

COMMISSION SPECIALISEE MALADIES TRANSMISSIBLES

**COMITE DES MALADIES LIEES AUX VOYAGES
ET DES MALADIES D'IMPORTATION**

**Place de l'artésunate injectable dans le traitement
du paludisme grave chez l'adulte et l'enfant**

Rapport du groupe de travail

1^{er} février 2013

SOMMAIRE

SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	6
1 - Introduction	7
2 - Définition du paludisme grave	8
2.1 - Définition du paludisme grave à <i>P. falciparum</i> chez l'adulte	8
2.1.1 - <i>Formes graves dues à d'autres espèces chez l'adulte</i>	9
2.1.2 - <i>Facteurs pronostiques chez l'adulte</i>	10
2.2 - Définition du paludisme grave à <i>Plasmodium falciparum</i> de l'enfant	11
2.2.1 - <i>Neuropaludisme ou coma</i>	11
2.2.2 - <i>Syndrome de détresse respiratoire (et dyspnée d'acidose)</i>	11
2.2.3 - <i>Autres critères</i>	11
2.2.4 - <i>Cas particulier de l'hyper-parasitémie</i>	12
2.2.5 - <i>Facteurs prédictifs de forme grave</i>	13
2.2.6 - <i>Paludisme grave dû à d'autres espèces chez l'enfant</i>	13
3 - Epidémiologie du paludisme grave	13
3.1 - Epidémiologie des paludismes graves à <i>P. falciparum</i>	14
3.1.1 - <i>En métropole</i>	14
3.1.2 - <i>Paludisme à <i>P. falciparum</i> en Guyane et à Mayotte</i>	16
3.2 - Paludisme grave chez des patients infectés par des espèces autres que <i>P. falciparum</i>	17
4 - Artésunate (AS) : présentation générale	17
4.1 - Pharmacologie et mode d'action	17
4.2 - Pharmacocinétique de l'AS	18
4.3 - Variabilité des paramètres pharmacocinétiques en fonction des situations et des populations particulières	18
4.4 - Tolérance de l'artésunate: données de la littérature	19
4.5 – Conclusion	21
5 - Phénomènes de résistance aux dérivés de l'artémisinine, impact sur les recommandations	21
5.1 - La résistance parasitaire aux dérivés de l'artémisinine (clairance retardée)	21
5.1.1 - <i>Nature du phénomène</i>	21
5.1.2 - <i>Etendue géographique du phénomène</i>	21
5.1.3 - <i>Mécanismes supposés et marqueurs</i>	22
5.2 - Conclusion sur la résistance	23
6 - Etudes de l'efficacité de l'artésunate versus quinine en zones d'endémie	23
6.1 - Chez l'adulte	23
6.2 - Chez l'enfant	24

6.2.1 - Effet sur la mortalité	24
6.2.2 - Effet sur les séquelles neurologiques	24
6.2.3 - Effets sur le risque d'hypoglycémie	25
6.2.4 - Autres	25
7 - Expérience de l'artésunate en zones non endémiques	25
8 - Expérience de l'artésunate IV en France	29
8.1 - Efficacité	29
8.2 - Tolérance	29
8.2.1 - Anémie	29
8.2.2 - Autres évènements indésirables	30
8.2.3 - Terrains particuliers	31
8.3 - Conclusion	31
9 - Recommandations	31
9.1- Positionnement	31
9.1.1 - Chez l'adulte	31
9.1.2 - Chez l'enfant	32
9.1.3 - Cas particuliers	33
9.2 - Modalités du suivi	34
REFERENCES	36
ANNEXE	41
GLOSSAIRE	43
TABLE DES MATIERES	44

SAISINE



MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

SECRETARIAT D'ÉTAT A LA SANTÉ

Direction générale de la Santé

Sous-direction Prévention du risque infectieux

Bureau RI 1-3

Tél. 01 40 56 69 29

thierry.comolet@sante.gouv.fr

n° 236



Paris, le 16 MAI 2012

000062

Monsieur le Président du
Haut Conseil de Santé Publique
18 Place des cinq martyrs du Lycée Buffon
75014 Paris

Objet : Saisine du Haut Conseil de Santé Publique concernant la prise en charge du paludisme grave précisant la place de l'artésunate injectable dans ce traitement chez l'adulte et l'enfant

On estime qu'il y a encore en métropole près de 181 cas de paludisme sévère (selon les critères de gravité proposés par l'OMS), toujours susceptibles d'engager le pronostic vital, parmi les 4600 cas de paludisme importés chaque année, auxquels il faut ajouter les cas graves survenant parmi les 3500 à 4000 cas annuels de paludisme en Guyane et environ 700 à 800 cas de Mayotte, en dépit de l'actualisation régulière et de la diffusion de recommandations concernant l'ensemble des mesures de prévention du paludisme.

Le paludisme grave, classiquement et majoritairement apanage de *Plasmodium falciparum*, survient parfois aujourd'hui lors d'infections à *Plasmodium vivax*, voire de façon plus anecdotique à *Plasmodium knowlesi* et reste responsable chaque année d'une quinzaine de décès en France. En matière de traitement du paludisme grave, l'OMS dans sa deuxième édition (2011) des « directives pour le traitement du paludisme » - ainsi que le rappelle un éditorial du *Lancet* d'avril dernier - plaide très clairement à la lumière d'essais thérapeutiques récents en faveur de l'utilisation en première intention de sels d'artésunate par administration parentérale pour les adultes comme pour les enfants.

Depuis mai 2011, ce médicament qui n'a pas d'AMM en France ni en Europe est distribué par un laboratoire néerlandais dans un cadre « compassionnel » et il est mis à la disposition des cliniciens selon un mécanisme d'ATU nominative que j'ai demandé à l'AFSSAPS de déployer afin qu'il puisse être accessible sans délai dans les principaux centres appelés à prendre en charge des paludismes sévères en urgence. Dans le cadre de cette ATU, l'ANSM diffuse un protocole d'utilisation thérapeutique et de surveillance qui précise les conditions et modalités d'utilisation de ce produit. Au 15 février 2012, 43 patients avaient pu déjà en bénéficier, montrant un profil de tolérance conforme à la littérature, tolérance suivie par l'ANSM

Dans ce cadre il serait opportun de disposer de recommandations nationales claires 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.

A cet effet je souhaite que le HCSP me propose de telles recommandations et je voudrais pouvoir disposer de ses conclusions pour le 31 août 2012.

Le Directeur Général de la Santé,

Dr Jean-Yves GRALL

14, avenue Duquesne - 75350 Paris 07 SP - Tél. 01 40 56 60 00

GROUPE DE TRAVAIL

Composition

Elsa BOHER, ANSM

Fabrice BRUNEEL, Centre Hospitalier de Versailles

Pierre BUFFET, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

Daniel CAMUS, HCSP-CMVI

Thierry DEBORD, HCSP-CMVI, Président du groupe de travail

Stéphane JAUREGUIBERRY, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

Corinne Le GOASTER, SG-HCSP

Bénédicte LEBRUN-VIGNES, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

Philippe MINODIER, HCSP-CMVI

Martine REIDIBOYM, ANSM

Expert auditionné par le groupe de travail

François NOSTEN

Centre for Tropical Medicine, Churchill Hospital, Oxford, UK

Shoklo Malaria Research Unit, Mae Sot, Tak, Thailand

Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Déclarations publiques d'intérêt

Pas de lien d'intérêt déclaré sur ce thème au Haut Conseil de la santé publique (HCSP).

1 - 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, avec environ 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 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, la Direction générale de la santé a saisi le 16 mai 2012 le Haut Conseil de la santé publique, lui demandant 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.

2 - Définition du paludisme grave

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

La définition princeps est celle de l'OMS publiée en 2000 [3].

Le paludisme grave est défini par la présence d'une parasitémie avec des formes asexuées de *Plasmodium falciparum* et au moins un critère clinique ou biologique de gravité.

Ces critères sont décrits dans deux tableaux qui précisent chez l'adulte et l'enfant, la fréquence et la valeur pronostique de chaque critère (sur une échelle semi-quantitative de +/- à +++) [3].

Chez l'adulte, deux critères ont été légèrement modifiés par l'OMS en 2010 dans les recommandations concernant le traitement du paludisme [2] :

- l'hyper-parasitémie est maintenant définie comme une parasitémie > 2 % dans les zones d'endémie où la transmission est d'intensité faible et > 5 % dans les zones d'endémie où la transmission est stable et d'intensité élevée ;
- l'ictère est maintenant considéré comme un critère de gravité si à l'ictère clinique s'associe une atteinte d'un autre organe vital.

Cette définition appelle quelques commentaires :

- elle date de plus de 10 ans et a donc subi de légères modifications dans les différentes recommandations et publications de l'OMS ;
- elle est fondée sur des études réalisées en zone d'endémie palustre, en Afrique et en Asie principalement ;
- elle a pu être légèrement « modifiée » au gré des études et des publications, notamment dans l'étude SEAQUAMAT [4].
- elle ne définit le paludisme grave qu'en présence de *P. falciparum*, alors que des accès graves sont également décrits avec *P. vivax* et *P. knowlesi*, exceptionnellement avec *P. malariae*.

En 2007, les recommandations pour la pratique clinique (RPC) françaises concernant la prise en charge du paludisme d'importation à *P. falciparum* [1] précisent la définition française du paludisme grave d'importation sur le modèle de l'OMS : positivité du frottis/goutte épaisse à *P. falciparum* avec présence de formes asexuées et au moins un des critères cliniques ou biologiques de gravité détaillés dans le Tableau 1.

