

## Le paludisme en Suisse: comment le traiter?

Christoph F. R. Hatz<sup>a, b, c, d</sup>, Marcel Tanner<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Schweizerisches Tropen- und Public-Health-Institut, Bâle

<sup>b</sup> Faculté de médecine, Université de Bâle

<sup>c</sup> Institut de médecine sociale et préventive de l'Université de Zurich

<sup>d</sup> TropNet, Réseau européen des centres de médecine tropicale et de médecine des voyages

Cinq jours après son retour d'Afrique occidentale, un Suisse de 70 ans, hypertendu, développe un état fébrile avec céphalées et diarrhées modérées. Il n'avait pas pris de médicaments pour la prophylaxie antimalarique, ni durant son voyage, ni à son retour. Il est hospitalisé cinq jours plus tard dans un état légèrement désorienté. Un traitement antimalarique à base de quinine et d'un antibiotique est instauré immédiatement après la mise en évidence d'un taux de parasites très élevé (plus de 20% des érythrocytes renfermant des formes de *Plasmodium falciparum*) et le patient est transféré dans un service universitaire. Malgré un traitement intensif, son état ne cesse de se péjorer au cours des deux jours qui suivent et le patient décède finalement cinq jours après le début du traitement d'une défaillance multi-organique.

### Les artémisinines se sont imposées dans le traitement du paludisme

La quinine par voie intraveineuse, associée à la doxycycline ou à la dalacine pour l'éradication des parasites, a constitué durant des décennies le gold standard dans le traitement de la fièvre tierce maligne à *Plasmodium falciparum*. En Suisse, la quinine est considérée aujourd'hui comme le médicament de choix, même si la substance n'est plus enregistrée dans notre pays. De grandes études menées en Afrique et en Asie ont entre-temps démontré que l'artésunate par voie parentérale peut être utilisé avec succès dans le traitement des formes graves de malaria. Il permet de raccourcir la durée de la maladie et la persistance des parasites dans le sang périphérique et il diminue même de près d'un tiers la mortalité. Alors pourquoi n'utilisons-nous toujours pas cette substance en Suisse? La réponse est aussi simple que problématique: le seul artésunate disponible en Chine n'était, jusqu'il y a peu, pas encore préqualifié par l'OMS, autrement dit il n'avait pas encore son label GMP. L'OMS a certes accordé dès 2011 une préqualification à l'artésunate, mais c'est seulement aujourd'hui que les problèmes d'enregistrement et d'acceptance peuvent être abordés dans les pays européens.

On ne peut évidemment affirmer que le patient décrit ci-dessus aurait survécu s'il avait pu bénéficier d'un traitement d'artésunate au lieu de la quinine. Mais ses

facteurs de risque, notamment son âge (plus de 60 ans) et sa maladie chronique de base et surtout le fait qu'il ait attendu plus de trois jours avant de consulter son médecin, ont probablement joué un rôle essentiel dans l'évolution tragique de sa maladie. A ce propos, il faut néanmoins noter qu'heureusement aucun patient n'est plus décédé de la malaria en Suisse au cours des dix dernières années parce que le médecin avait tardé à poser le diagnostic. Les patients infortunés qui décèdent, toujours au nombre d'un à trois par an, avaient tous trop tardé à chercher de l'aide.

### Avantages et inconvénients des artémisinines

Mais revenons-en aux artémisinines, qui ont refait leur entrée dans le traitement du paludisme au début des années 1970 après un long sommeil. Qu'il soit question de l'artéméther, de la dihydroartémisinine, de l'artésunate ou d'un autre dérivé de ce groupe: toutes les substances administrées par voie orale ou parentérale sont caractérisées par une très courte demi-vie de quelques heures seulement avec un très large spectre d'activité dans pratiquement tous les stades de développement des plasmodiums. Elles induisent une élimination rapide des taux de parasites et en général – ce qui est très important pour les patients – une régression toute aussi rapide des troubles subjectifs et objectifs. Les effets rares indésirables, habituellement légers (par ex. céphalées, troubles gastro-intestinaux légers, urticaire, acouphènes), font de ces médicaments, qui doivent obligatoirement être associés, en raison de leur demi-vie courte, à des substances à durée d'action plus longue, une option presque idéale. Aucun problème cardiaque significatif (suspicion d'allongement du QT<sub>c</sub>), ni effet indésirable neurotoxique, n'a été relevé par une étude quelconque avec un minimum de certitude.

