

## AVIS

### relatif à la place de l'artésunate injectable dans le traitement du paludisme grave chez l'adulte et l'enfant

1<sup>er</sup> février 2013

Le Directeur général de la santé a adressé le 16 mai 2012 au Haut Conseil de la santé publique une saisine concernant la prise en charge du paludisme grave en précisant la place de l'artésunate injectable dans ce traitement chez l'adulte et chez l'enfant.

Il est demandé au HCSP de proposer des recommandations nationales claires (concernant également la Guyane et Mayotte) sur le traitement du paludisme sévère, précisant notamment la place de l'artésunate par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles afin que l'ensemble des acteurs de soins puissent s'appuyer sur une guidance récente, documentée et validée.

L'argumentaire sur lequel s'appuient les recommandations émises par le HCSP est détaillé dans le rapport joint à cet avis.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération les éléments suivants.

#### Introduction

En France métropolitaine, malgré une diminution du nombre de cas de paludisme d'importation ces dix dernières années, on dénombre toujours 100 à 200 formes graves par an, dont 10 à 20 décès rapportés au Centre national de référence (CNR). A cette situation s'ajoutent les cas de paludisme grave survenant dans les zones d'endémie du territoire français, à savoir Mayotte et la Guyane.

*Plasmodium falciparum* reste majoritairement en cause mais des formes viscérales graves ont également été décrites lors d'infection par *Plasmodium vivax* et *Plasmodium knowlesi*, essentiellement en zone d'endémie.

La diminution de la mortalité liée au paludisme passe par une optimisation de la prise en charge thérapeutique avec un diagnostic précoce et l'utilisation de traitements antipaludiques appropriés.

Les recommandations pour la pratique clinique de 2007 sur la prise en charge et la prévention du paludisme d'importation à *P. falciparum* positionnaient la quinine intraveineuse (IV) comme traitement de première intention des formes graves et soulignaient l'intérêt des dérivés de l'artémisinine (notamment artésunate intraveineux) et le souhait d'en disposer plus facilement [1].

En 2010, dans sa deuxième édition des « Directives pour le traitement du paludisme », l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a clairement positionné l'artésunate intraveineuse (IV) comme le traitement de première intention des formes graves de paludisme chez l'adulte et chez l'enfant [2]. Depuis mai 2011, l'artésunate IV est mis à la disposition des cliniciens hospitaliers en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATU).

Dans ce contexte, il est nécessaire d'établir des recommandations précises sur la place de l'artésunate IV dans le traitement des formes graves du paludisme à *P. falciparum* mais aussi à

*P. vivax* et *P. knowlesi*, chez l'adulte comme chez l'enfant, sur le territoire métropolitain ainsi qu'à Mayotte et en Guyane.

## Définitions du paludisme grave

### Définition du paludisme grave à *P. falciparum* chez l'adulte

Le paludisme grave est défini par la présence d'une parasitémie avec des formes asexuées de *P. falciparum* et au moins un critère clinique ou biologique de gravité. Ces critères ont été définis et publiés par l'OMS en 2000 [3]. En 2007, les recommandations pour la pratique clinique (RPC) françaises ont adapté cette définition à la prise en charge du paludisme d'importation à *P. falciparum* en France métropolitaine avec des critères cliniques ou biologiques de gravité détaillés dans le tableau 1, qui précise également la valeur pronostique de chacun des critères [1].

### Définition du paludisme grave à *P. falciparum* chez l'enfant

Les critères de gravité du paludisme d'importation à *P. falciparum* adaptés à l'enfant sont ceux définis par l'OMS en 2000 (tableau 2) [1,3].

### Formes graves dues à d'autres espèces

De rares cas graves ont été décrits au cours du paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. knowlesi* mais la proportion des paludismes graves dus à ces espèces reste minime en comparaison de ceux occasionnés par *P. falciparum*.

Par simplicité, les critères de définition établis pour les formes graves à *P. falciparum* s'appliquent également aux paludismes dus aux autres espèces, en particulier *P. vivax*, *P. ovale* et *P. knowlesi*.

## Epidémiologie du paludisme grave

### Epidémiologie du paludisme grave à *P. falciparum*

#### - En métropole

La France est le pays non endémique qui compte le plus grand nombre de cas de paludisme d'importation au monde, entre 3 500 et 4 800 cas annuels estimés entre 2006 et 2011. Quatre-vingt-treize pour cent des cas sont contractés en Afrique sub-saharienne et 84 % sont dus à *Plasmodium falciparum*. Sur les 33 574 patients atteints de paludisme enregistrés dans la base du CNR entre 2000 et 2011, 1 606 (4,8 %) étaient atteints de paludisme grave. La mortalité annuelle par paludisme en France reste de 10 à 20 personnes (données CNR).

Depuis une décennie, l'incidence annuelle des formes graves en France augmente. Elle est passée de 82 (2,1 % des accès) en 2000 à 135 (7,2 % des accès) en 2011. Cette tendance se confirme en 2012. Ces formes graves sont presque exclusivement observées au cours des infections à *P. falciparum* (98 %).

Les patients atteints de paludisme grave ont contracté leur infection presque exclusivement en Afrique (98 %). Les infections plasmodiales contractées au Cambodge, en Thaïlande, au Myanmar (ex-Birmanie) ou au Vietnam sont très minoritaires : 68 patients rapportés sur la période 2000 - 2011, soit 2 infections sur 1 000 rapportées. Compte tenu de la baisse de la transmission de *P. falciparum* dans ces pays (Cambodge, Thaïlande, Myanmar, Vietnam), une augmentation du nombre de cas de paludismes graves d'importation contractés dans cette région est peu probable.