Cette définition appelle plusieurs remarques :

- elle a été élaborée par un groupe d'experts, à partir des données de la littérature, notamment des grandes études récentes réalisées en zone d'endémie mais surtout des données concernant le paludisme grave d'importation ;
- ainsi, par rapport à la définition princeps de l'OMS 2000 et tout en gardant l'esprit de celle-ci, cette définition est modifiée sur plusieurs points (en rouge dans le Tableau 1).
- cette définition est donc plus appropriée à la prise en charge du paludisme grave d'importation dans un contexte de soins français/européen et plus largement des pays « industrialisés ».

Tableau 1 - Paludisme grave d'importation de l'adulte : 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 ¹ ou VNI ² : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg Si non ventilé PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 90 % en air ambiant et/ou FR ³ > 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	+++

¹VM : ventilation mécanique ; ²VNI : ventilation non invasive ;

³FR : fréquence respiratoire

2.1.1 - Formes graves dues à d'autres espèces chez l'adulte

De rares cas sévères ont été décrits depuis des décennies au cours du paludisme à *P. vivax*, mais la proportion de paludismes graves dus à cette espèce reste minime en comparaison de ceux occasionnés par *P. falciparum* [5].

Les manifestations du paludisme grave à *P. vivax* sont les suivantes : anémie profonde, la plus fréquente surtout chez l'enfant, syndrome de détresse respiratoire aiguë, rupture de rate, défaillance neurologique, thrombocytopenie profonde, ictère, insuffisance rénale aiguë. Des décès ont pu être imputés à *P. vivax* [6].

Plasmodium knowlesi, qui peut morphologiquement être confondu avec *P. malariae* et dont la répartition géographique actuelle reste circonscrite à l'Asie du Sud-est (Malaisie, île de Bornéo en Indonésie, Vietnam, Philippines, Singapour), peut également être responsable de formes graves (répondant à la classification OMS) dans 6 à 9 % des cas, avec un taux de létalité de 3 % [7]. La détresse respiratoire, l'insuffisance rénale, l'ictère avec atteinte hépatique grave et l'hyper-parasitémie en sont les principales manifestations.

En France, les paludismes graves sont presque exclusivement observés avec *P. falciparum*. En effet sur 775 formes graves colligées dans la base du CNR Paludisme de 2007 à 2011, *P. falciparum* était isolé seul 750 fois (97 %) et associé à une autre espèce 16 fois ; alors que *P. vivax* (n=5), *P. ovale* (n=3) et *P. malariae* (n=1) n'étaient isolés seuls que 9 fois [8]. Enfin tous les antipaludiques utilisés au cours du paludisme grave à *P. falciparum* sont actifs sur les autres espèces.

2.1.2 - Facteurs pronostiques chez l'adulte

2.1.2.1 - En zone d'endémie

La valeur pronostique de chacun des critères de la définition OMS 2000 est détaillée dans le texte d'origine [3].

En zone d'endémie et selon cette définition qui commence à être ancienne, les facteurs les plus pertinents en termes de pronostic sont ceux cotés à trois croix (++++) dans le tableau de l'OMS concernant l'adulte : acidose métabolique, hyperlactatémie, choc, détresse respiratoire, hypoglycémie. L'atteinte neurologique n'est cotée qu'à une croix en termes de pronostic mais les études récentes [9] soulignent la valeur pronostique majeure de ce critère qui mériterait indiscutablement d'être réévalué à la hausse à ++++. En ce qui concerne les facteurs indépendamment prédictifs de la mortalité, une étude récente souligne chez l'adulte la pertinence de l'atteinte neurologique et de l'acidose [9]. La valeur pronostique de la parasitémie aux seuils de 2, 4 ou 5 % est cotée à ++, ce qui reste largement controversé, notamment dans l'étude SEAQUAMAT, puisque le seuil de parasitémie choisi pour définir le paludisme grave était de 10 % [4]. Néanmoins, les seuils de 2 % (chez le patient non immun) ou de 5 % (chez le patient semi-immun) ont été retenus car des décès ont pu être décrits chez des patients qui avaient ce niveau de parasitémie à l'admission. Ainsi et par précaution, il a été retenu qu'à partir de ces seuils une prise en charge de type paludisme grave devait être mise en place [2].

2.1.2.2 - Concernant le paludisme d'importation

La valeur pronostique de chacun des critères de la définition des RPC 2007 est détaillée dans le Tableau 1 [1].

Une première étude française, colligeant 93 patients hospitalisés dans une unité lourde de réanimation sur la période 1988-1999, suggérait en analyse univariée que les critères de gravité les plus pertinents au plan pronostic étaient le coma, l'acidose métabolique, le choc et la détresse respiratoire [10].

Une étude plus récente [11] concernant 400 cas de paludisme grave d'importation de l'adulte a mis en évidence, à l'admission en réanimation, trois facteurs indépendamment prédictifs de la mortalité (analyse multivariée) :

- l'âge (OR 1,72 pour chaque tranche de 10 ans d'âge /IC95 % 1,28-2,32 / $p = 0,0004$) ;
- l'atteinte neurologique quantifiée par le score du Glasgow Coma Scale (OR 1,32 pour chaque diminution d'un point du score de GCS / IC95 % 1,20-1,45 / $p < 0,0001$) ;
- la parasitémie (OR 1,41 pour chaque augmentation de 5 % / IC95 % 1,22-1,62 / $p < 0,0001$). Dans cette étude, c'est une parasitémie de 15 % à l'admission qui s'avérait le seuil le plus pertinent pour prédire la mortalité.

2.2 - Définition du paludisme grave de l'enfant

Les formes graves de paludisme chez l'enfant s'observent essentiellement avec *P. falciparum*, beaucoup plus rarement avec *P. vivax* et *P. knowlesi* [12]. Les critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* adaptés à l'enfant ont été définis par l'OMS (Tableau 2) [3]. En France, 15,3 % des 832 paludismes graves à *P. falciparum* rapportés au CNR de 1996 à 2003 concernaient des enfants âgés de moins de 15 ans [13]. En zone d'endémie, la létalité du paludisme grave est de 10 à 30 % et les facteurs significativement associés au décès sont, dans une étude dakaraise, le jeune âge [mortalité de 17,6 % chez les 0-30 mois (6/34), de 13,9 % chez les 30 mois-5 ans (5/36) et de 9,4 % chez les 6-15 ans (7/74) ; $p = 0,025$], l'existence d'un coma, d'une détresse respiratoire ou d'une hypoglycémie [14]. Chez l'enfant voyageur, la mortalité est inférieure à 0,4 % [15], soit moins d'un décès par an en France.

2.2.1 - Neuropaludisme ou coma

Un coma (score de Glasgow ≤ 10) peut survenir 12 à 24 heures seulement après le début de la fièvre. Il s'agit d'un coma calme, hypotonique, émaillé plus d'une fois sur deux de convulsions, voire d'un état de mal convulsif. L'examen du fond d'œil montre dans 15 à 25 % des cas une « rétinopathie palustre » : pâleur rétinienne, modifications vasculaires et/ou hémorragies rétiniennes, et parfois exsudats [13].

2.2.2 - Syndrome de détresse respiratoire (et dyspnée d'acidose)

De grande valeur pronostique en zone d'endémie [1], la dyspnée est, chez l'enfant, le plus souvent secondaire à une acidose métabolique. Elle peut aussi relever d'une décompensation cardiaque liée à l'anémie, d'un œdème pulmonaire (rare), d'une pneumonie associée, d'un encombrement bronchique ou être d'origine centrale lors d'un coma profond.

2.2.3 - Autres critères

D'autres signes neurologiques définissent aussi un paludisme grave : convulsions répétées (> 2 convulsions / 24 h), troubles mineurs de conscience (score de Glasgow entre 10 et 15), prostration (impossibilité de tenir assis sans aide ou de se nourrir).

Dans tous les cas, ces enfants doivent être admis en réanimation. Une défaillance cardio-circulatoire est définie par une hypotension associée à des signes périphériques de choc. On doit alors rechercher une co-infection bactérienne. L'œdème pulmonaire est rare chez l'enfant, en relation fréquente avec une réhydratation excessive. Des hémorragies anormales, cutanées ou muqueuses, doivent faire rechercher une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Un ictère clinique est un signe de gravité. Une confirmation biologique (bilirubinémie $> 50 \mu\text{mol/l}$) est utile puisque l'examen clinique surévalue l'ictère dans 15 % des cas. Une hémoglobinurie macroscopique, signe la gravité et fait discuter une fièvre bilieuse hémoglobinurique [16]. Une anémie grave peut nécessiter une transfusion en urgence en cas de mauvaise tolérance [12]. Une hypoglycémie doit être recherchée en cas de trouble de la conscience ou de convulsion. L'acidose peut s'accompagner ou non d'une acidémie. Elle est liée à une hyper-lactatémie, qui constitue aussi un indicateur de paludisme grave [3]. L'insuffisance rénale, rare chez l'enfant, est volontiers associée au neuropaludisme et n'a habituellement pas de signification pronostique péjorative propre, sauf en cas de difficulté d'accès à l'épuration extra-rénale. D'autres facteurs ont été associés à la gravité chez l'enfant en zone d'endémie : déshydratation (chez le nourrisson), bactériémie, thrombopénie (un taux de plaquettes $< 100 \text{ G/l}$ constituerait pour certains un facteur de mauvais pronostic [17]), défaillance multiviscérale (chez le grand enfant) [18].

