

Paludisme : nouvelle résistance au traitement chez les enfants

THÉRAPEUTIQUE - Selon une étude, 11 % des enfants ougandais souffrant d'une forme grave présentent une résistance à l'artémisinine

Sur le front de la lutte contre le paludisme, une nouvelle inquiétante vient s'ajouter aux alertes des années précédentes : en Afrique, la résistance aux traitements standards du paludisme progresse chez les enfants. Selon une étude publiée le 14 novembre dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, plus de 10 % des enfants atteints de forme grave de paludisme, en Ouganda, sont porteurs d'une souche de *Plasmodium falciparum*. Ce parasite présente des mutations génétiques entraînant sa résistance aux molécules dérivées de l'artémisinine, piliers des traitements actuels.

L'arrivée de ces médicaments, il y a une vingtaine d'années, avait constitué une avancée majeure : ils guérissaient les infections rapidement et contournaient le problème de la perte d'efficacité des précédentes familles d'antipaludéens.

Dès 2008, cependant, une résistance partielle aux dérivés de l'artémisinine est apparue au Cambodge. Une alerte suivie, en 2013, par la détection d'une résistance complète à ces traitements chez certains parasites en Asie du Sud-Est. En 2021, le problème gagne l'Ouganda, le Rwanda et Djibouti, puis, en 2023, l'Éthiopie.

Formes graves ou compliquées

On a d'abord cru que ces résistances s'étaient propagées de l'Asie vers l'Afrique. À tort : « Les souches résistantes apparues en Afrique ne portaient pas les mêmes mutations responsables de la résistance, sur le gène *K13*, que celles isolées en Asie », explique le docteur Marc Thellier, responsable du Centre national de référence du paludisme, à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (AP-HP), à Paris. En Afrique, la résistance a émergé indépendamment et plus tard qu'en Asie : la pression exercée par les médicaments y est moins forte, et la variété génétique des souches du parasite plus grande.

Réalisée conjointement par des équipes ougandaises, kényennes, américaines et anglaises, cette nouvelle étude a été menée sur 100 enfants âgés de 6 mois à 12 ans. Tous avaient été hospitalisés pour des formes graves ou compliquées de paludisme, les exposant à un risque d'anémie sévère ou de complications cérébrales, potentiellement mortelles.

Tous ont reçu le traitement standard des infections compliquées : une perfusion intraveineuse d'un dérivé de l'artémisinine (l'artesunate), durant un à trois jours – parfois plus –, suivie d'un traitement oral combinant un dérivé de l'artémisinine (ici, l'artéméthér) à une autre famille d'antipaludiques (la luméfantine). « Le traitement intraveineux initial offre l'intérêt d'agir rapidement », explique la professeure Sandrine Houzé, cheffe du service de parasitologie-mycologie du Centre national de référence du paludisme, à l'hôpital Bichat (AP-HP), à Paris. Pour les formes non graves, en revanche, le traitement démarre d'emblée par la thérapie combinée par voie orale.

Résultat, chez 11 de ces 100 enfants, une résistance partielle aux dérivés de l'artémisinine a été



Des bébés présentant des symptômes de paludisme et leurs mères attendent pour des examens médicaux, à l'hôpital du comté de Kilifi, au Kenya, le 20 mai 2022. EYENNE GUARDIAN NEWS/ADACA

détectée : il fallait, au traitement, plus de cinq heures pour réduire de moitié la charge parasitaire. De plus, 10 de ces 11 enfants étaient infectés par des souches porteuses de mutations résistantes. « Ces mutations avaient déjà été observées dans des cas de paludisme moins graves », notent les auteurs, mais « c'est la première fois qu'elles se sont sur des parasites responsables d'un paludisme compliqué chez des enfants africains ».

En outre, 10 des petits patients que l'on croyait guéris ont subi une nouvelle crise de paludisme dans les vingt-huit jours, causée par la même souche que celle à l'origine de l'infection initiale – tous, heureusement, ont fini par guérir. Si ces rechutes ne semblaient pas liées à la résistance aux dérivés de l'artémisinine, « cela fait craindre que l'efficacité de la luméfantine [ce médicament introduit dans la seconde phase du traitement, administré par voie orale] ne soit également en baisse », relève Chandy John, de l'université de l'Indiana (États-Unis), coauteur de l'étude.