#### - En Guyane et à Mayotte

En Guyane, le nombre de patients atteints chaque année d'un paludisme à *P. falciparum* est passé de 2 039 en 2005 à 361 en 2011. Sauf renversement marqué de tendance, il est donc peu probable que le nombre de patients atteints de paludisme grave à *P. falciparum* en Guyane dépasse désormais la vingtaine par an. Le nombre de patients infectés par *P. falciparum* aux Comores (paludisme simple et grave) a diminué de façon très marquée au cours des dernières années.

### *Paludisme grave chez des patients infectés par des espèces autres que *P. falciparum**

Les formes graves à espèces non *falciparum* représentent moins de 2 % du total des paludismes graves (0,8 % pour *P. vivax* et 1,1 % pour *P. ovale*). Cette proportion devient inférieure à 1 % lorsque l'on exclut les co-infections avec *P. falciparum*. Dans ces situations, l'artésunate intraveineuse sera sans doute utilisée en urgence par les cliniciens en considérant à juste titre l'éventualité d'une co-infection par *P. falciparum* restée non détectée. Ces situations resteront très minoritaires en métropole et resteront très peu nombreuses en Guyane où le nombre d'accès à *P. vivax* est en baisse.

### **Artésunate (AS) : présentation générale**

#### *Pharmacologie et mode d'action*

Isolés de la plante *Artemisia annua*, les dérivés de l'artémisinine ont pour structure chimique commune une sesquiterpène lactone avec un pont endopéroxyde. Par interaction avec le fer organique Fe<sup>2+</sup>, ce pont est clivé et libère des radicaux libres aux propriétés toxiques directes sur le parasite en développement et sur sa vacuole nutritive (inhibition des pompes calcium ATPase parasitaires). Contrairement à la plupart des antipaludiques conventionnels, les dérivés de l'artémisinine ont une action sur presque tous les parasites intra-érythrocytaires, des stades asexués précoces (stade anneau) aux stades tardifs (vieux trophozoïtes et schizontes responsables de la cytoadhérence) et aux formes sexuées (gamétocytes) immatures. Cette classe réduit la parasitémie d'un facteur 10 000 à chaque cycle parasitaire. L'activité sur les stades anneau circulants empêche ainsi leur développement (parasitocidie rapide et puissante) et inhibe en quelques heures l'attachement des globules rouges parasités aux globules rouges non parasités (rosettes) et aux cellules endothéliales (cytoadhérence).

Un autre effet original des dérivés de l'artémisinine est le « *pitting* » ou épépinage. Ce phénomène naturel, opéré par une structure micro-anatomique originale splénique, débarrasse le globule rouge parasité de son résidu parasitaire mort. Le *pitting* est amplifié par les dérivés de l'artémisinine. Le globule ainsi « nettoyé » est remis en circulation générale sans hémolyse immédiate. Le traitement par les dérivés de l'artémisinine induit donc une inhibition rapide de la cytoadhérence, accompagnée d'une baisse de la parasitémie, sans destruction (au moins à court terme) des globules rouges.

#### *Pharmacocinétique de l'AS*

L'AS est une prodrogue rapidement hydrolysée dans la circulation systémique par une estérase en dihydroartémisinine (DHA), métabolite actif principalement responsable de l'activité antipaludique. Après administration intraveineuse rapide d'AS, le pic de DHA est atteint, en moyenne, toujours en moins de 25 minutes. La demi-vie d'élimination de l'AS est en moyenne de 15 à 45 minutes et celle de la DHA de 30 à 100 minutes.

Les études d'interaction menées avec l'AS par voie orale ne retrouvent pas de modification pertinente dans la pharmacocinétique de la DHA avec les associations atovaquone-proguanil et sulphadoxine-pyriméthamine, ni avec la méfloquine. L'association avec le ritonavir conduit à une augmentation de l'exposition à l'AS et à une diminution de l'exposition à la DHA. L'impact pharmacodynamique de cette interaction n'est pas évalué mais devrait être limité. Du fait de sa demi-vie très courte, l'artésunate a peu ou pas d'autres interactions médicamenteuses, en particulier avec les autres antipaludiques (pas de précaution particulière d'utilisation en association).

#### *Tolérance : données de la littérature*

Le profil de tolérance est globalement bon chez l'homme.

Les dérivés de l'artémisinine (artéether, artémether) à fortes doses (12,5 à 50 mg/kg/jour sur 28 jours) induisent des lésions cérébrales irréversibles chez le rongeur. Aucun effet neurologique grave n'a été attribué à l'AS au cours des études en population humaine.

L'AS est cardiotoxique à forte dose chez l'animal (allongement du QTc). Chez l'homme, l'AS semble bien toléré. A très fortes posologies (15 mg/kg), une bradycardie peut survenir.

L'effet embryotoxique a été montré chez l'animal mais jamais chez l'homme. Pour l'embryon humain, la période à risque se situe entre le 21<sup>e</sup> jour et la 9<sup>e</sup> semaine de vie de l'embryon, puis le risque ne persisterait ensuite que pour des expositions importantes. Les données actuellement rapportées après l'utilisation de l'AS chez les femmes enceintes ne permettent pas d'attribuer d'effet embryotoxique ou foetotoxique à l'AS.