Tableau 2 - Critères de gravité chez l'enfant, adapté d'après les critères de définition de l'Organisation mondiale de la santé [3]

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

PAS : Pression artérielle systolique

Hb : hémoglobine

Ht : hématocrite

2.2.4 - Cas particulier de l'hyper-parasitémie

La relation entre densité parasitaire et gravité varie selon le niveau d'endémie et l'âge. Selon les recommandations de l'OMS, une parasitémie ≥ 2 % (en zone de paludisme instable) ou ≥ 5 % (en zone de transmission stable) représente un critère de gravité [2]. En zone de transmission holo- ou hyper-endémique, une densité parasitaire jusqu'à 20 % a pu être proposée pour indiquer une forme grave [3]. En France, un travail récent [19] montre que la moitié des formes graves pédiatriques sont des hyper-parasitémies « isolées » (sans autre critère de gravité OMS). Un seuil de parasitémie à 8 % semblerait mieux corrélé au pronostic (réalisation d'au moins un acte thérapeutique majeur) dans cette étude.

2.2.5 - Facteurs prédictifs de forme grave

Dans une série française rétrospective de petite taille (123 cas de paludisme, 23 formes graves) [20], le seul facteur significativement associé à une forme grave de l'enfant était un retard au diagnostic (délai entre le premier contact médical et le diagnostic > 1 jour).

Une autre série plus importante mais rétrospective [19] incluant 4150 enfants hospitalisés en Ile-de-France et à Marseille sur 10 ans (421 formes graves étudiées), retrouvait comme facteurs indépendamment associés à la gravité, un âge inférieur à 2 ans (Odds ratio allant de 1,4 [IC 95 % : 1,1-1,7] chez les 5-9 ans à 3,2 [2,5-4,0] chez les moins de 2 ans, $p < 0,0001$) et un séjour en zone sahélienne (Odds ratio 1,7 [1,3-2,0], $p = 0,0001$). Dans cette étude, un jeune âge, un voyage au Sahel, une thrombopénie < 100 G/l et l'absence de chimioprophylaxie durant le séjour étaient également associés à un recours à au moins un acte thérapeutique majeur. Aucun décès n'était rapporté.

2.2.6 - Paludisme grave dû à d'autres espèces chez l'enfant

Longtemps considéré comme une infection bénigne, le paludisme à *P. vivax* est désormais reconnu comme ayant une morbi-mortalité propre. Des accès graves de l'enfant causés par cette espèce ont été récemment rapportés en Papouasie - Nouvelle Guinée [21], en Inde [22,23], au Pakistan [24] ou dans le bassin de l'Amazonie [25]. Les accès graves semblent cependant moins fréquents avec *P. vivax* qu'avec *P. falciparum* [0,9 % versus 3,4 à 4,2 % en Papouasie - Nouvelle Guinée [21], 3,8 fois moins fréquents au Pakistan [24]] et en zone d'endémie, ils sont fortement associés à des co-morbidités [25]. La mortalité des paludismes graves semble moindre en cas d'infection à *P. vivax* qu'en cas de co-infection *P.falciparum/P. vivax*. Elle est probablement en partie liée aux co-morbidités associées.

Les présentations cliniques les plus fréquentes sont la détresse respiratoire (cinq fois plus fréquente dans une étude, en cas d'infection à *P. vivax* par rapport à *P. falciparum* [21]), une anémie sévère, un état de choc, des signes neurologiques (convulsions répétées, altération de la conscience) ou une acidose métabolique. Dans une étude rétrospective brésilienne sur un petit nombre de cas [25], les facteurs de risque d'admission en unité de soins intensifs pédiatriques en cas d'infection par *P. vivax* étaient le sexe masculin, un âge < 5 ans, une parasitémie > 500 / mm³ (soit 0,01 %), une co-morbidité associée aiguë ou chronique. Les critères de gravité établis par l'OMS semblaient bien adaptés, un d'entre eux au moins étant retrouvé chez 23 des 24 enfants admis en unité de soins intensifs. Ces critères étaient également utilisés pour définir un accès grave à *P. vivax* chez des enfants pakistanais [24].

On ne dispose pas d'étude rapportant des paludismes graves pédiatriques à *P. knowlesi*. Une attention particulière doit être portée aux enfants ayant voyagé dans la zone d'endémie de cette espèce et chez lesquels on diagnostique un paludisme à *P. malariae*.

3 - Epidémiologie du paludisme grave

La France est le pays non endémique qui compte le plus grand nombre de cas de paludisme d'importation au monde, entre 3500 et 4800 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* [13,26,27]. Sur les 33 574 patients atteints de paludisme enregistrés dans la base du CNR entre 2000 et 2011, 1606 (4,8 %) étaient atteints de paludisme grave.

L'incidence du paludisme grave augmente depuis 10 ans et la mortalité annuelle par paludisme en France reste de 10 à 20 personnes (données CNR). Les éléments suivants sont associés à un risque accru d'évolution vers le paludisme grave : visite initiale à un médecin de ville (plutôt que consultation directe à l'hôpital), délai diagnostique de 4 à 12 jours, diagnostic effectué en automne ou en hiver, âge élevé, patient originaire d'une zone non-endémique, infection contractée en Afrique de l'Est et chimioprophylaxie inappropriée.

Les quatre derniers paramètres de cette liste sont aussi associés à un risque accru de décès chez les patients atteints de paludisme grave [13].

3.1 - Epidémiologie des paludismes graves à *P. falciparum*

3.1.1 - En métropole

Depuis une décennie, l'incidence annuelle des formes graves en France est passée de 82 (2,1 % des accès) en 2000 à 135 (7,2 % des accès) en 2011 (Fig. 1). Cette tendance se confirme en 2012 avec 142 cas déjà déclarés en septembre 2012, soit plus que pour l'ensemble de l'année 2011. Les méthodes d'analyse et les critères de définition des formes graves n'ont pas varié au cours de cette période. Parmi les principaux facteurs de risque de gravité, le délai diagnostique est resté stable depuis 2002 (médiane de 4 jours, IC 95 % entre 2 et 6 jours). L'âge des patients n'a pas non plus varié de manière statistiquement significative sur l'ensemble de la période.

Les formes graves sont presque exclusivement observées au cours des infections à *P. falciparum* (98 %). Les populations d'âge extrême (≤ 2 ans ou ≥ 60 ans) sont plus à risque de gravité que le reste de la population (Fig. 2). La proportion de paludismes graves définis par un seul critère et pouvant être considérés comme associés à un taux de létalité bas (hyper-parasitémie isolée, hypoglycémie isolée, anémie grave isolée, ictère ou hyperbilirubinémie) est faible, de 2 % en 2011, en diminution par rapport à 2010 (6 %). La parasitémie à *P. falciparum* (seul ou en association) est fonction du type d'accès : 0,5 % (IQ25-75 = 0,1-1,5) pour les accès simples *versus* 6 % (IQ25-75 = 2,0-10,0) pour les accès graves. Ces valeurs sont stables entre 2006 et 2011. Moins de 10 % des patients atteints de paludisme grave ont une anémie marquée (taux d'hémoglobine sérique < 8 g/dl).

Les patients atteints de paludisme grave ont contracté leur infection presque exclusivement en Afrique (98 % en 2011, 99 % des patients traités par artésunate intraveineux depuis mai 2011) (Fig. 3 et 4). Ceci est en adéquation partielle avec les zones de contamination observées pour l'ensemble des cas déclarés, graves et simples : moins de cas contractés en Afrique de l'Ouest et en Afrique Australe *versus* plus de cas en provenance d'Afrique Centrale. 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 1000 rapportées. Seuls 22 de ces 68 patients étaient infectés par *P. falciparum* soit moins de 1 patient pour 1000 rapportés dans la base. Aucune forme grave correspondant à une infection contractée dans ces pays n'a été rapportée sur la période 2000-2011. 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.

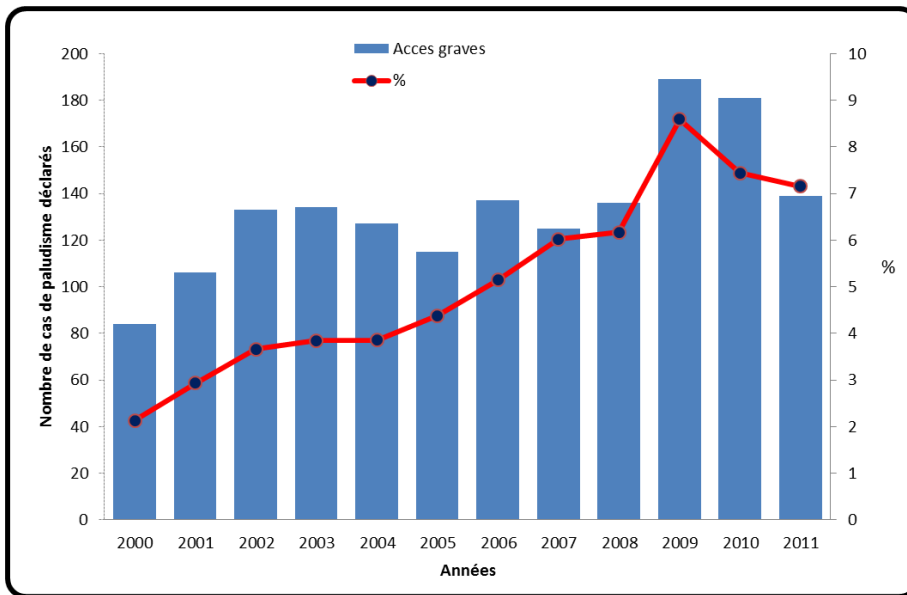


Fig. 1 - Evolution de l'incidence et de la proportion des cas de paludisme grave en France métropolitaine de 2000 à 2011. Données issues du rapport 2011 du Centre national de référence du paludisme (CNR)

