Menaces sur l'efficacité du traitement contre le paludisme

J-F Pays

© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2018

Résumé Une résistance de très haut niveau de *P. falciparum* vient d'être induite expérimentalement *in-vivo* dans un modèle souris NOD/SCID IL-Ry^{-/-} par des doses infra-thérapeutiques d'artésunate [2]. En réaction à la facilité et à la rapidité avec lesquelles cela s'est fait, ce texte amorce un plaidoyer pour la prise de mesures concrètes afin de limiter le risque de voir à terme apparaître le même phénomène sur le terrain. Ces mesures comprennent notamment un renforcement de la lutte contre l'utilisation de l'artésunate en monothérapie par voie orale, en comprimés souvent sous-dosés ou de l'artémisinine en tisane, et l'adoption de moyens plus fiables et plus performants que ceux utilisés actuellement pour détecter plus précocement l'apparition des résistances ainsi qu'une relance de la recherche de nouveaux antipaludiques.

Mots clés paludisme · artésunate · artémisinine · quinine · résistances · antipaludiques · souris NOD/SCID IL-Ry^{-/-} · santé publique

On estime à 3 milliards le nombre de personnes exposées au risque de contracter un paludisme et le nombre de malades à 200 millions par an. L'artémisinine, associée à des mesures de lutte sans précédent à l'échelle mondiale, a permis de réduire ces dernières années la mortalité de moitié, soit environ 500 000 décès annuels. L'artésunate et ses dérivés sont aujourd'hui à la base de la quasi-totalité des traitements utilisés dans le monde. L'histoire du paludisme montre que l'utilisation à grande échelle des rares médicaments disponibles a toujours entraîné l'apparition de résistances. Les progrès récemment obtenus pourraient donc n'être que transitoires, surtout en matière de létalité.

L'apparition d'une résistance de haut niveau à l'artésunate chez des souris NOD/SCID IL-Ry^{-/-} induite par un traitement à doses infra-thérapeutiques comme le rapporte l'arti-

cle paru dans BMC [2] est donc une très mauvaise nouvelle susceptible de remettre en question les stratégies de lutte en cours. Le fait que cette résistance s'accompagne d'une résistance quasiment de même niveau à l'amodiaquine et surtout à la quinine, seul traitement alternatif des formes compliquées de la maladie, lui donne une résonance particulière en faisant craindre l'arrivée du jour où l'on se trouverait pratiquement démuné face au paludisme et à ses formes compliquées potentiellement mortelles.

Il s'agit certes, dans l'article référencé, de résultats obtenus dans un modèle expérimental qui ne préfigurent pas obligatoirement l'évolution des résistances sur le terrain, mais il serait déraisonnable de se contenter seulement d'attendre et d'espérer que ce qui a pu survenir très rapidement et à un très haut niveau chez l'animal, restera une curiosité de laboratoire et ne surviendra pas un jour plus ou moins proche ou lointain dans les populations à risque. L'artémisinine, préconisée par certains comme une alternative au praziquantel pour traiter les bilharzioses et, par d'autres, les cancers du poumon ou du sein, est une molécule bien trop précieuse pour que son utilisation ne soit pas strictement réglementée et pour ne pas la protéger par tous les moyens, fût-ce celui de pénaliser toute propagande encourageant son utilisation approximative et hors indication reconnue en monothérapie et en tisane à partir de cultures privées. Les menaces qui pèsent sur l'artémisinine, pressenties hier et confirmées aujourd'hui, le justifieraient. La façon dont une résistance de haut niveau à l'artésunate a été rapidement induite chez les souris NOD/SCI IL-Ry^{-/-} est en effet assimilable à une monothérapie, à la prise d'une tisane dont le contenu en principe actif est totalement incontrôlable ou encore à l'utilisation de comprimés contrefaits sous-dosés. Malgré les mises en garde et les interdictions de l'OMS de commercialiser de l'artémisinine utilisable en monothérapie par voie orale, des dizaines, voire des centaines de sites proposent toujours sur internet des comprimés d'artésunate et nombre d'associations plus ou moins militantes soutenues par certains médias irresponsables qui ne connaissent même pas le sujet dont ils parlent continuent de promouvoir les tisanes et la culture de la plante pour un usage personnel curatif ou préventif, ne serait-ce que pour s'opposer au « lobby international des laboratoires pharmaceutiques ».

J-F Pays (✉)

Société de pathologie exotique, Hôpital Pitié-Salpêtrière,
47-83 bld de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France
e-mail : jeanfrancoispays@gmail.com

CENPETROP, faculté de médecine de Corrientes,
Université du Nordeste, Argentine

Vu les résultats auxquels nous nous référons [1], les recommandations habituelles d'« accroître la surveillance » ou de « suivre attentivement l'apparition de résistances », apparaissent désormais insuffisantes. Des mesures concrètes et adaptées aux nouvelles données devraient être prises, comme l'adoption de moyens de détecter les résistances de manière plus précoce et plus fiable (test de survie des trophozoïtes (RSA) par exemple ou modèle *in vivo* de souris NOD/SCID IL-Ry^{-/-} malgré les difficultés de leur mise en œuvre et leur coût), ainsi que la relance et le soutien à la recherche aujourd'hui trop délaissée de nouveaux médicaments et d'un vaccin vraiment efficace et peu coûteux. Ne pas le faire reviendrait en pratique à se résigner à l'éventualité d'une disparition progressive de l'efficacité du traitement

de la plus meurtrière de toutes les maladies parasitaires et à ses conséquences.

1. Pays JF (2018) Menaces sur l'efficacité du traitement contre le paludisme. Note de lecture concernant l'article de Tyagi RK, Gleeson PJ, Arnold L, et al (2018) High-level artemisinin-resistance with quinine co-resistance emerges in *P. falciparum* malaria under in vivo artesunate pressure. *Bul Soc Pathol Exot* 111(4)

2. Tyagi RK, Gleeson PJ, Arnold L, Tahar R, Prieur E, Decosterd L, Pérignon JL, Olliaro P, Druilhe P (2018) High-level artemisinin-resistance with quinine co-resistance emerges in *P. falciparum* malaria under in vivo artesunate pressure. *BMC Med* 16:181. doi: 10.1186/s12916-018-1156-x