L'hématotoxicité des dérivés de l'artémisinine est connue et documentée. Il est décrit depuis les années 80 une toxicité hématopoïétique sur la lignée rouge et blanche, responsable de réticulocytopenie et de leucopénie d'origine centrale. Chez l'homme, cet effet est régulièrement rapporté. Sa fréquence est de l'ordre de 0,5 %. Le taux de réticulocytes et d'érythrocytes se normalise rapidement à l'arrêt du médicament. Sa chute reste modérée et transitoire.

Depuis la disponibilité du médicament en Europe, des publications ont fait état de la survenue retardée d'épisodes d'anémie hémolytique, entre le 14<sup>e</sup> et le 30<sup>e</sup> jour après le début du traitement par artésunate IV. La physiopathologie de ces épisodes demeure obscure [4].

## Phénomènes de résistance aux dérivés de l'artémisinine

### *Nature du phénomène et étendue géographique*

En 2006, au Cambodge, chez des patients traités par dérivés de l'artémisinine, un phénomène de clairance parasitaire ralentie (84 heures contre 48) a été constaté, parfois associé à des recrudescences tardives (au-delà de 7 jours). Le lien entre clairance lente et recrudescence a ensuite été confirmé, ainsi que la responsabilité au moins partielle d'un trait parasitaire transmissible. L'ensemble de ces éléments a amené l'OMS à reconnaître un authentique phénomène de résistance de *P. falciparum* aux dérivés de l'artémisinine.

Les dernières observations provenant d'études cliniques spécifiques, au cours desquelles la vitesse de clairance est déterminée très précisément, montrent que la résistance de *P. falciparum* aux dérivés de l'artémisinine concerne essentiellement l'Ouest du Cambodge et la Thaïlande ; le Sud du Vietnam et du Myanmar étant également déjà très probablement atteint par cette résistance. En revanche, elle épargne à l'Ouest le Bangladesh et l'Inde, à l'Est le Laos et le Nord-est du Cambodge. Ce phénomène n'a jusqu'à maintenant jamais été observé en Afrique sub-saharienne ou en Amérique Latine. La résistance est probablement apparue indépendamment au Cambodge et en Thaïlande plutôt que par dissémination d'un clone résistant d'une zone à l'autre.

### *Mécanismes supposés et marqueurs*

Il s'agit d'un phénotype exclusivement clinico-biologique : la disparition plus lente des parasites de la circulation chez des patients atteints de paludisme à *P. falciparum* et traités par dérivés de l'artémisinine. Ce phénotype est lié à un trait génétique parasitaire, donc transmissible, ce qui fait craindre une dissémination des parasites sélectionnés sous pression médicamenteuse. Pourtant, il n'y a pas à l'heure actuelle de marqueur biologique permettant de caractériser *in vitro* de manière simple un génotype (PCR) ou un phénotype (IC50) de cette résistance. En particulier, la capacité du parasite à se multiplier *in vitro* en présence du médicament (phénotypage IC50) n'est pas modifiée de façon significative.

Cette résistance serait expliquée en partie par une réduction de sensibilité des formes jeunes intra-érythrocytaires mais il n'y a pas encore d'outil simple et validé pour analyser ce phénomène. L'intervention d'un phénomène de dormance, permettant à une petite proportion de la population parasitaire exposée au médicament de reprendre une multiplication après quelques jours de quiescence est possible. Au cours des deux dernières années, plusieurs zones génomiques, sur les chromosomes 13, 14 et 10 du parasite ont été associées au phénomène. Quatre gènes candidats sont fortement liés au phénotype, au moins une dizaine d'autres pourraient aussi être impliqués. Il faut prévoir au moins deux ans, sans doute plus, pour que des outils moléculaires validés deviennent largement disponibles.

Si le scénario observé il y a près d'un demi-siècle avec la chloroquine se répète, la résistance parasitaire aux dérivés de l'artémisinine devrait s'étendre aux autres régions du monde (dont l'Afrique) qui utilisent maintenant largement ces molécules. L'importance clinique et la vitesse de

diffusion de ce phénomène ne sont pas précisément prévisibles, pas plus que la probabilité qu'il se produise. En Asie du Sud-est, cinq à dix ans ont séparé l'apparition des premiers signes de résistance aux dérivés de l'artémisinine (ralentissement isolé de la clairance parasitaire) des premières conséquences cliniques tangibles du phénomène (augmentation du taux de recrudescence voire très récemment inefficacité). Il ne s'agit donc pas d'un phénomène brutal. Sous réserve d'une surveillance étroite, l'alerte pourra donc être donnée avant un éventuel émoussement perceptible de l'efficacité clinique chez les patients ayant contracté leur infection en Afrique.

#### Conclusion sur la résistance

L'émergence récente de la résistance en Asie du Sud-est ne fait actuellement peser un risque potentiel de réduction d'efficacité de l'artésunate intraveineux en France que chez les rares voyageurs atteints de paludisme grave revenant du Cambodge et de Thaïlande (< 1 % de l'ensemble des patients atteints de paludisme grave). A court terme (5 ans), le risque de diminution d'efficacité de l'artésunate IV liée au phénomène de résistance est faible chez les patients revenant d'Afrique ou d'Amérique latine, où ce phénomène n'a jamais été décrit. A moyen ou long terme, l'extension (par dissémination d'isolats asiatiques ou émergence locale) de la résistance aux dérivés de l'artémisinine dans d'autres régions que l'Asie du Sud-est pourrait justifier, comme cela s'est déjà produit pour d'autres molécules, une modification des recommandations.