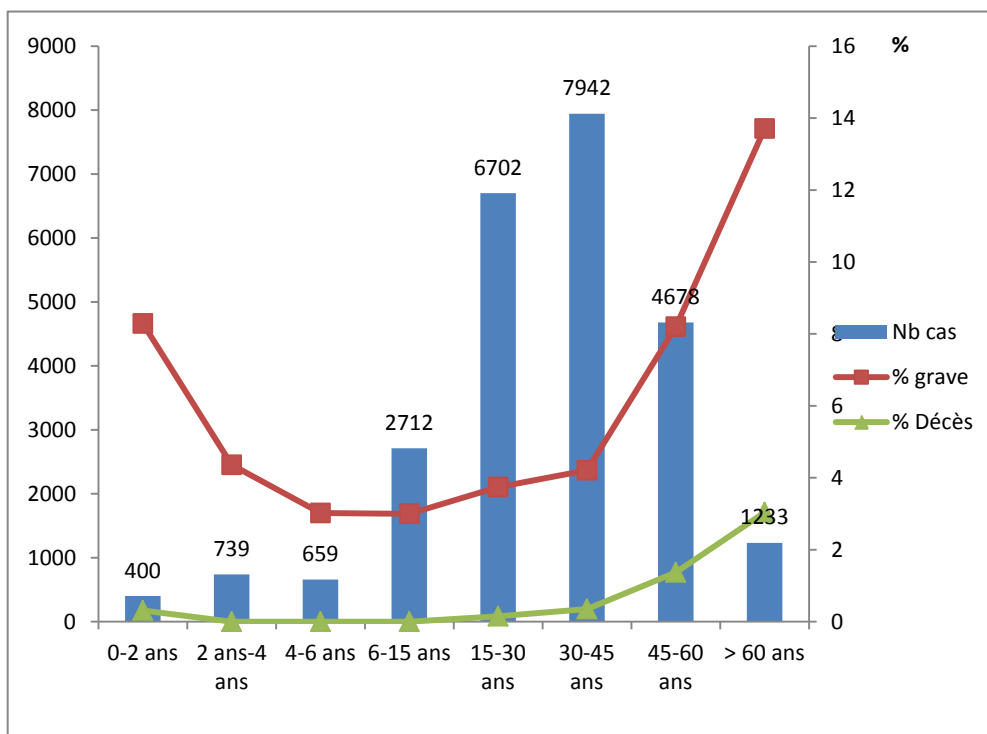


Fig. 2 - Nombre total de cas de 2000 à 2009, proportion des formes graves et létalité pour chaque classe d'âge. (Données CNR, Kendjo, Pivette, Buffet, Danis, Thellier, données personnelles)



Fig. 3- Origine géographique des 96 premiers patients traités en France par artésunate intraveineux (2011-2012).

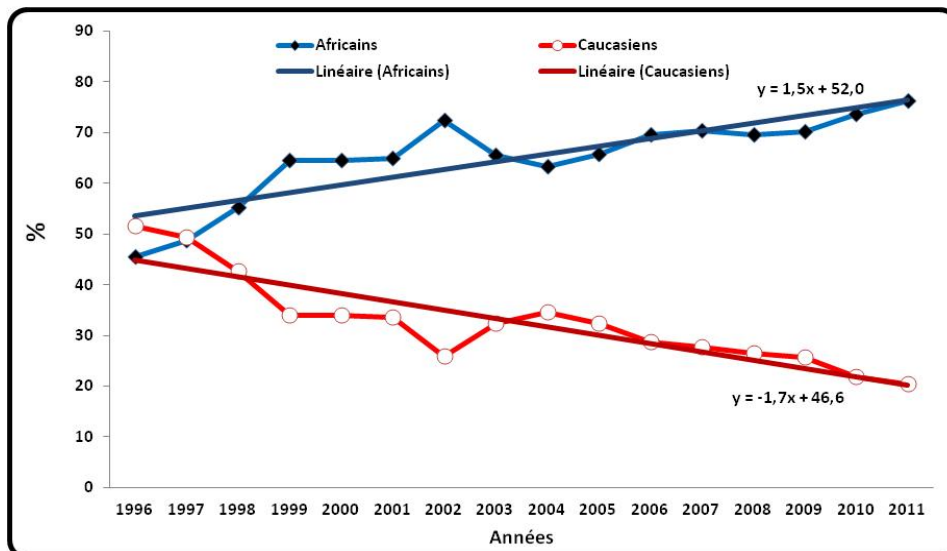


Fig. 4 - Evolution de la proportion de patients d'origine européenne et africaine au sein de la cohorte de patients atteints de paludisme (simple ou grave) en France.

3.1.2 - Paludisme à *P. falciparum* en Guyane et à Mayotte

Les données sont actuellement moins précises que celles collectées dans la base du CNR pour le paludisme en métropole. La proportion de patients infectés par *P. falciparum* hospitalisés en soins intensifs au centre hospitalier de Cayenne est d'environ 2 %, la proportion de patients hyperparasitémiques est de 5 %. L'ordre de grandeur de la proportion de paludismes graves est donc similaire à ce qui est observé sur de grands nombres en métropole. L'évolution de l'endémie est en revanche différente. Le nombre de patients souffrant chaque année d'un paludisme à *P. falciparum* est en effet passé de 2039 en 2005 à 361 en 2011 [28]. 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 (moins de 2 patients traités par artésunate pour paludisme grave provenant de cette région depuis mai 2011).

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

Sur les 33 574 patients atteints de paludisme enregistrés dans la base du CNR entre 2000 et 2011, 1606 (4,8 %) étaient atteints de paludisme grave. Parmi ceux-ci, 13 (0,8 %) étaient infectés par *P. vivax* et 17 (1,1 %) par *P. ovale*. Les formes graves à espèces non *falciparum* représentent donc moins de 2 % du total des paludismes graves. Cette proportion devient inférieure à 1 % lorsque l'on exclut les co-infections avec *P. falciparum*. Le risque de paludisme grave chez les patients infectés par *P. vivax* est de 13/1959 (0,66 %) et de 6/1959 (0,31 %) si l'on exclut les co-infections avec *P. falciparum*. Le risque de paludisme grave chez les patients infectés par *P. ovale* est de 17/2413 (0,7 %) et de 4/2413 (0,16 %) si l'on exclut les co-infections avec *P. falciparum*. Il est probable qu'une part des « paludismes graves » survenant chez des patients infectés exclusivement par *P. vivax* ou *P. ovale* soit liée à une infection plasmodiale contingente au cours de l'évolution d'une autre pathologie pouvant comprendre un ou plusieurs signes définissant le paludisme grave. Dans ces situations, l'artésunate intraveineux sera sans doute utilisé 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.

4 - Artésunate (AS) : présentation générale

4.1 - Pharmacologie et mode d'action

En Chine, le « quinghao » ou « doux bois de vers », est connu pour ses vertus antipyrétiques depuis plus de 1500 ans. Au cours des années 70, le professeur Tu Youyou [29] a isolé de la plante *Artemisia annua*, une gamme d'alcaloïdes nommés quinghaosu (principe actif du quinghao) [2], aux propriétés antipaludiques. Les dérivés de l'artémisinine ont pour structure chimique commune une sesquiterpène lactone avec un pont endopéroxyde. Par interaction avec le fer organique Fe²⁺, 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) [30,31]. Contrairement à la plupart des antipaludiques conventionnels (quinine, méfloquine, pyriméthamine), les dérivés de l'artémisinine (dihydroartémisinine [DHA] ou arténimol, artémether, artéether, artésunate [acide artésunique], artélinate, artémotil) 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 [32]. 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). Dans une étude menée chez 17 patients atteints de formes graves et 46 patients atteints de formes non compliquées *in vitro* et *in vivo*, l'AS a réduit de plus de 50 % la cytoadhérence et le rosetting après 2 heures d'utilisation. Dans les mêmes conditions, la quinine n'a eu aucune action sur la cytoadhérence alors que le rosetting était réduit de 50 % après 4 heures d'incubation [33].

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 [34,35]. 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 [36].

On ne dispose pas d'étude sur l'utilisation de l'artésunate injectable dans le cadre du paludisme grave à *P. vivax*. Dans la littérature sont retrouvés quelques rapports de cas [37,38] où le traitement paraît efficace et bien toléré.

En revanche, il existe plusieurs études sur le traitement du paludisme simple à *P. vivax* par thérapies combinées à base d'artémisinine et qui incluent des enfants [39-41]. L'efficacité et la tolérance des traitements y sont bonnes.

4.2 - Pharmacocinétique de l'artésunate (AS) [42]

L'artésunate (AS) est essentiellement administré par voie orale et intraveineuse mais les voies intramusculaire et intra-rectale peuvent également être utilisées. 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 prise orale, l'AS est en partie hydrolysé en DHA dans la lumière du tube digestif. La biodisponibilité de la DHA après administration orale d'AS est supérieure à 80 % chez des adultes sains ou impaludés.

Après administration intraveineuse rapide d'AS, le pic de DHA (Tmax) survient de façon variable en fonction des études mais est, en moyenne, toujours inférieur à 25 minutes.

Après administration orale d'AS, les concentrations plasmatiques d'AS sont détectables environ 15 minutes après la prise et le pic est observé dans la première heure suivant la prise, témoignant d'une absorption rapide. Le pic de DHA est observé dans les deux heures suivant la prise d'AS. L'aire sous la courbe de la DHA, traduisant l'exposition systémique, est largement supérieure à celle de l'AS. L'exposition systémique à l'AS et à la DHA est proportionnelle à la dose d'AS administrée (pharmacocinétique linéaire).

L'AS et la DHA ne sont pas très fortement liés aux protéines plasmatiques (environ 80 %). Leur volume de distribution après administration intraveineuse est faible (< 1 l/kg).

L'AS est transformé en son métabolite actif principalement par une estérase mais également via le cytochrome P450 2A6 [43]. La DHA est métabolisée par glucuroconjugaison via les UDP-glucuronosyltransférases (UGTs) 1A9 et 2B7 puis excrétée par voie biliaire.