Il n'en reste pas moins que la prudence est de mise lors de leur utilisation. L'association fixe artéméther-luméfanantrine (Riamet<sup>®</sup>) utilisée dans le traitement par voie orale de la malaria a également été associée à plusieurs reprises en Suisse à une réapparition de parasites dans le sang (recrudescence) dans un intervalle de deux à six semaines, peut-être à la suite de brièveté du traitement (six doses réparties sur trois jours) et de la demi-vie relativement courte de la luméfanantrine. Sur ce plan, le nouveau traitement combiné dihydroartémisinine plus pipéraquline (Eurartesim<sup>®</sup>, enregistré depuis peu dans l'UE, mais qui n'est pas encore enregistré en Suisse, devrait être supérieur sur ce point, compte tenu de la demi-vie plus longue de la pipéraquline.



Christoph F. R. Hatz



Marcel Tanner

**L'artésunate raccourcit la durée de présence des parasites dans le sang périphérique, ainsi que des signes de la maladie et diminue de près d'un tiers la létalité de cette dernière**

## Problèmes hématologiques

Toutes les artémisinines peuvent provoquer une réticulocytopenie et une neutropénie pouvant être à l'origine de problèmes hématologiques, au-delà de la myélodépression et de l'anémie immunologique dues au parasite de la malaria. Les signes hémolytiques inexplicables (persistant éventuellement plus de quatre semaines après la fin d'une thérapie intraveineuse d'artésunate ou survenant dans les 14–31 jours après l'instauration du traitement) décrits récemment par différents auteurs en Europe méritent une clarification, tant pour les traitements oraux que pour les traitements parentéraux d'artémisinines. Cette hémolyse requiert même dans certains cas des transfusions. On a évoqué parmi les causes possibles, hormis la réticulocytopenie induite par les artémisinines, une carence en glucose-6-phosphate-déhydrogénase, une anémie hémolytique médicamenteuse auto-immune ou encore des effets hémolytiques directs dus à certains médicaments.

[Au cours des dix dernières années, aucun patient n'est plus décédé du paludisme en Suisse parce que le médecin a trop tardé à poser le diagnostic](#)

## Résistances en marche

On a observé ces dernières années une nette diminution de la sensibilité, voire une résistance de premier degré aux artémisinines, des parasites de la malaria en Asie du Sud-Est (Cambodge, Thaïlande, Chine et Myanmar). Un programme intensif de l'OMS tente, à travers le «Global Plan for Artemisinin Resistance Containment» (GPARC), d'éliminer ces foyers de résistances et d'empêcher leur dissémination. Cette évolution certes préoccupante doit nous sensibiliser au problème, mais en aucun cas nous empêcher d'utiliser les artémisinines et les associations fixes de façon systématique.

## Conclusion

Les artémisinines à courte durée d'action, combinées avec des substances à demi-vie plus longue, sont parmi les médicaments de choix dans le traitement des crises aiguës de paludisme. Il y a en outre d'excellentes raisons pour recourir, dans les hôpitaux suisses de moyenne ou de grande taille, à l'artésunate parentérale dès que possible face à une malaria grave – indépendamment de l'espèce de parasite impliquée –, ou lorsqu'on suspecte une évolution défavorable. Après au moins 48 heures, autrement dit dès que les patients sont capables de prendre un traitement par voie orale et en respectant une fenêtre thérapeutique de quelques heures, il est conseillé d'administrer encore un traitement final sous la forme d'un cycle complet avec une préparation combinée. Aussi bien les formes orales que parentérales des artémisinines nécessitent une surveillance attentive durant au moins quatre semaines à la recherche d'une hémolyse jusqu'à ce que d'autres examens aient démontré l'innocuité du traitement.

### Correspondance:

Prof. Christoph Hatz  
Swiss Tropical and Public Health Institute  
Socinstrasse 57  
CH-4051 Basel  
[Christoph.Hatz\[at\]junibas.ch](mailto:Christoph.Hatz[at]junibas.ch)

### Références

- Zoller T, Junghans T, Kapaun A, Gjorup I, Richter J, Hugo-Persson M, et al. Intravenous artesunate for severe malaria in travellers, Europe. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17:771–7.
- Kreeftmeijer-Vegter AR, van Genderen PJ, Visser LG, Bierman WFW, Clerinx J, van Veldhuizen CKW, et al. Treatment outcome of intravenous artesunate in patients with severe malaria in the Netherlands and Belgium. *Mal J*. 2012;11:102.
- Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White NJ, et al. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 2005;366:717–25.
- Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyto AP, Tarning J, et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med*. 2009;361:455–67.
- Phyto AP, Nkhoma S, Stepniewska K, Ashley EA, Nair S, McGready R, et al. Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study. *Lancet*. 2012;379:1960–6.