

LA RESISTANCE AUX ANTIPALUDIQUES

Bruno Pradines

Comme pour les antibiotiques, des phénomènes de résistance aux antipaludiques existent. Face à la pression des antipaludiques utilisés, le parasite, et plus particulièrement *Plasmodium falciparum* mais aussi *Plasmodium vivax*, sélectionnent des mécanismes de défense pour contrecarrer les effets des antipaludiques. Pour vous présenter ce cours sur la chimiorésistance et plus précisément la résistance aux antipaludiques : Le professeur Bruno Pradines de l'institut de recherche biomédicale des armées. (IRBA)

Bruno Pradines :

Bonjour à toutes et à tous. Pour commencer regardons ce que nous dit l'OMS, l'organisation mondiale de la santé, pour la notion de résistance:

C'est l'aptitude d'une souche de parasite du paludisme à survivre ou à se reproduire, et ceci malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses recommandées ordinairement, mais comprises dans les limites de la tolérance du sujet.

La résistance à un antipaludique est le fait qu'il devienne inefficace à des doses utilisables chez l'homme et ne peut plus être prescrit car les doses données deviendraient toxiques pour le patient.

Voyons maintenant ce qu'il en est du côté de l'épidémiologie de la résistance aux antipaludiques:

La résistance des parasites du paludisme aux antipaludiques s'est tout d'abord développée en Asie du Sud-est puis en Amérique du Sud et en Afrique. Elle peut toucher tous types d' antipaludiques.

Au fil du temps l'utilisation de certains antipaludiques a dû être abandonnée. C'est le cas de la chloroquine, plus connue sous le nom de Nivaquine®, utilisée pendant plus de cinquante ans dans la prophylaxie du paludisme chez les voyageurs et dans le traitement du paludisme non grave.

Synthétisée pendant la Deuxième Guerre Mondiale, elle a été utilisée en traitement de masse pour éradiquer le paludisme dans les années 1950 à 1960. La résistance à la chloroquine a émergé en 1957 en Asie du Sud-est et plus particulièrement à la frontière de la Thaïlande et du Cambodge et en 1959 en Amérique du sud. Puis elle s'est rapidement propagée sur ces deux continents pour gagner l'Afrique en 1978 suite à la venue de travailleurs asiatiques qui étaient impaludés au Kenya. La résistance s'est alors propagée sur les trois continents pour gagner toutes les zones d'endémie palustres dans les années 1990. Dans ce cas particulier de la chloroquine on a pu assister à cette période là, à une véritable importation de la résistance sur le continent africain.

En 2002, l'Organisation mondiale de la santé recommande l'utilisation de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine, antipaludique pour lequel la chercheuse Youyou Tu, Professeur de médecine traditionnelle chinoise, qui l'a découvert avec son équipe et s'est vu décernée le prix Nobel de médecine en 2015. Sachez qu'il s'agit du troisième parasitologue à recevoir un prix Nobel, après celui du Français, le Professeur Laveran en 1902 et celui du Professeur britannique Ross en 1907.

De 2002 à 2010, les pays en zone d'endémie ont adopté l'utilisation de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement des accès simples de paludisme puis dans le paludisme grave. Dès 2006, les premiers cas d'échecs cliniques à l'artémisinine et aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine ont été décrits. L'émergence de la résistance s'est faite à la frontière de la Thaïlande et du Cambodge pour se propager vers le Laos, le Myanmar, le Vietnam et la Chine, véritable point chaud de sélection de parasites résistants. Les derniers rapports font état d'une diminution en dessous de 70% d'efficacité de l'association dihydroartémisinine-pipéraquline, dernière combinaison thérapeutique à base d'artémisinine, commercialisée depuis 2012.

Il est donc impératif de surveiller l'émergence et la diffusion de la résistance aux antipaludiques.

Alors, quels sont à ce jour les outils de surveillance à notre disposition ?

Il existe différentes méthodes complémentaires pour surveiller le niveau de résistance à un antipaludique.

Chez l'homme, la surveillance in vivo de l'efficacité clinique d'un antipaludique ou d'une association d'antipaludiques peut être réalisée lors d'un essai clinique sur un groupe de personnes ou par le suivi quotidien d'un patient. Elle se fait sur 28 ou 42 jours.

Il existe deux types d'échecs cliniques: l'échec précoce et l'échec tardif. Les deux se manifestent par les signes cliniques du paludisme ou par la présence de parasites. On classe en échecs cliniques précoces, les échecs qui ont lieu pendant les trois premiers jours après la première prise de traitement ou en échecs tardif ceux qui ont lieu entre le 4^{ème} et le 28^{ème} jour.