La demi-vie d'élimination de l'AS est en moyenne de 15 à 45 minutes selon les études et celle de la DHA de 30 à 100 minutes [42,44,45].

4.3 - Variabilité des paramètres pharmacocinétiques en fonction des situations et des populations particulières

- **Effet du paludisme (stade, gravité)** : les données comparatives disponibles sont peu nombreuses et parfois discordantes. Il semble que l'exposition systémique à l'AS et à la DHA soit majorée à la phase initiale de l'accès palustre par rapport à la phase de convalescence ainsi que chez le sujet impaludé par rapport au sujet sain (diminution de la clairance).
- **Population pédiatrique** : les données disponibles sont insuffisantes pour conclure sur ce point. Le poids et l'âge paraissent constituer des facteurs de variabilité significatifs sur le volume de distribution de la DHA. La détermination de la posologie en fonction du poids permet de limiter cette variabilité, mais des études pédiatriques sont nécessaires pour préciser le rôle de l'âge.
- **Femme enceinte** : au cours des 2^e et 3^e trimestres de grossesse, les données disponibles montrent que l'exposition systémique à la DHA après administration intraveineuse d'AS n'est pas différente par rapport au post-partum (3 mois). Après prise orale d'AS, les données sont discordantes, certaines études montrant une diminution de l'exposition à la DHA [42,46], d'autres retrouvant une augmentation de l'exposition à l'AS et à la DHA au cours des 2^e et 3^e trimestres [47].

- **Interactions médicamenteuses** : 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 [48]. Du fait de sa demi-vie très courte, l'artésunate donne lieu à peu ou pas d'autres interactions médicamenteuses [résumé des caractéristiques du produit (RCP) Guilin®] [49], en particulier avec les autres antipaludiques (pas de précaution particulière d'utilisation en association) [30].
- **Insuffisance rénale et hépatique** : il n'existe pas de données comparatives permettant d'évaluer les éventuelles modifications des paramètres pharmacocinétiques en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

4.4 - Tolérance de l'artésunate: données de la littérature

➤ **Manifestations générales**

Le profil de tolérance est globalement bon. Dans une méta-analyse sur les dérivés de l'artémisinine regroupant 108 essais (9 241 patients), les effets secondaires les plus fréquemment répertoriés ont été des troubles digestifs, une neutropénie dans 1,3 % des cas, une réticulocytopenie (0,6 %), une altération du bilan hépatique (1,1 %) [30,49,50]. L'incidence estimée d'une réaction allergique sévère de type angio-oedème de Quincke est de 1 sur 3 000 [51,52]. Des effets secondaires variés, mais rares, sont rapportés au moment de l'injection : vertiges, nausées, vomissements, anorexie, goût métallique.

➤ **Neurotoxicité**

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 [53]. Un risque de surdité transitoire a été rapporté chez 50 volontaires sains traités par artémether-luméfantrine. Dans une méta-analyse portant sur 2 318 malades traités par différents antipaludiques [54], cet effet n'a pas été retrouvé statistiquement plus fréquent dans le groupe artémether que chez les comparateurs. Une méta-analyse portant sur 1 919 patients n'a révélé aucun effet secondaire neurologique chez les patients traités par artémether [55] par rapport à la quinine. Aucun effet neurologique grave n'a été attribué à l'AS au cours des études en population humaine [56], l'imputabilité pouvant être difficile à déterminer du fait des atteintes neurologiques liées au paludisme (au cours de la phase aiguë, compte tenu de la fréquence des séquelles neurologiques et lors des rares manifestations post-infectieuses de type post-malarial neurological syndrome) [57]. Le fabricant rapporte un risque non chiffré de vertige et de convulsion sous AS, sans autre indication (RCP Guilin®).

➤ **Cardiotoxicité**

L'AS est cardiotoxique à fortes doses chez l'animal (allongement du QTc) [58]. Chez l'homme, l'AS semble bien toléré [58,59]. A très fortes posologies (15 mg/kg), une bradycardie peut survenir [49].

➤ **Embryo et foetotoxicité**

La toxicité potentielle sur l'embryon des dérivés de l'artémisinine, dont l'artésunate, est soulevée. En effet, lorsqu'ils sont administrés par voie orale entre le 10^e et le 14^e jour de gestation chez des rats femelles, ils peuvent causer des malformations cardiaques et des os longs, ainsi que le décès de l'embryon [60]. Cette période est cruciale pour l'embryon de rat, qui ne développe pas de toxicité avant ou après ces

dates [61]. Le métabolite de l'artésunate, la dihydroartémisinine, semble être l'effecteur toxique, puisque son administration engendre les mêmes effets [60]. Ces conséquences délétères de l'administration orale d'artésunate ont également été retrouvées chez d'autres rongeurs, comme le lapin, mais aussi chez le singe macaque, suggérant que les différences de placentation entre rongeurs et primates ne protègent pas les primates de la toxicité [62]. La toxicité cependant est dépendante de la dose quotidienne, de la dose totale (durée de traitement) et de la période de gestation durant laquelle l'artésunate est administré.

Les études chez le rat et le singe montrent que l'embryotoxicité est secondaire à la déplétion des érythroblastes embryonnaires circulants et qu'elle est également associée à une baisse des réticulocytes circulants embryonnaires [63].

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^e jour (début de la circulation d'érythroblastes primitifs) et la 9^e semaine de vie de l'embryon (début de la production hépatique des cellules de la lignée rouge), puis le risque ne persisterait ensuite que pour des expositions importantes (prédominance de réticulocytes).

Peu de données sont disponibles sur les femmes enceintes traitées par artésunate. Sur 44 traitements reçus par des femmes au cours de leur premier trimestre de grossesse, la proportion de malformation n'était pas différente de celle attendue sans traitement [64]. Une revue récente [63] rapporte environ 1 700 cas d'expositions aux dérivés de l'artémisinine durant la grossesse, dont 250 au premier trimestre. Il ne semble pas y avoir d'effet embryotoxique de l'artésunate. Une autre série récente rapporte les effets de divers traitements oraux (dont l'artésunate et la quinine) du paludisme simple à *P. falciparum* ou *P. vivax* chez des femmes en début de grossesse [65]. Le taux d'avortement chez des femmes traitées entre 6 et 12 semaines de gestation est de 40 % (10/25 femmes) chez celles recevant de l'artésunate contre 26 % (51/193 femmes) chez celles recevant de la quinine. Cette différence n'est pas significative, même après ajustement sur les caractéristiques maternelles et sur la sévérité du paludisme. Il n'y a pas plus de malformation, ni de différence sur le poids ou le terme de naissance chez les femmes recevant de l'artésunate. A noter que dans cette étude, toutes les femmes recevaient une supplémentation martiale. Dans une autre étude, sur plus de 2 045 femmes enceintes ayant reçu de l'AS au second et dernier trimestre, aucun effet secondaire n'a été rapporté [49].

Il est possible que le paludisme protège de la toxicité de l'artésunate, comme en témoigne la baisse plus marquée des réticulocytes observée chez les adultes non infectés par rapport aux adultes impaludés recevant la même dose. Plusieurs mécanismes sont évoqués, comme la diminution des ions Fe⁺⁺ disponibles dans les tissus cibles. Ainsi l'embryon d'une mère infectée par *Plasmodium* pourrait être protégé de la toxicité de l'artésunate.

De plus, le métabolisme de la dihydroartémisinine varie chez la femme enceinte, avec notamment une clairance hépatique plus rapide, du fait de l'induction pendant la grossesse des isoenzymes de l'UDP glucuronosyltransferase (UGT1A4, UGT2B7) [66].

➤ Hépatotoxicité

La toxicité hépatique de l'AS et des dérivés de l'artémisinine est connue [67]. Sa fréquence est rare (4 %) et modérée, régressive dans 100 % des cas et sans séquelle. Cette toxicité est mentionnée dans le RCP Guilin®.

➤ Hématotoxicité

L'hématotoxicité des dérivés de l'artémisinine est connue et documentée. Cette toxicité est mentionnée dans le RCP Guilin®. 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. La toxicité semble directe sur les progéniteurs de la lignée érythroïde. Il s'y ajoute une interaction négative sur les capacités de phagocytose des polynucléaires neutrophiles et une inhibition de la prolifération lymphocytaire (*in vitro*). Chez l'homme, cet effet est régulièrement rapporté. Sa fréquence est de l'ordre de 0,5 % (25/4 062 patients traités par dérivés d'artémisinine sur une méta-analyse des essais publiés et non publiés) [58]. Le taux de réticulocytes (marqueur d'érythroïèse) et d'érythrocytes se normalise rapidement à l'arrêt du médicament. Sa chute reste modérée et transitoire.

Depuis la disponibilité du médicament en Europe, un travail récent a révélé l'apparition retardée d'épisodes d'anémie hémolytique survenant entre le 14^e et le 30^e jour après le début du traitement par artésunate IV. La physiopathologie de ces épisodes demeure obscure, l'hypothèse d'une toxicité liée à la dose cumulée est avancée (68) mais non retrouvée dans une autre série de cas. Les différents travaux publiés souffrent du manque de systématisation de la caractérisation de ces épisodes d'anémie hémolytique tardive (recherche d'hémoglobinopathie, enzymopathie, recherche d'anémie hémolytique immunologique...). En effet, au cours du paludisme, les causes d'hémolyse sont nombreuses indépendamment du traitement reçu [69-71]. Dans les deux articles citant ces cas d'hémolyse tardive, tous les patients ont guéri.

4.5 - Conclusion

Le profil de tolérance est globalement bon chez l'homme. Les toxicités *in vitro*, animales et humaines, sont connues pour la plupart d'entre elles. Seule la survenue d'anémie hémolytique tardive reste un sujet de doute et de surveillance. Bien que de physiopathologie pour le moment inconnue, celle-ci ne doit pas faire retarder la transition thérapeutique dans le traitement du paludisme grave d'importation ; la balance bénéfico-risque reste largement en faveur de l'artésunate par rapport à la quinine.