### Etudes de l'efficacité de l'artésunate *versus* la quinine en zones d'endémie

#### Chez l'adulte

La première grande étude qui a permis de montrer que l'artésunate IV était supérieur à la quinine (Q) IV chez l'adulte a été publiée en 2005 par le groupe SEAQUAMAT (*South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial*) [5]. Au total, 1 461 patients (dont 14 % d'enfants) atteints de paludisme grave avaient été inclus pour démontrer une supériorité de l'AS sur la Q, en termes de mortalité (15 % *versus* 22 % ;  $p = 0,0002$ ) et de tolérance (risque d'hypoglycémie trois fois moins élevé que dans le groupe Q ;  $p = 0,009$ ).

En conséquence, les recommandations OMS 2006 ont positionné l'AS IV comme le traitement de choix du paludisme grave de l'adulte en zone d'endémie.

En 2012, une revue actualisée de la Cochrane Collaboration [6] colligeant 1 664 patients adultes (âge > 15-16 ans) dans cinq essais a confirmé la supériorité en termes de mortalité de l'AS sur la Q avec un risque relatif de 0,61 (IC 95 % : 0,50 à 0,75 ;  $p < 0,00001$ ). Les séquelles neurologiques à la sortie de l'hôpital n'étaient pas différentes entre les deux groupes. En revanche, l'AS était associé à une réduction significative des épisodes d'hypoglycémie : 32/680 dans le groupe Q *versus* 12/692 dans le groupe AS (RR 0,36 ; IC95 % 0,19-0,68 ;  $p = 0,002/2$  études). Aucun des cinq essais étudiés n'a colligé l'évolution du taux d'hémoglobine.

#### Chez l'enfant

Plusieurs études ont comparé l'AS injectable à la quinine chez l'enfant vivant en zone d'endémie et atteint d'un paludisme grave à *P. falciparum*. La plus importante est l'étude AQUAMAT [7], réalisée dans neuf pays africains auprès de 5 425 enfants âgés de moins de 15 ans. Une récente revue Cochrane [6] détaille ces études et leurs principaux résultats. On ne peut préciser combien de nourrissons âgés de moins de 2 ans ont reçu de l'AS, toutes études confondues. Pour une mortalité pédiatrique globale de 9,6 % toutes études confondues, l'AS améliore significativement la survie des enfants : la mortalité est de 8,3 % dans le groupe AS contre 10,9 % dans le groupe Q. Le ratio de risque en faveur de l'AS est de 0,76 (IC95 % : 0,65 -0,9 ;  $p = 0,00092$ ).

A la sortie de l'hospitalisation, des séquelles neurologiques sont rapportées chez 3,8 % des enfants traités par AS et chez 2,8 % de ceux traités par quinine, avec un ratio de risque en défaveur de l'AS, mais proche de 1 (1,36 [1,01-1,83],  $p = 0,04$ ).

Dans l'étude AQUAMAT [7], parmi les 170 enfants avec séquelles neurologiques à la sortie de l'hôpital, seuls 129 (75,9 %) sont revus à J28. Soixante-huit (52,7 %) ont totalement récupéré de

leur déficit et 61 (47,3 %) présentent encore une anomalie neurologique. La différence entre AS et Q n'est pas significative (RR = 1,23 [0,74-2,03],  $p = 0,42$ ).

Le risque d'hypoglycémie est moindre avec l'AS (1,9 %) qu'avec la Q (3 %), (RR = 0,62 [0,45-0,87],  $p = 0,005$ ). La différence retrouvée est cependant moindre chez l'enfant que chez l'adulte.

### Expérience de l'artésunate en zones non endémiques

Les données concernant les paludismes graves d'importation traités par AS IV sont encore limitées et constituées de séries de faibles effectifs (310 patients/8 séries) [8-15] (Tableau 3) ou de cas cliniques (8 patients/6 articles).

Parmi les huit séries, cinq sont d'origine européenne et les patients sont traités de manière compassionnelle ou sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU, France) par de l'AS fabriqué par le Laboratoire Guilin Pharmaceuticals. Trois séries rapportent l'expérience des Etats-Unis où les patients sont traités par de l'AS fabriqué aux Etats-Unis selon les bonnes pratiques de fabrication américaines. Globalement, la mortalité est de 4,8 % chez ces 310 patients traités par AS IV, qui peut être comparée à la mortalité des deux études françaises récentes concernant le paludisme grave d'importation traité par quinine IV (études réalisées avant l'obtention de l'AS IV), où la mortalité est de 10,5 % (2000-2006) [16] et de 5,2 % (2007-2010) respectivement<sup>1</sup>.

En 2011, une publication allemande rapportant la tolérance et l'efficacité du traitement chez 25 patients atteints de paludisme grave d'importation en Europe du Nord décrit la survenue d'hémolyses différées et persistantes dans les suites du traitement par AS [12]. D'autres publications confirment ces manifestations [13,14]. Dix-neuf cas d'anémie hémolytique différée après traitement par artésunate des paludismes graves sont rapportés dans la littérature internationale, aucun aux Etats-Unis chez 39 patients traités par artésunate (produit par les services de santé de l'US Army et répondant aux normes américaines des bonnes pratiques de fabrication) [4].

