

La chélation du fer, traitement adjuvant du paludisme à *P. falciparum*

Le paludisme à *Plasmodium falciparum* représente actuellement une des causes majeures de mortalité dans le monde, en particulier pendant la seconde enfance, alors que l'immunité maternelle est perdue et que les sujets parasités n'ont pas encore constitué leur immunité propre. On estime que, dans l'Afrique subsaharienne seule, plus d'un million d'enfants meurent annuellement de complications sévères du paludisme [1]. Dans les formes cérébrales, en particulier, cette mortalité est de 15 à 50 %, et les séquelles neurologiques importantes sont fréquentes. Sans que le mécanisme physiopathologique soit encore parfaitement connu, on sait qu'il y a, dans ces complications cérébrales une séquestration des formes asexuées du parasite dans les veinules et les capillaires cérébraux et des hémorragies diffuses autour de ces vaisseaux [2].

La résistance de plus en plus généralisée du *P. falciparum* à de nombreux agents pharmacologiques, et en particulier à la chloroquine et à ses dérivés, rend la prise en charge de ces sujets difficile, et souligne l'urgence de thérapeutiques, substitutives ou additionnelles. D'où l'intérêt soulevé récemment par l'action de la desferrioxamine (*Desferal*®, Ciba Geigy) (DF). La protection relative des sujets carencés en fer contre le paludisme est une constatation ancienne. Il a ensuite été démontré, en culture de parasite, que le fer labile est un élément essentiel à la croissance du *P. falciparum*, croissance totalement inhibée par l'addition au milieu de culture de DF à la concentration de 1 mM [3]. Le fer intervient aussi comme agent d'oxydo-réduction dans la production, à partir de l'hémoglobine, de radicaux libres hautement agressifs pour le système nerveux central, processus au niveau duquel agit également la DF [4].

Pour des raisons d'éthique, les premiers essais cliniques ont été effectués

en dehors de toute urgence médicale. Dans un essai préliminaire effectué au Cameroun chez six malades présentant un accès aigu de paludisme à *P. falciparum* sans signes neurologiques, on a adjoint au traitement par la chloroquine un gramme de DF par jour pendant trois jours en deux injections intramusculaires. La surveillance continue de la parasitémie a montré une décroissance beaucoup plus rapide que chez les sujets traités par chloroquine seule. Chez deux malades, une résistance à la chloroquine, partielle ou totale, a régressé suffisamment pour permettre le succès du traitement par l'association médicamenteuse et une parasitémie négative au septième jour [5]. Un autre essai en double aveugle a comporté l'injection pendant 72 heures de DF (100 mg/kg, par voie sous-cutanée) à des volontaires parasitémiés asymptomatiques. On a ainsi pu démontrer l'élimination accélérée du parasite en comparaison du groupe témoin [6].

Une publication récente présente un intérêt particulier, car elle se réfère à la complication majeure du paludisme à *P. falciparum*, le paludisme cérébral avec coma [7]. L'essai a été mené en Zambie, chez des enfants de moins de six ans, présentant une forme de paludisme cérébral avec parasitémie périphérique, coma profond durant depuis plus de 30 minutes, que rien ne permettait de rattacher à une cause autre que le paludisme. Il s'agit là, évidemment, d'un traitement d'extrême urgence, centré sur l'administration intraveineuse de quinine, donnée à tous les sujets avec les traitements adjuvants habituels. En partant de l'hypothèse que l'inhibition de la croissance du parasite pouvait limiter les lésions ischémiques et la toxicité liée aux radicaux libres engendrés par l'hémorragie, et ainsi protéger le système nerveux central, un traitement chélateur du fer (DF 100 mg/kg/j, pen-

dant trois jours) a été ajouté chez certains enfants au traitement classique par la quinine, avec l'accord des comités d'éthique (*Ethical and Research Committee of the University of Zambia, Lusaka, Zambia*; *Committee on Human Investigations of Metrohealth Medical Center, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland*). L'observation continue de l'évolution a montré deux faits majeurs dans le groupe traité par rapport au groupe témoin : une diminution deux fois plus rapide de la parasitémie, et une sortie statistiquement plus précoce du coma. L'absence de séquelles neurologiques dans le groupe d'enfants traité par la DF s'accorderait bien avec le fait que celles-ci sont d'autant plus sévères que le coma a été plus prolongé. La différence en termes de survie n'est pas suffisante pour avoir encore signification statistique. L'ensemble des résultats observés semble cependant ouvrir une voie qui pourrait modifier les perspectives d'une des affections les plus graves de l'enfant africain.

D.L.

1. The malaria situation in 1976. *WHO Chron* 1978 ; 32 : 9-17.
2. Phillips RE, Solomon T. Cerebral malaria in children. *Lancet* 1990 ; 336 : 1355-60.
3. Raventos-Suarez C, Pollack S, Nagel RL. *Plasmodium falciparum* : inhibition of *in vitro* growth by desferrioxamine. *Am J Trop Med Hyg* 1982 ; 31 : 919-22.
4. Sadrzadeh SMH, Anderson DK, Panter SS, Hallaway PE, Eaton JW. Hemoglobin potentiates central nervous system damage. *J Clin Invest* 1987 ; 79 : 662-4.
5. Traore O, Carnevale P, Kaptue-Noche L, et al. Preliminary report on the use of desferrioxamine in the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Hematol* 1991 ; 37 : 206-8.
6. Gordeuk VR, Thuma PE, Brittenham GM, et al. Iron chelation with desferrioxamine B in adults with asymptomatic *Plasmodium falciparum* parasitemia. *Blood* 1992 ; 79 : 308-12.
7. Gordeuk V, Thuma P, Brittenham G, et al. Effect of iron chelation therapy on recovery from deep coma in children with cerebral malaria. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1473-7.