5 - Phénomènes de résistance aux dérivés de l'artémisinine, impact sur les recommandations

5.1 - La résistance parasitaire aux dérivés de l'artémisinine (clairance retardée)

5.1.1 - Nature du phénomène

Au milieu de la décennie 2000, il a été constaté au Cambodge, chez les patients traités par dérivés de l'artémisinine, un phénomène de clairance parasitaire ralentie (84 heures contre 48) parfois associé à des recrudescences tardives (au-delà de 7 jours) [72]. Le lien entre clairance lente et recrudescence a ensuite été confirmé, ainsi que la responsabilité au moins partielle d'un trait parasitaire transmissible [73,74]. L'ensemble de ces éléments a amené l'OMS à reconnaître un authentique phénomène de résistance de *P. falciparum* aux dérivés de l'artémisinine.

5.1.2 - Etendue géographique du phénomène

Ce phénomène de clairance lente a été noté initialement en 2006 au Cambodge. L'analyse de bases de données a retrouvé dès 2000 ou 2001 en Thaïlande [75], des cas de persistance de parasites trois jours après le début du traitement, vraisemblablement liée au même phénomène. La proportion de clones parasitaires associés à une clairance lente a augmenté pendant toute la décennie 2000 et ils sont désormais majoritaires à l'Ouest du Cambodge et de la Thaïlande [75]. Des études cliniques spécifiques (« Tracking results

continuously », « TRaC »), au cours desquelles la vitesse de clairance est déterminée très précisément par prélèvements toutes les six heures au cours d'une monothérapie initiale par dérivés de l'artémisinine, ont établi une première cartographie du phénomène (Fig. 5). Les dernières observations publiées [75] et non publiées montrent que la résistance de *P. falciparum* aux dérivés de l'artémisinine concerne donc essentiellement l'Ouest du Cambodge et la Thaïlande, le Sud du Vietnam et du Myanmar étant également déjà très probablement atteints 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 [75].

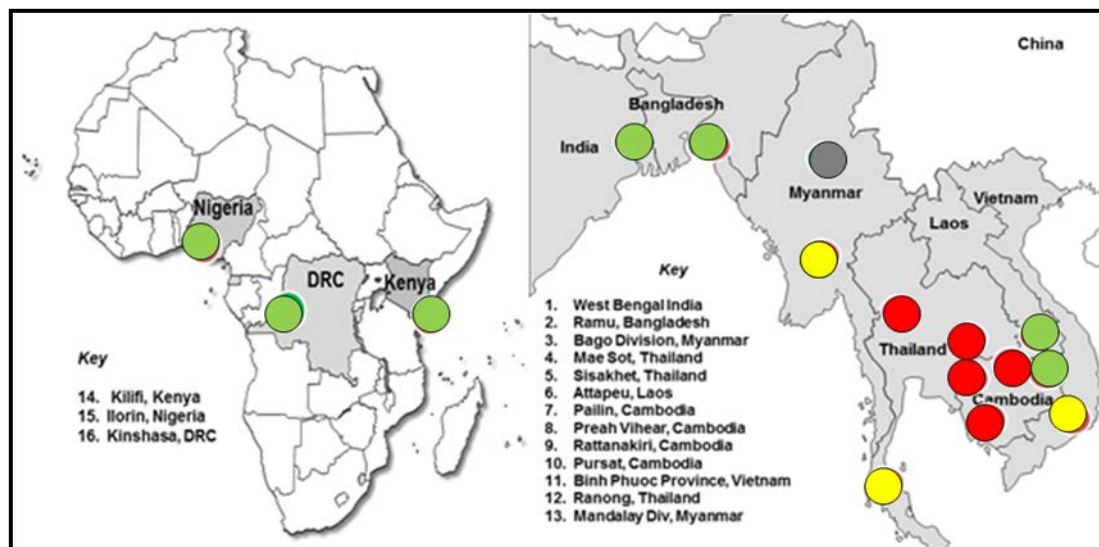


Fig. 5 - Résultats simplifiés des études « TRaC » réalisées ou en cours (d'après communication Ashley et al. 12 décembre ASTMH 2012). [Point vert : clairance lente absente ou rare, rouge : clairance lente fréquente, jaune : clairance lente intermédiaire, gris : collection de données en cours].

5.1.3. 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 [72]. 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 [72]. 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. Un lien entre clairance lente et maturation parasitaire *in vitro* après exposition courte des formes parasitaires jeunes à la dihydroartémisinine a été récemment établi [76] mais l'exploration en est techniquement difficile [77,78]. Au cours des deux dernières années, plusieurs zones génomiques, sur les chromosomes 13, 14 et 10 du parasite ont été associées au phénomène [74]. Quatre gènes candidats sont fortement liés au phénotype, au moins une dizaine d'autres pourraient aussi

être impliqués (Plowe *et al.* Communication ASTMH 2012). 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, 5 à 10 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.

5.2 - 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 intraveineux 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.

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

6.1 - Chez l'adulte

L'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*). C'était la première grande étude randomisée comparant l'artésunate IV à la quinine IV [4]. Au total, 1461 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 ; $p = 0,009$). Le nombre de patients à traiter pour sauver une vie s'échelonnait de 11 dans les unités d'Indonésie à 20 dans les centres du Bangladesh. Dans ce même article, les auteurs proposaient une méta-analyse associant leur effectif à ceux de quatre petites études antérieures (1798 patients au total) qui confirmait la supériorité de l'AS IV dans le traitement du paludisme grave, essentiellement chez l'adulte. 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 [78].

En 2012, une revue actualisée de la Cochrane Collaboration colligeant 1664 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 ; $p < 0,00001$) [79]. Les séquelles neurologiques à la sortie de l'hôpital n'étaient pas différentes entre les deux groupes : 2/626 dans le groupe Q et 6/633 dans le groupe AS (une seule étude) [4]. 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 [80].

6.2 - Chez l'enfant

Plusieurs études ont comparé l'artésunate injectable à la quinine chez l'enfant vivant en zone d'endémie et atteint d'un paludisme grave à *P. falciparum* [4,81,82]. La plus importante est l'étude AQUAMAT, réalisée dans neuf pays africains auprès de 5 425 enfants âgés de moins de 15 ans [82]. Une récente revue Cochrane détaille ces études et leurs principaux résultats [79]. Dans la méta-analyse restreinte à la population < 15 ans, le poids de l'étude AQUAMAT est majeur. Il faut noter que dans cette étude, l'âge minimum des enfants ayant reçu de l'artésunate est de 1,6 an. Il n'est pas possible de préciser combien de nourrissons âgés de moins de 2 ans ont reçu de l'artésunate, toutes études confondues.

Le Tableau 3 résume les principales caractéristiques de ces études.

6.2.1 - Effet sur la mortalité [80]

Pour une mortalité pédiatrique globale de 9,6 % toutes études confondues, l'artésunate améliore significativement la survie des enfants : la mortalité est de 8,3 % dans le groupe artésunate contre 10,9 % dans le groupe quinine. Le ratio de risque en faveur de l'artésunate est de 0,76 (IC95 % : 0,65 -0,9 ; $p = 0,00092$). Cependant, la réduction absolue de mortalité est plus faible chez l'enfant âgé de moins de 15 ans que chez l'adulte : 26 (11-38) (enfants) contre 94 (60-120) (adultes) morts en moins pour 1 000 patients traités. A noter également que les cas pédiatriques décrits dans les études sont majoritairement africains, alors que les cas adultes sont tous asiatiques.

La réduction de mortalité chez les enfants traités par artésunate est significative pour les décès survenus au-delà de 24 heures après l'admission (RR = 0,63 [0,47-0,87], $p = 0,004$) mais pas pour ceux survenus dans les 24 premières heures (RR = 0,84 [0,67-1,04], $p = 0,109$) [83].

A noter également, que dans l'étude AQUAMAT [82], la mortalité est très importante chez les enfants connus comme infectés par le VIH (35 décès / 125 enfants, soit 28 %), sans différence entre les deux groupes de traitement (AS 31 % versus quinine 25 %, OR = 0,74 [0,33-1,62], $p = 0,45$).

6.2.2 - Effet sur les séquelles neurologiques

Trois études rapportent la présence de séquelles neurologiques à la sortie de l'hospitalisation [4,81,82] mais seule l'étude AQUAMAT [82] les évalue plus tardivement, à J28, ce qui reste encore très précoce.

A la sortie de l'hospitalisation, des séquelles neurologiques sont rapportées chez 3,9 % des enfants traités par artésunate et chez 2,8 % de ceux traités par quinine, avec un ratio de risque en défaveur de l'artésunate, mais proche de 1 (1,36 [1,01-1,83], $p = 0,04$).

Dans l'étude AQUAMAT [82], 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 artésunate et quinine n'est pas significative (RR = 1,23 [0,74-2,03], $p = 0,42$). Parmi les 61 enfants avec séquelles à J28, 18 (29,5 %) ont des séquelles considérées comme légères ou modérées et 43 (70,5 %, 23 enfants traités par artésunate et 20 par quinine) ont des séquelles sévères, dont on peut penser qu'elles seront durables (30 enfants avec troubles moteurs sévères, 14 avec cécité corticale, 9 avec troubles de la parole ou de l'audition).

L'effet de l'artésunate sur les séquelles neurologiques ne peut donc pas être évalué avec précision, du fait d'un manque de suivi à long terme des enfants traités et du petit nombre d'études disponibles. La qualité de l'évidence sur ce point est d'ailleurs considérée comme « modérée » par la revue Cochrane [79]. On peut penser qu'une partie des enfants les plus graves au plan neurologique, qui ont survécu sous artésunate alors qu'ils seraient peut être décédés sous quinine, sont susceptibles d'avoir des séquelles neurologiques, ce qui serait

une des hypothèses pour expliquer ce taux de séquelles un peu plus élevé dans le groupe artésunate.