Par ailleurs, on peut comparer ces épisodes d'anémie aux épisodes d'anémie décrits dans les deux études françaises citées sur le traitement par quinine du paludisme grave où les patients ont nécessité au moins une transfusion sanguine respectivement dans 28,5 % et 25,2 % des cas. L'anémie est plurifactorielle au cours du paludisme grave et il est très difficile d'imputer tel ou tel épisode d'anémie au traitement par AS. C'est la conclusion de l'article américain [4] : « *les preuves ne sont pas actuellement suffisantes pour attribuer ces quelques événements hémolytiques directement au traitement par artésunate lui-même, et ces événements ne doivent pas réduire la confiance en l'artésunate, qui offre de nombreux autres bénéfices pour les patients atteints de paludisme grave* ». S'y associe une recommandation de suivi des patients pendant 4 semaines après le traitement, avec dosage hebdomadaire de l'hémoglobine.

### Expérience de l'artésunate IV en France [13]

Depuis fin mai 2011, la spécialité Malacef® (artésunate) est mise à disposition en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative pour le traitement des paludismes graves à *P. falciparum* remplissant les critères de gravité de l'OMS. L'utilisation du Malacef® dans ce cadre fait l'objet d'une procédure de surveillance étroite mise en place par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), dont les modalités sont définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT). Le Centre national de référence du Paludisme (site Pitié-Salpêtrière GHPS) avec l'aide du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) du même hôpital, est en charge du suivi national. Il recueille les informations concernant cette utilisation et le suivi des patients traités et fournit une analyse régulière de ces données.

Au 30 novembre 2012, 113 patients ont reçu de l'AS pour le traitement d'un paludisme grave.

#### Efficacité

<sup>1</sup> Bruneel F., communication ICAAC 2012.

L'évolution clinique de la maladie a été favorable chez 107 patients. Six patients sont décédés, chez lesquels l'artésunate avait été à chaque fois introduit tardivement et en deuxième ligne thérapeutique après la quinine dans 2 cas.

Chez 66 patients traités par Malacef® seul, la clairance parasitaire mesurée à la fin du traitement par AS a été complète chez 41 patients en moins de 72 h (négativation du frottis mince).

### Tolérance

#### Anémie

Vingt-sept patients ont eu un épisode d'anémie, défaillance multiviscérale mise à part, dont 10 avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 6,9 g/dl (grade III et IV de l'OMS). Neuf ont été transfusés. L'évolution a été favorable dans tous les cas. Quinze cas correspondent au tableau d'anémie hémolytique, régénérative ou pas, différée et/ou persistante dans les suites de l'accès et après la fin du traitement par artésunate, parfois longtemps après (J28).

#### Autres évènements indésirables

Les autres évènements indésirables, imputables à l'artésunate, rapportés sont :

- trois cas d'hépatite cytolytique (> 5 N) ;
- un cas d'éruption cutanée (urticaire ?) ;
- deux cas de retentissement cardiaque (bradycardie transitoire et allongement du QTc).

#### Terrains particuliers

L'AS a été utilisé à plusieurs reprises sur des terrains particuliers :

- en cas de défaillance rénale ou hépatique, sans effet secondaire rapporté ;
- il n'y a pas eu d'épisode d'hypoglycémie rapporté ;
- à quatre reprises chez des femmes enceintes :
  - en début de grossesse, révélée au moment de l'accès, s'accompagnant d'une fausse couche spontanée ;
  - chez deux femmes en cours de grossesse (2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres), avec une bonne tolérance ;
  - au moment de l'accouchement, bien toléré.

## Modalités du traitement

### Présentation

L'artésunate est un dérivé hémisynthétique de l'artémisinine. Une spécialité injectable, fabriquée par les laboratoires Guilin Pharmaceutical en Chine, est importée et distribuée en Europe par les laboratoires ACE-pharmaceuticals, sous le nom de marque de Malacef®.

En France, Malacef® est distribué dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT), disponible sur le site de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)), du Centre national de référence (CNR) du paludisme de la Pitié-Salpêtrière ([www.cnrpalu-france.org](http://www.cnrpalu-france.org)) et sur demande auprès de l'unité ATU de l'ANSM, apporte toute l'information sur l'utilisation de ce médicament, réservé à l'usage hospitalier.

L'encadré 1 précise les modalités pratiques de prescription et de délivrance du médicament.

### Posologie, durée de traitement et relais par voie orale

La posologie recommandée est de 2,4 mg/kg à 0 heure, 12 heures et 24 heures, puis toutes les 24 heures.

Un maximum de 9 doses, soit 7 jours de traitement complet, pourra être administré.

Le traitement par voie IV sera poursuivi tant que la voie orale ou la sonde gastrique (pour les patients encore intubés) ne seront pas possibles.

Un relais par voie orale peut être envisagé après 3 doses minimum de Malacef®. Ce relais *per os* (traitement complémentaire complet) est obligatoire pour tout traitement inférieur à 9 doses de Malacef®. Il a pour but d'éviter les recrudescences parasitaires tardives.

Les médicaments antipaludiques pouvant être utilisés pour ce relais sont de préférence des bithérapies comprenant un dérivé de l'artémisinine [artémether-luméfantrine (Riamet®, Coartem®), ou DHA-pipéraquline (Eurartésim®)] et en cas de contre-indication à l'utilisation de la luméfantrine ou de la pipéraquline, l'atovaquone-proguanil (Malarone®) ou la méfloquine (Lariam®).

Le relais peut s'effectuer à n'importe quel moment dans la journée faisant suite à la dernière injection de Malacef® et selon le schéma posologique habituel du traitement de relais. Par souci de facilité de prise, le relais sera effectué afin de garantir des horaires compatibles avec le rythme de vie du patient.