Ces constats sont « particulièrement alarmants pour l'Afrique et surtout pour les enfants », soulignent les auteurs. Le continent africain, en effet, regroupe 95 % des 608 000 personnes qui meurent

du paludisme chaque année, selon le rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de novembre 2023. Par ailleurs, la grande majorité des décès dus au paludisme en Afrique concernent des enfants de moins de 5 ans. À l'échelle mondiale, notait aussi l'OMS, il y a eu 5 millions de cas de paludisme supplémentaires en 2022, par rapport à l'année précédente.

Actionner d'autres leviers

Cette inquiétude, Marc Thellier la partage : « Les résistances aux dérivés de l'artémisinine sont en train de prendre de l'ampleur, et l'on a l'impression que cette progression est assez rapide », même si l'étude du JAMA n'a été effectuée que sur un petit nombre d'enfants – c'est une des limites.

Autre menace à surveiller de près : « Si la résistance à la luméfantine est confirmée, il faudra peut-être modifier la composition du traitement administré par voie orale », observe Sandrine Houzé. Et remplacer alors cette molécule par un autre antipaludique.

Mais si l'on veut faire chuter les taux d'incidence et de décès liés à ce fléau parasitaire, il faudra actionner d'autres leviers. Déployer des

moustiquaires imprégnées d'insecticides, sans oublier de les entretenir et de les remplacer régulièrement, d'abord ; mais aussi « traiter les patients à bon escient, avec des traitements complets et à la bonne posologie », ajoute Sandrine Houzé.

L'espoir réside dans les deux vaccins antipaludiques existants : le vaccin RTS,S (élaboré par l'entreprise pharmaceutique GSK avec l'ONG PATH) et le vaccin R21 (développé par l'université d'Oxford), préqualifiés par l'OMS – ce qui garantit leur efficacité, même partielle, et leur innocuité. « Quatre ans après la vaccination, 36 % des enfants ayant reçu les quatre doses du vaccin RTS,S (entre l'âge de 5 et 17 mois) ont été protégés – ils n'ont pas fait d'accès palustres », résume Marc Thellier. Quant au vaccin R21, son efficacité semble meilleure que celle du vaccin RTS,S après un an, « mais on manque encore de recul », ajoute le parasitologue.

Le déploiement de ces solutions « est en bonne voie », note l'OMS. Mi-juillet, dix pays d'Afrique proposaient un de ces deux vaccins dans le cadre de leurs programmes de vaccination des enfants ; et quinze autres devaient les introduire d'ici la fin de l'année. ■

FLORENCE ROSIER

La recherche sur les maladies tropicales oublie les plus jeunes

SANTÉ - Un rapport de l'OMS préconise d'adapter aux enfants les traitements de ces pathologies qui touchent les populations pauvres

Un rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), du 7 novembre, s'alarme des carences de la recherche et du développement pour soigner les maladies tropicales négligées (MTN) chez les enfants. « Ces maladies sont délaissées de manière générale, et les enfants sont encore plus affectés par ce manque d'investissement », avance Martina Penazzato, coautrice du rapport et directrice technique du Global Accelerator for Pediatric Formulations Network (GAP-F), un réseau d'organisations non gouvernementales (ONG) et d'instituts de recherche, coordonné par l'OMS, qui vise à accélérer le développement de traitements pour les enfants.

Une étude alertait déjà en 2019 : moins de la moitié des médicaments disponibles pour les MTN disposaient alors d'une autorisation et des informations pour un usage pédiatrique.

Les MTN touchent des populations pauvres, principalement en

Afrique, mais aussi en Asie et en Amérique latine. L'OMS ne liste 21. Certaines touchent particulièrement les enfants. Ces derniers représentent, par exemple, la moitié des cas de leishmaniose viscérale, une maladie parasitaire transmise par de petits insectes, les phlébotomes, mortelle lorsqu'elle n'est pas traitée.