6.2.3 - Effets sur le risque d'hypoglycémie [80]

La survenue d'une hypoglycémie sous traitement par quinine injectable est un événement bien connu. Sans surprise, la méta-analyse des paludismes graves de l'enfant < 15 ans retrouve un risque d'hypoglycémie moindre avec l'artésunate (1,9 %) qu'avec la quinine (3 %), (RR = 0,62 [0,45-0,87], $p = 0,005$). La différence retrouvée est cependant moindre chez l'enfant que chez l'adulte (1,7 % et 4,7 %, RR = 0,36 [0,19-0,68]).

6.2.4 - Autres

L'étude AQUAMAT [82] a permis de préciser les paramètres suivants, significativement en faveur de l'artésunate :

- développement d'un coma après admission : AS : 3,5 %, Q : 5,1 %, OR : 0,69 [0,49-0,95], $p = 0,02$;
- détérioration de l'échelle de coma : AS : 6,1 %, Q : 7,7 %, OR : 0,78 [0,64-0,97], $p = 0,02$;
- convulsion se produisant après admission, ou persistant plus de 6 heures après admission : AS : 8,3 %, Q : 10,1 %, OR : 0,801 [0,66-0,97], $p = 0,02$.

Les temps médians pour localiser la douleur et pour parler étaient discrètement mais significativement plus longs chez les enfants traités par artésunate. La différence, de quelques heures seulement, est difficile à interpréter.

En revanche, il n'y avait pas de différence significative dans la survenue d'une anémie < 50 g/l (AS : 4,6 %, Q : 5,7 %, OR : 0,81 [0,59-1,11], $p = 0,18$) ou d'une fièvre bilieuse hémoglobinurique après admission (AS : 1,2 %, Q : 0,7 %, OR : 1,69 [0,94-3,05], $p = 0,08$), ni en termes de durée d'hospitalisation, de durée de reprise d'une alimentation, ou de durée de reprise d'une station assise sans aide.

7 - Expérience de l'artésunate en zones non endémiques

Les données concernant les paludismes graves d'importation traités par artésunate IV sont encore limitées et constituées de séries de faibles effectifs (310 patients/8 séries) (Tableau 4) [68,71,83-89] ou de cas cliniques (8 patients/6 articles) [30,90-94].

Parmi les huit séries, cinq sont d'origine européenne et les patients sont traités de manière compassionnelle [95] ou sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU, France) par de l'artésunate fabriqué par le Laboratoire Guilin Pharmaceuticals. Trois séries rapportent l'expérience des Etats-Unis où les patients sont traités par de l'artésunate fabriqué aux Etats-Unis selon les bonnes pratiques de fabrications américaines. Globalement, la mortalité est de 4,8 % chez ces 310 patients traités par artésunate 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'artésunate IV), où la mortalité est de 10,5 % (2000-2006) (11) et de 5,2 % (2007-2010) (Bruneel F, communication ICAAC 2012) respectivement.

En 2011, c'est une publication allemande rapportant la tolérance et l'efficacité du traitement chez 25 patients atteints de paludisme grave d'importation en Europe du Nord qui décrit la survenue d'hémolyse dans les suites du traitement par artésunate [68]. Ces épisodes (n=6) ont été diagnostiqués pour trois d'entre eux plus de deux semaines après la première dose d'artésunate. Pour les trois autres cas, l'hémolyse s'est produite dans les suites immédiates du traitement (hémolyse persistante) et s'est poursuivie jusqu'à quatre semaines après le traitement. La survenue de ces épisodes hémolytiques semble corrélée à la durée et à la

dose d'artésunate utilisée. Cette hémolyse a disparu spontanément en trois à six semaines mais a parfois nécessité des transfusions sanguines du fait de la profondeur de l'anémie (de l'ordre de 5 g/dl). Une autre publication (55 patients traités) a confirmé la survenue de ces épisodes hémolytiques (7 patients) [71]. Néanmoins, tous les patients décrits ont guéri. Par ailleurs, il est possible de comparer ces épisodes d'anémie (rapportés en première analyse à l'artésunate), aux épisodes d'anémie décrits dans les deux études françaises (traitement par quinine) où les patients ont nécessité au moins une transfusion sanguine respectivement dans 28,5 % et 25,2 % des cas [11 ; Bruneel F, communication ICAAC 2012]. 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 artésunate. En première analyse, parmi les cas décrits, il y a des cas qui ne semblent pas particulièrement en rapport avec l'artésunate mais une partie des épisodes d'anémie semblent effectivement inhabituels (retardés et de type hémolytique) et donc potentiellement imputables au traitement par artésunate. Une surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine est donc indispensable durant le premier mois suivant le traitement d'un paludisme grave par artésunate IV.

Enfin, ces données ont été analysées dans un article américain récent du *Morbidity and Mortality Weekly Report* [95], sous la forme d'une revue de l'ensemble des cas publiés d'anémie hémolytique différée après traitement par artésunate des paludismes graves. Dix neuf cas 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). Les conclusions de cet article sont claires : « *les preuves ne sont pas actuellement suffisantes pour attribuer ces quelques évènements hémolytiques directement au traitement par artésunate lui-même, et ces évènements 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 quatre semaines après le traitement, avec dosage hebdomadaire de l'hémoglobine.

Tableau 3 - Etudes évaluant l'artésunate contre la quinine dans le traitement du paludisme grave de l'enfant

Etudes	Périodes	Nombre enfants Localisation	Protocole injectable artésunate / quinine	Relais oral
Cao <i>et al.</i> 1997 [80]	1992-1995	72 enfants < 15 ans Vietnam	AS: 3 mg/kg IM, puis 2 mg/kg IM 12-24-48-72h Q: 20 mg/kg IV, puis 10 mg/kg/8 h IV pdt 7j	MQ: 15 mg/kg à 96 h SP: à J7
Dondorp <i>et al.</i> 2005 [4]	2003-2005	202 enfants 2-15 ans (+ adultes) Bangladesh, Myanmar, Inde, Indonésie	AS: 2,4 mg/kg IV 0-12-24h, puis toutes 24 h IV Q: 20 mg/kg IV, puis 10 mg/kg/8 h IV	AS: 2mg/kg/j dès que possible, pour traitement total de 7j + Doxy pdt 7j (si > 8 ans) Q : 10 mg/kg/8 h dès que possible, pour traitement total de 7j + Doxy pdt 7j (si > 8 ans)
Dondorp <i>et al.</i> 2010 [82]	2005-2010	5425 enfants < 15 ans Mozambique, Gambie, Ghana, Kenya, Tanzanie, Nigéria, Ouganda, Rwanda, RDC	AS: 2,4 mg/kg IV ou IM 0-12-24h, puis toutes 24 h IV ou IM Q: 20 mg/kg IV ou IM, puis 10 mg/kg/8 h IV ou IM <i>AS et Q donnés au moins 24h</i>	AL pdt 3 jours dès que voie orale possible AL pdt 3 jours dès que voie orale possible <i>Traitement donné après >24 h traitement injectable</i>
Eltahir <i>et al.</i> 2010 [81]	2009	66 enfants Soudan	AS: 2,4 mg/kg IV 0-12-24h, puis toutes 24 h IV Q: 20 mg/kg IV, puis 10 mg/kg/8 h IV	AS + SP (doses et durée non précisées) Q (doses et durée non précisées)

As : artésunate ; Q : quinine ; MQ : méfloquine ; SP : sulfadoxine-pyriméthamine ;
AL : artémether-luméfántrine ; doxy : doxycycline

Tableau 4 - Artésunate IV au cours du paludisme grave d'importation à *P. falciparum* et comparaison

	Année de publication	Pts traités	Pts décédés	Anémie différée	Remarques
Norvège [843]	2008	9	0	ND	Artésunate + doxycycline (7 patients)
Italie [84]	2010	8	1	ND	Artésunate + quinine
USA [85]	2010	24	1	ND	Artésunate GMP*
USA [86]	2011	37	1	ND	Artésunate GMP*
Europe [68]	2011	25	0	6 (24 %)	Incluant probablement les 9 cas norvégiens [84] (?)
France [87]	2013	113	6	15 (13 %)	
Belgique/Hollande [71]	2012	55	2	7 (13 %)	
USA [88]	2012	39	4	0	Artésunate GMP*
Total	8 séries	310	15 (Mortalité=4,8 %)	Imputabilité incertaine	

* *GMP* : good manufacturing practices

8 - Expérience de l'artésunate IV en France

Depuis fin mai 2011, la spécialité Malacef® (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable, est mise à disposition en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative pour le traitement des paludismes graves à *Plasmodium 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 pharmaco-vigilance (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 [87].

Au 30 novembre 2012, 113 patients ont reçu de l'artésunate pour un paludisme grave. Les patients ont contracté leur paludisme dans quatre pays principaux, représentant 53 % des lieux de contamination : le Mali, le Cameroun, la Côte d'Ivoire et le Sénégal. A noter l'absence de patients en provenance des Comores. L'âge moyen des patients est de 41,4 ans avec des âges extrêmes compris entre 2 et 82 ans. Les hommes sont majoritaires (58 %). La parasitémie médiane est de 6,6 % avec un intervalle interquartile de [2 %- 10 %] : 25 % des patients présentaient une parasitémie supérieure à 10 % au moment du diagnostic.

8.1 - Efficacité

Le délai médian de traitement par Malacef® était d'environ 4 jours (intervalle interquartile de [3 j-5 j]) après le début des symptômes.