#### **Mode d'administration**

La solution doit être administrée par voie intraveineuse immédiatement après reconstitution (cf. encadré 2) ou dans un délai maximum de 6 heures. L'administration de la solution dans une perfusion n'est pas recommandée.

La vitesse d'injection est de 3 ml par minute (cf. encadré 3).

### **En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande :**

#### ➤ **Chez l'adulte**

L'artésunate IV doit être maintenant le traitement de première intention du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte.

Le paludisme grave est une urgence médicale. L'artésunate IV doit donc être débuté le plus rapidement possible.

Si l'artésunate IV n'est pas immédiatement disponible (dans les 2 heures) sur le site hospitalier, le traitement doit être débuté par la quinine IV. Un relais par artésunate IV est alors souhaitable le plus tôt possible, dans les 24 premières heures.

Compte tenu du statut actuel de l'artésunate IV (ATU nominative régularisée *a posteriori*), des mesures doivent être prises pour assurer sa mise à disposition sur l'ensemble du territoire français.

#### ➤ **Chez l'enfant**

L'artésunate IV doit être maintenant le traitement de première intention du paludisme grave de l'enfant de moins de 15 ans (sans limite inférieure d'âge), défini selon les critères OMS 2000.

Le schéma de traitement est le même que chez l'adulte.

#### ➤ **Cas particuliers**

- *Traitement des paludismes graves dus à d'autres espèces*

Il s'agit de situations épidémiologiquement très minoritaires.

Au vu de l'argumentaire développé, le groupe de travail considère que les critères de paludisme grave établis par l'OMS et adaptés à la définition du paludisme grave d'importation à *P. falciparum* chez l'adulte peuvent aussi être appliqués pour le paludisme dû à d'autres espèces (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*).



La prise en charge des paludismes graves dus à ces espèces non *falciparum* doit donc être identique à celle des paludismes graves à *P. falciparum*, chez l'adulte comme chez l'enfant.

▪ *Traitement chez la femme enceinte*

La période de toxicité maximale de l'artésunate pour l'embryon humain se situe entre 3 et 9 semaines de grossesse. La toxicité potentielle, également liée à la dose administrée, est à mettre en balance avec le risque d'un paludisme grave survenant chez une femme enceinte (décès de la femme et/ou de l'enfant) ou de son traitement par quinine (hypoglycémie notamment).

Ainsi, en dépit de l'absence d'étude spécifique chez la femme enceinte et compte tenu de l'extrême gravité du paludisme chez celle-ci, l'utilisation de l'artésunate est validée au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres. Elle se discute au cas par cas au cours du 1<sup>er</sup> trimestre (AS ou quinine), particulièrement dans les formes les plus graves. Si l'artésunate est utilisé chez les femmes enceintes au 1<sup>er</sup> trimestre, il convient d'en limiter l'usage dans le temps et de ne pas dépasser les posologies recommandées.

Un suivi de ces femmes et de leur enfant est souhaitable afin d'obtenir plus de données de pharmacovigilance.

▪ *Traitement chez l'insuffisant rénal et hépatique*

L'artésunate est une pro-drogue rapidement hydrolysée en dihydroartémisine (DHA) qui est la molécule active. Elle est métabolisée en métabolite inactif et il ne semble pas nécessaire d'adapter les doses en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

▪ *Traitement chez les patients ayant contracté l'infection en Thaïlande ou au Cambodge*

La recommandation actuelle est d'utiliser l'artésunate intraveineux (schéma standard) associé à la quinine intraveineuse (schéma standard du paludisme grave, incluant la dose de charge chez l'adulte).

➤ **Modalités du suivi**

Compte tenu des incertitudes persistantes concernant le risque d'hémolyse retardée, un suivi **minimal** doit être organisé. Ce suivi devra être strictement respecté jusqu'à J28, fin du suivi de l'accès palustre en lui-même, conformément à la conférence de consensus et conformément au protocole d'utilisation thérapeutique établi par l'ANSM et le CNR. Il sera constitué d'un examen clinique et d'un examen sanguin, réalisés à J3, J7, J14, J21, J28, comprenant :

- une numération formule sanguine ;
- un taux de réticulocytes ;
- un taux d'haptoglobine ;
- le FGE de contrôle sera réalisé à J3, J7, J28 (Conférence de consensus).

En cas de survenue d'une anémie différée, durant le suivi de 28 jours, un bilan diagnostique sera à réaliser :

- fer, ferritinémie, CST, CTF ;
- haptoglobine, LDH, recherche de schizocytes ;
- Coombs globulaire et agglutines froides ;
- électrophorèse de l'hémoglobine ;
- recherche d'un déficit en G6PD ;
- et tout examen jugé pertinent selon les données anamnestiques, cliniques et biologiques du patient.

Afin de détecter au plus tôt un éventuel déclin de l'efficacité de l'artésunate intraveineux lors du traitement d'infections contractées ailleurs qu'au Cambodge ou en Thaïlande,

- une veille bibliographique et en temps réel en lien avec l'OMS et le réseau WARN devra être assurée (cette mission pourrait être assurée par le CNR) ;
- un suivi de la vitesse de clairance chez une proportion des patients traités devra être mis en place. En l'absence actuelle d'outil *in vitro* ou de marqueur moléculaire validé, la seule méthode fiable consiste à déterminer la vitesse de clairance parasitaire chez les patients traités, seule définition actuellement validée du phénotype. Ceci suppose des prélèvements pluriquotidiens pendant 72 heures et ne peut donc être réalisé que dans le cadre d'études prospectives spécifiques moins difficiles à réaliser chez des patients hospitalisés en réanimation que dans d'autres contextes. Il est possible qu'un schéma de suivi simplifié soit validé à l'avenir mais des considérations techniques imposent pour l'instant ce suivi lourd.

