to sulfadoxine-pyrimethamine geographical and clinical correlates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45:3122–3127.
64. Maguire JD et al. Chloroquine or sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria during an epidemic in Central Java, Indonesia. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2002, 96:655–668.
65. Tjitra E et al. Efficacies of artesunate-sulfadoxine-pyrimethamine and chloroquine-sulfadoxine-pyrimethamine in vivax malaria pilot studies: relationship to *Plasmodium vivax dhfr* mutations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46:3947–3053.
66. Imwong M et al. Novel point mutations in the dihydrofolate reductase gene of *Plasmodium vivax*: evidence for sequential selection by drug pressure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, 47:1514–1521.
67. Hasting MD et al. Dihydrofolate reductase mutations in *Plasmodium vivax* from Indonesia and therapeutic response to sulfadoxine plus pyrimethamine. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 189:744–7450.
68. Kolaczinski K et al. Sulfadoxine-pyrimethamine plus artesunate compared with chloroquine for the treatment of vivax malaria in areas co-endemic for *Plasmodium falciparum* and *P. vivax*: a randomized non-inferiority trial in eastern Afghanistan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 101:1081–1087.
69. Krudsood S et al. Clinical efficacy of chloroquine versus artemether-lumefantrine for *Plasmodium vivax* treatment in Thailand. *Korean Journal of Parasitology*, 2007, 45:111–114.
70. Hasugian AR et al. Dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-amodiaquine: superior efficacy and post treatment prophylaxis against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44:1067–1074.
71. Ratcliff A et al. Two fixed-dose artemisinin combinations for drug-resistant falciparum and vivax malaria in Papua, Indonesia: an open-label randomized comparison. *Lancet*, 2007, 369:757–765.
72. L'utilisation des antipaludiques. Rapport d'une consultation informelle de l'OMS. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001.
73. Cooper RD, Rieckmann KH. Efficacy of amodiaquine against a chloroquine-resistant strain of *Plasmodium vivax*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1990, 84:473.
74. Rieckmann KH. Monitoring the response of malaria infections to treatment. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1990, 68:759–760.

75. Tjitra E. *Randomized comparative study of the therapeutic efficacy of chloroquine alone versus combined chloroquine plus sulphadoxine-pyrimethamine and amodiaquine alone for the treatment of vivax malaria in Bangka island, Indonesia* (rapport d'une étude financée par l'OMS). Djakarta, Institut national de recherche et développement en santé, Ministère de la Santé, Indonésie, 2003.
76. da Silva RS et al. Short course schemes for vivax malaria treatment. *Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2003, 36:235–239.
77. Fryauff DJ et al. Halofantrine and primaquine for radical cure of malaria in Irian Jaya, Indonesia. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1997, 91:7–16.
78. Valibayov A et al. Clinical efficacy of chloroquine followed by primaquine for *Plasmodium vivax* treatment in Azerbaijan. *Acta Tropica*, 2003, 88:99–102.
79. Baird JK et al. Diagnosis of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax*: timing of recurrence and whole blood chloroquine levels. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 56:621–626.
80. Rowland M. Durrani N. Randomized controlled trials of 5- and 14-days primaquine therapy against relapses of vivax malaria in an Afghan refugee settlement in Pakistan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 93:641–643.
81. Dua VK, Sharma VP. *Plasmodium vivax* relapses after 5 days of primaquine treatment, in some industrial complexes of India. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2001, 95:655–659.
82. Adak T, Sharma VP, Orlov VS. Studies on the *Plasmodium vivax* relapse pattern in Delhi, India. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 59:175–179.
83. Kitchener SJ, Auliff AM, Rieckmann KH. Malaria in the Australian Defense Force during and after participation in the International Force in East Timor (INTERFET). *Medical Journal of Australia*, 2000, 173:583–585.
84. Duarte EC et al. Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 65:471–476.
85. Durante ME et al. Case report: an unusual late relapse of *Plasmodium vivax* malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 68:159–160.
86. Pukrittayakamee S et al. Therapeutic responses to antimalarial and antibacterial drugs in vivax malaria. *Acta Tropica*, 2004, 89: 351–356.
87. White NJ. The assessment of antimalarial drug efficacy. *Trends in Parasitology*, 2002, 18:458–464.
88. Goller JL et al. Regional differences in the response of *Plasmodium vivax* malaria to primaquine as anti-relapse therapy. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 76:203–207.
89. Congpuong K et al. Sensitivity of *Plasmodium vivax* to chloroquine in Sa Kaeo Province, Thailand. *Acta Tropica*, 2002, 83:117–121.
90. Wilairatana P et al. Efficacy of primaquine regimens for primaquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 61:973–977.

91. Baird JK, Hoffman SL. Primaquine therapy for malaria. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1336–1345.
92. Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Safety*, 2004, 27:25–61.
93. Leslie T et al. Compliance with 14-day primaquine therapy for radical cure of vivax malaria - a randomized placebo-controlled trial comparing unsupervised with supervised treatment. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2004, 98:168–173.
94. Walsh DS et al. Efficacy of monthly Tafenoquine for prophylaxis of *Plasmodium vivax* and multidrug-resistant *P. falciparum* malaria. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 190: 1456–1463.
95. Chotivanich K et al. Ex-vivo short-term culture and developmental assessment of *P. vivax*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 95: 677–680.
96. Tazanor O et al. An in vitro system for assessing the sensitivity of *Plasmodium vivax* to chloroquine. *Acta Tropica*, 2002, 83:49–61.
97. Russell BM et al. Simple in vitro assay for determining the sensitivity of *Plasmodium vivax* isolates from fresh human blood to antimalarials in areas where *P. vivax* is endemic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, 47:170–173.
98. *Evaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques pour le traitement du paludisme à falciparum non compliqué*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003.
99. Galappaththy GNL, Omari AAA, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 1 (Article No. CD004389). doi: 10.1002/14651858