L'OMS a identifié, pour la première fois en 2023, sept médicaments pédiatriques dont le développement est prioritaire pour cinq MTN : la bilharziose, la trypanosomie africaine, la gale, l'onchocercose ou « cécité des rivières », et la leishmaniose viscérale.

Pour l'industrie pharmaceutique, l'intérêt de développer des médicaments pédiatriques pour les MTN est faible. La part d'enfants touchés est parfois méconnue, car ils sont moins bien diagnostiqués que les adultes. Et les petits malades peuvent se trouver dispersés dans différents pays. « Les essais cliniques sur les enfants coûtent plus cher, parce

qu'il faut souvent faire plusieurs groupes d'âges différents », ajoute Michelle Childs, chargée de plaidoyer pour Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDI).

L'omerté doit être réduite. Des ONG comme DNDI, implantée en Suisse, ou Medicines Development for Global Health, en Australie, prennent le relais. « Elles conduisent souvent la recherche que les industriels ne font pas », observe Martina Penazzato. « Les enfants ne sont pas de petits adultes. La façon dont leur corps métabolise les traitements est différente », explique Michelle Childs.

« Un médicament ne doit pas seulement être sûr et efficace. Dans le cas des enfants, il doit aussi être facile à administrer », rappelle Martina Penazzato. Selon le rapport, 70 % de ceux indiqués pour des MTN, inclus dans la liste de l'OMS des médicaments essentiels pour les enfants, ne sont pas disponibles dans des formules adaptées. Les

comprimés sont plus faciles à transporter que les sirops et supportent mieux les températures tropicales. Mais les plus petits ne peuvent pas les avaler.

L'OMS préconise qu'ils puissent être écrasés et dissous dans l'eau. Pour certaines molécules, l'amertume doit être réduite, car elle peut rendre un traitement impossible à administrer. « Or, pour contrer l'amertume ou rendre un comprimé dispersible, vous avez besoin de technologies. Et les entreprises pharmaceutiques ne sont pas forcément prêtes à investir, car elles ne voient pas de marché au bout », explique Martina Penazzato.

Élizer N'Goran, professeur de parasitologie à l'université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan, a encadré des essais cliniques pour le traitement de la bilharziose avec un médicament à base de praziquantel. Une molécule particulièrement amère. « Pour aller vers les enfants, il a fallu la scinder en deux, pour ne conserver que la partie efficace et non amère », explique-t-il.

Un consortium international, mis en place à la suite de l'appel de l'OMS, a permis le développement de ce médicament, sous forme de comprimé dispersible. Il est actuellement en phase d'autorisation dans plusieurs pays africains pour les enfants de moins de 6 ans. Les enfants ont souvent accès aux nouvelles molécules plusieurs années après les adultes. Et plus ils sont jeunes, plus le délai s'allonge. « Il faut s'assurer qu'ils soient davantage inclus dans les essais cliniques, dès le début », insiste Martina Penazzato.

Moins d'essais cliniques

Pour un nouveau traitement de la leishmaniose viscérale en Afrique, associant la miltefosine et la paromomycine, des essais de phase 3 ont pu être menés chez les adultes et les enfants. « C'est important, car ces derniers en seront les premiers bénéficiaires », insiste Patrick Sagaki, médecin-chef de l'hôpital d'Amudat, qui a encadré les essais en Ouganda.

« C'était possible car ce traitement avait prouvé son efficacité en Asie. Des données existaient déjà », explique Fabiana Alves, directrice du programme leishmaniose chez DNDI. Le traitement devrait être mis en place début 2025, mais ne sera pas accessible aux moins de 4 ans, qui ne peuvent pas avaler les comprimés. Un travail a démarré avec le GAP-F pour trouver une solution pour les plus petits.

Le rapport de l'OMS pointe un décalage. Il y a, proportionnellement, moins d'essais cliniques sur les maladies qui touchent le plus les enfants : la rage, la bilharziose, les filarioses lymphatiques et la « cécité des rivières ». Et les essais sont concentrés dans quelques pays, souvent pour des raisons d'infrastructures et de sécurité. Cela retarde l'enregistrement des médicaments pédiatriques dans les autres pays touchés. Les enfants souffrant de maladies négligées sont des oubliés parmi les oubliés. ■

ÉLODIE PAPIN