Le CNR du paludisme, site de la Pitié-Salpêtrière, est en charge du suivi national des patients traités par Malacef®. Les modalités précises de ce suivi sont détaillées dans le PUT.

Il est ici rappelé qu'il est nécessaire de faire parvenir au CNR et à l'ANSM, les fiches de début de traitement, de fin de traitement par artésunate et de déclarer aux centres régionaux de pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté.

([http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/4482d1364ea7ea8dd45fe9335c5072ee.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4482d1364ea7ea8dd45fe9335c5072ee.pdf)).

Télécopie ANSM : 01 55 87 36 12

Télécopie CNR Paludisme : 01 42 16 13 28

## Références

[1] Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique 2007 (révision de la Conférence de Consensus 1999). Société de pathologie infectieuse de langue française, 2007, 91 pages.

Disponible sur [http://www.infectiologie.com/site/medias/\\_documents/consensus/2007-paludisme-long.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2007-paludisme-long.pdf).

[2] World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria - 2<sup>nd</sup> edition - 2010.

[3] World Health Organization. Severe *falciparum* malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94 (Suppl. 1):1-90.

[4] Centers for Disease Control and Prevention. Published reports of delayed hemolytic anemia after treatment with artesunate for severe malaria – worldwide, 2010-2012. MMWR 2013; 62(1): 5-8.

[5] Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, et al. South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. Lancet 2005; 366:717-25.

[6] Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 6. Art. No.: CD005967. DOI: 10.1002/14651858.CD005967.pub4.

[7] Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen ICE et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomized trial. Lancet 2010; 376: 1647-57.

[8] Morch K, Strand O, Dunlop O et al. Severe malaria and artesunate treatment, Norway. Emerg Infect Dis 2008; 14: 1816-18.

[9] Bartoloni A, Tomasoni L, Bartalesi F, et al. Combined intravenous treatment with artesunate and quinine for severe malaria in Italy. Am J Trop Med Hyg 2010; 83: 274-76.

[10] Centers for Disease Control and Prevention. Malaria surveillance-United States, 2008. MMWR 2010; 59 (No SS-7): 1-20.

[11] Centers for Disease Control and Prevention. Malaria surveillance-United States, 2009. MMWR 2011; 60 (No-SS3): 1-20.

[12] Zoller T, Junghanss T, Kapaun A, et al. Intravenous artesunate for severe malaria in travelers, Europe. Emerg Infect Dis 2011; 17: 771-77.

- [13] ANSM-CNR Paludisme, site Pitié-Salpêtrière. MALACEF® (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable, ATU nominative. Rapport de synthèse N° 3 (période de mai 2011 à novembre 2012).
- [14] Kreeftmeijer-Vegter AR, van Genderen PJ, Visser LG *et al.* Treatment outcome of intravenous artesunate in patients with severe malaria in the Netherlands and Belgium. *Malar J* 2012; 11: 102.
- [15] Centers for Disease Control and Prevention. Malaria surveillance-United States, 2010. *MMWR* 2012; 61 (No SS-2): 1-17.
- [16] Bruneel F, Tubach F, Corne P, *et al.* Severe imported falciparum malaria: a cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS One* 2010; 5(10):e13236.

## Annexes – Tableaux et encadrés

**Tableau 1 - Paludisme grave d'importation de l'adulte : critères de définition en France métropolitaine selon les RPC 2007**

Pronostic	Critères de gravité	Fréquence
+++	Toute défaillance neurologique incluant : Obnubilation, confusion, somnolence, prostration Coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	Toute défaillance respiratoire incluant : Si VM <sup>1</sup> ou VNI <sup>2</sup> : PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg Si non ventilé PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg et/ou SpO <sub>2</sub> < 90 % en air ambiant et/ou FR <sup>3</sup> > 32/mn Signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Toute défaillance cardio-circulatoire incluant : Pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire Patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle Signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension	++
++	Convulsions répétées : au moins 2 par 24h	+
++	Hémorragie : définition purement clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl, hématocrite < 20 %	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l	+
+++	Acidose : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l)	++
+++	Toute hyperlactatémie : dès que la limite supérieure de la normale est dépassée. <i>A fortiori</i> si lactate plasmatique > 5 mmol/l	++
+	Hyperparasitémie : dès que parasitémie ≥ 4 %, notamment chez le non immun (selon les contextes les seuils de gravité varient de 4 à 20 %)	+++
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/l ou urée sanguine > 17 mmol/l, et diurèse < 400 ml/24 h malgré réhydratation	+++

<sup>1</sup>VM : ventilation mécanique.

<sup>2</sup>VNI : ventilation non invasive.

<sup>3</sup>FR : fréquence respiratoire.