Des dosages plasmatiques de l'antipaludique administré peuvent être réalisés pour confirmer la bonne prise de l'antipaludique et éliminer les problèmes de pharmacocinétique, comme par exemple les problèmes d'absorption ou de métabolisme.

Regardons maintenant la surveillance in vitro de la sensibilité des souches de parasites aux antipaludiques. Cette surveillance consiste à la mise en culture d'hématies parasitées de malades en présence de différentes concentrations d'antipaludiques afin d'analyser la sensibilité in vitro de la souche de *Plasmodium* comme dans un antibiogramme pour une bactérie. On classe alors la souche en souche sensible ou en souche résistante. Cette technique permet de tester en une fois tous les antipaludiques connus et même de tester l'efficacité de nouvelles molécules.

La technologie permet maintenant d'effectuer une surveillance moléculaire de la résistance. Celle-ci est basée sur des techniques de biologie moléculaire et consiste à analyser certains gènes du parasite chez le malade, gènes qui sont impliqués dans la résistance aux antipaludiques. Ce sont des gènes codant des protéines qui sont soit des cibles pharmacologiques des antipaludiques ou des protéines de transport que l'on appelle des pompes et qui font pénétrer ou sortir les médicaments dans le parasite.

Une modification de ces gènes par une mutation ponctuelle d'un acide nucléique ou par l'insertion ou la délétion de plusieurs acides nucléiques va entraîner une modification de configuration de la protéine. De ce fait, l'antipaludique ne pourra plus se lier à la protéine et ne pourra plus se fixer à sa cible pour éliminer le parasite ou

alors ne sera plus pris en charge si c'est une protéine de transport. C'est le cas de la sulfadoxine pyrimétamine utilisée dans la prévention du paludisme chez la femme enceinte et également de la chloroquine.

Un autre mécanisme est expliquée par une augmentation du nombre de copies d'un gène : plus il y a de copies de gènes, plus il y a de pompes, les protéines de transport, et plus il y a rejet d'antipaludiques hors du parasite et donc une perte d'efficacité du médicament. C'est le cas de la luméfántrine et de la méfloquine utilisées dans les CTA.

Ces techniques de biologie moléculaire nécessitent de connaître les gènes potentiels et donc d'avoir identifié les cibles pharmacologiques ou les pompes impliquées dans les mécanismes d'action ou de résistance des antipaludiques. A ce sujet il est à noter qu'une équipe de chercheurs français a découvert le gène associé à la résistance aux dérivés d'artémisine dans le sud est asiatique, et ce avec beaucoup moins de moyens que leurs collègues anglo-saxons.

La surveillance de la résistance est réalisée grâce à la mise en œuvre de réseaux nationaux et internationaux impliquant des cliniciens, des épidémiologistes, des biologistes, des chercheurs et des agents de terrain.

La surveillance in vitro de la sensibilité des souches de parasites aux antipaludiques et la surveillance moléculaire de la résistance, nécessitent des infrastructures spécifiques et du personnel expérimenté.

Par exemple, en France, le Centre national de référence du paludisme s'appuie sur un réseau national, en métropole et en outre-mer, de cliniciens et de biologistes qui analysent chaque cas de paludisme d'importation afin de les traiter. Ils adressent l'échantillon de sang des malades à un des trois laboratoires du centre national de référence du paludisme : l'Hôpital Bichat-Claude Bernard à Paris, soit l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées à Marseille, soit l'Institut Pasteur de Guyane à Cayenne, afin de réaliser les tests in vitro et les tests de biologie moléculaire. Plus de 2000 échantillons de paludisme sont analysés chaque année. Les données qui en découlent permettent d'actualiser annuellement les recommandations aux voyageurs en matière de prophylaxie antipaludique. Ces données sont partagées avec l'Institut de veille sanitaire, l'Organisation mondiale de la santé et différents réseaux internationaux de surveillance, comme le WWARN, World Wide Antimalarial Resistance Network, mais aussi avec les laboratoires pharmaceutiques. Ces données permettent aussi d'adapter les politiques concernant les médicaments antipaludiques dans les tous les pays du monde.

Cette surveillance de la résistance aux antipaludiques doit se faire en parallèle avec la pharmaco vigilance, c'est à dire le suivi des effets secondaires potentiels des médicaments antipaludiques.

Ce que nous venons de voir aujourd'hui éclaire la prophylaxie antipaludique qui sera l'objet du prochain cours.

Je vous remercie pour votre attention.