Tableau 2 - Critères de gravité chez l'enfant, adapté d'après les critères de définition de l'Organisation mondiale de la santé

Critères	Fréquence	Valeur pronostique
<b>Cliniques</b>		
- <b>Coma</b> (score de Glasgow $\leq$ 10)	+++	+++
- <b>Troubles de conscience</b> (score de Glasgow $<$ 14 et $>$ 10)	+++	+++
- <b>Convulsions répétées</b> ( $>$ 1/24 heures)	+++	+
- <b>Prostration</b>	+++	+
- <b>Syndrome de détresse respiratoire</b> (battement continu des ailes du nez, dépression inspiratoire franche de la base du thorax, dyspnée d'acidose de Küssmaul)	+++	+++
- <b>Ictère</b>		
- <b>Défaillance cardio-circulatoire</b> (PAS $<$ 60 mm Hg avant 5 ans, PAS $<$ 80 mm Hg après 5 ans, signes d'insuffisance circulatoire périphérique)	+	++
	+	+++
- <b>Saignement anormal</b>	+/-	+++
- <b>Œdème pulmonaire</b> (radiologique)	+/-	+++
- <b>Hémoglobinurie macroscopique</b>	+/-	+
<b>Biologiques</b>		
- <b>Hypoglycémie</b> ( $<$ 2,2 mmol/l)	+++	+++
- <b>Acidose métabolique</b> (bicarbonates plasmatiques $<$ 15 mmol/l ou excès de base $>$ 10), acidémie : pH $<$ 7,35)	+++	+++
- <b>Anémie grave</b> (Hb $<$ 50 g/l ou Ht $<$ 15 %)	+++	+
- <b>Hyperlactatémie</b> ( $>$ 5 mmol/l)	++	+++
- <b>Hyperparasitémie</b> ( $\geq$ 4 % chez le sujet non immun, ou $\geq$ 20 % chez le sujet semi-immun)	+	+/-
- <b>Insuffisance rénale</b> (diurèse $<$ 12 ml/kg/24 h ou créatininémie élevée pour l'âge)	+	++

PAS : Pression artérielle systolique

Hb : hémoglobine

Ht : hématoците

Tableau 3 - Artésunate IV au cours du paludisme grave d'importation à *P. falciparum* et comparaison

	Année de publication	Patients traités	Patients décédés	Anémie différée	Remarques
Norvège (8)	2008	9	0	ND	Artésunate + doxycycline (7 patients)
Italie (9)	2010	8	1	ND	Artésunate + quinine
USA (10)	2010	24	1	ND	Artésunate GMP*
USA (11)	2011	37	1	ND	Artésunate GMP*
Europe (12)	2011	25	0	6 (24 %)	Incluant probablement les 9 cas norvégiens (7)
France (13)	2013	113	6	15 (13 %)	
Belgique/Hollande (14)	2012	55	2	7 (13%)	
USA (15)	2012	39	4	0	Artésunate GMP*
<b>Total</b>	8 séries	<b>310</b>	<b>15</b> <b>(Mortalité = 4,8 %)</b>	Imputabilité incertaine	

\* GMP : Good Manufacturing Practices.

## **Encadré 1 - Modalités pratiques de prescription et de délivrance du Malacef®**

### **Constitution du stock d'urgence**

S'agissant d'un médicament utilisé dans des situations d'urgence clinique, il est nécessaire que des stocks de Malacef® soient constitués au préalable au sein de l'établissement. Chaque pharmacien hospitalier susceptible de devoir dispenser du Malacef® en urgence peut effectuer une demande d'autorisation de détention de stock d'urgence auprès de l'ANSM à l'aide d'une fiche de demande de stock disponible dans le PUT.

### **Dispensation**

Après s'être assuré que les critères de l'ATU sont vérifiés, le pharmacien délivre le Malacef® dans les meilleurs délais. En cas d'indisponibilité immédiate du Malacef® sur le site hospitalier et compte tenu de l'urgence, un traitement par quinine par voie intraveineuse avec dose de charge doit être débuté.

## **Encadré 2 - Mode de reconstitution et d'utilisation du Malacef®**

Malacef® se présente sous la forme d'un flacon de poudre contenant 60 mg d'artésunate et d'un flacon de solvant contenant 1 ml d'une solution de bicarbonate de sodium.

- 1- Ajouter la solution de bicarbonate de sodium (1 ml) dans le flacon contenant la poudre, après avoir mis en place une aiguille dans la membrane obturant le flacon, permettant d'évacuer le gaz produit par le mélange poudre-solvant.
- 2- Agiter doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution limpide.
- 3- Laisser le gaz (CO<sub>2</sub>) s'échapper du flacon par l'aiguille de chasse d'air disposée au 1.
- 4- Ajouter dans le flacon 5 ml de solution de glucose à 5 % de préférence ou de solution saline (0,9 %).
- 5- Agiter jusqu'à obtention d'une solution homogène et limpide.
- 6- La solution ainsi obtenue peut être injectée au patient. La concentration de cette solution est de 10 mg/ml d'artésunate et son volume est de 6 ml (1 + 5 ml).

**Encadré 3 - Tableau des doses par injection en fonction du poids**

Poids du patient en kg	Dose d'artésunate par injection en mg	Flacons à reconstituer	Volume à injecter en ml	Durée de l'injection
50	120	2	12	4 mn
55	132	3	13,2	4 mn 30
60	144	3	14,4	5 mn
65	156	3	15,6	5 mn 30
70	168	3	16,8	5 mn 30
75	180	3	18	6 mn
80	192	4	19,2	6 mn 30
85	204	4	20,4	6 mn 30
90	216	4	21,6	7 mn
95	228	4	22,8	7 mn 30
100	240	4	24	8 mn
105	252	5	25,2	8 mn 30
110	264	5	26,4	9 mn

*Le CMVI a tenu séance le 31 janvier 2013 : 10 membres qualifiés sur 13 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 10 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

*La CSMT a tenu séance le 1<sup>er</sup> février 2013 : 10 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 10 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité des maladies liées au voyage et des maladies d'importation

Le 1<sup>er</sup> février 2013

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)