Sur les 113 patients traités, 66 ont reçu le Malacef® comme seul traitement antipaludique. Chez ces 66 patients traités par Malacef® seul pour lesquels l'information a pu être récupérée, la clairance parasitaire, mesurée à la fin du traitement par artésunate, a été complète chez 41 patients en moins de 72 h (négativation du frottis mince) avec un intervalle interquartile de [24 h-96 h]. Les autres patients ont tous reçu d'autres médicaments antipaludiques avant le Malacef®, ce qui ne permet pas une évaluation fiable de son efficacité.

Au total, à la fin du traitement par artésunate, le frottis était négatif pour 69 patients, positif pour 13 patients dont 11 avec parasitémie < 0,001 %. L'information était non renseignée pour 31 patients.

Sur 113 paludismes graves à *P. falciparum* traités, l'évolution clinique de la maladie a été favorable chez 107 patients.

Six patients sont décédés dans un tableau de défaillance multiviscérale. L'artésunate a été à chaque fois introduit tardivement et en deuxième ligne thérapeutique après la quinine dans 2 cas.

Une patiente a présenté des séquelles fonctionnelles graves liées à son paludisme (CIVD majeure avec amputation des doigts et des jambes, état pauci-relationnel).

Le taux de létalité sur le groupe de patients relevant de la définition (paludisme grave à *P. falciparum* traité par artésunate) s'élève à 5,3 % (6/113).

Sur la base de ces données, l'efficacité du Malacef® reste conforme aux données publiées.

8.2 - Tolérance

8.2.1 - 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). Dans un cas, une corticothérapie générale a été prescrite et dans 9 cas une transfusion (soit 8 % de patients transfusés). L'évolution a, d'après les informations recueillies et disponibles, été

favorable dans tous les cas. Il n'a pas toujours été possible de préciser le type d'anémie mis en évidence.

En dehors d'un cas particulier de saignement dans les suites d'une fausse couche spontanée, l'anémie semble être de différents types, faisant suspecter l'intervention de plusieurs mécanismes, possiblement intriqués :

- Il existe des cas d'anémie hémolytique, régénérative ou pas (n=15), différée et/ou persistante dans les suites de l'accès et après la fin du traitement par artésunate, parfois longtemps après (J28).
- Il existe des cas d'anémie non régénérative, d'allure multifactorielle (carentielle, drépanocytose hétérozygote, insuffisance rénale), ou des anémies aiguës d'allure palustre, c'est-à-dire présentes dès l'initiation du traitement ou survenant très rapidement en début de prise en charge ou non précisée (n=9).
- Enfin, 2 cas d'anémie en contexte d'auto-immunité ont été mis en évidence. L'une est survenue après un intervalle libre de 5 jours, avec un test de Coombs positif en IgM de type complément, pouvant correspondre à des agglutinines froides. L'autre cas a mis en évidence des IgG isolées de peu de spécificité ; la responsabilité de cet auto-anticorps dans l'épisode d'anémie est douteuse et pourrait être en rapport avec l'activation polyclonale B lors de l'accès palustre.

Parmi les 10 cas d'anémie les plus profondes, 6 semblent liés directement au paludisme et/ou à l'auto-immunité satellite classiquement décrite, 4 semblent d'étiologie moins claire et possiblement liée à l'artésunate (hémolyse tardive persistante et/ou différée). Toutes les hémolyses tardives persistantes et/ou différées, possiblement en rapport avec l'artésunate, ne sont pas forcément profondes : 11 des 15 patients dans ce cas ont gardé une hémoglobine supérieure à 7 g/dl, dont 8 avec une hémoglobine supérieure à 9,4 g/dl. Les anémies profondes (n=10) n'ont pas forcément été transfusées : le taux de transfusion dans ce sous-groupe est de 50 %. Tous les patients ont guéri.

Il faut rappeler que la nécessité de transfusion au cours du paludisme grave n'est pas exceptionnelle puisque sur une série française récemment publiée de 400 patients atteints de paludisme grave, tous traités par quinine, 114 patients ont été transfusés (28,5 %) [11]. La chronologie et l'existence de cas d'anémie hémolytique différée [68] incitent à attribuer cet effet indésirable au moins en partie au Malacef[®]. Le mécanisme de ce possible effet indésirable est actuellement inconnu. La négativation du frottis mince en moins de 48 heures n'est pas en faveur de la responsabilité d'une persistance parasitaire dans la survenue de l'anémie. La réticulocytopénie est un événement indésirable connu de l'artésunate (RCP Guilin Pharmaceutical[®]) mais sa fréquence n'a pas été précisée par le fabricant. Elle est par ailleurs classique au début de l'accès palustre où la régénération ne surviendra qu'après clairance parasitaire totale [97], si le taux d'hémoglobine atteint nécessite une réparation d'origine centrale [98]. Elle n'explique pas une hémolyse persistant parfois plusieurs semaines après le traitement (> 4 semaines) et sa survenue retardée (à partir de la deuxième semaine). Chez les patients dont le taux d'hémoglobine a baissé de plus de 40 % en moins d'une semaine, il est probable que le mécanisme dominant soit une perte de globules rouges non parasités dont le mécanisme reste à préciser.

8.2.2 - Autres événements indésirables

Une patiente a eu des séquelles graves : amputations multiples et altération profonde des fonctions supérieures (état pauci-relationnel), qui sont plus probablement liées à la gravité du paludisme (traité avec un retard de 18 heures) qu'à l'administration de Malacef[®].

Une patiente a présenté des troubles visuels (rétinopathie hypertensive) partiellement réversibles. D'après l'analyse spécialisée, la responsabilité du Malacef[®] semble peu probable. Celle-ci ne peut toutefois être exclue. Au moment de la dernière évaluation disponible, les troubles oculaires étaient en voie d'amélioration. La responsabilité de la quinine est en revanche possible. Cet effet n'a pas engagé le pronostic vital ni entraîné d'hospitalisation prolongée.

Trois cas d'hépatite cytolitique (> 5 N) ont été notés. C'est un effet secondaire potentiel de l'artésunate (RCP Guilin Pharmaceutical®) en sachant que dans 2 cas d'autres cofacteurs médicamenteux hépatotoxiques étaient présents. L'évolution a été favorable dans tous les cas. Cet effet n'a pas engagé le pronostic vital ni entraîné d'hospitalisation prolongée.

Un cas d'éruption cutanée (urticaire ?) a été notifié, spontanément résolutif en quelques jours.

Deux cas de retentissement cardiaque ont été rapportés. Une patiente a présenté une bradycardie transitoire entre la 2^e et 3^e injection, sans autre manifestation, régressant spontanément. Un autre patient a présenté un allongement du QTc après la fin du traitement par artésunate, lors du relais par artéméter-luméfantrine. Le traitement a été changé, les suites ont été simples.

Un cas d'hyperkaliémie isolée transitoire asymptomatique, sans insuffisance rénale a été mis en évidence.

Un cas d'ataxie cérébelleuse a été rapporté, plus probablement liée au paludisme (*post-malarial neurological syndrome*) qu'à l'artésunate.

8.2.3 - Terrains particuliers

L'artésunate 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 ;
- l'artésunate a été utilisé 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 2 femmes en cours de grossesse (2^e et 3^e trimestres), avec une bonne tolérance ;
 - au moment de l'accouchement, bien toléré.

8.3 - Conclusion

Sur la période considérée, le rapport bénéfice/risque du Malacef® dans le traitement des paludismes graves à *P. falciparum* est conforme aux données publiées et conforte le choix d'une transition thérapeutique en sa faveur. Une simplification d'obtention du médicament doit être discutée afin d'accélérer une transition thérapeutique bénéfique pour les patients.

Il est par ailleurs rappelé la nécessité absolue d'entreprendre un traitement de relais après l'utilisation de l'artésunate en cas de paludisme traité par artésunate pendant moins de 7 jours (9 doses). En effet, le risque de recrudescence tardive en cas de traitement incomplet est alors important.

9 - Recommandations

9.1 - Positionnement

9.1.1 - 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 relai 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.

➤ **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), du Centre national de référence (CNR) du paludisme de la Pitié-Salpêtrière (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 figurant en Annexe 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 [artémetherluméfantrine (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 intra-veineuse immédiatement après reconstitution (cf. Encadré 2 en Annexe) 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 Annexe).

9.1.2 - Chez l'enfant

➤ **Traitement du paludisme grave à *P. falciparum* de l'enfant ≥ 18 mois**

L'artésunate IV doit être maintenant le traitement de première intention du paludisme grave de l'enfant âgé de 18 mois à 15 ans, défini selon les critères OMS 2000.

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

➤ **Traitement du paludisme grave à *P. falciparum* du nourrisson < 18 mois et du paludisme congénital**

Il n'existe pas de données parfaitement établies chez le nourrisson âgé de moins de 2 ans, bien que quelques enfants très jeunes aient pu être traités sans difficulté. L'OMS ne fait cependant pas de différence d'âge dans ses recommandations 2012 en faveur de l'artésunate [2]. Le groupe de travail considère que la quinine ou l'artésunate peuvent indifféremment être utilisés dans le traitement du paludisme grave avant 18 mois.

Cette position pourra être modifiée selon les données des futures études.

9.1.3 - 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**

Le paludisme durant la grossesse est source d'avortement spontané, de mort in utero, de prématurité, d'hypotrophie fœtale. La mère peut présenter un paludisme grave. Le parasite transmis verticalement à l'enfant peut causer un paludisme congénital.

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'AS est validée au cours des 2^e et 3^e trimestres [2]. Elle se discute au cas par cas au cours du premier trimestre (artésunate ou quinine), particulièrement dans les formes les plus graves. Si l'artésunate est utilisé chez les femmes enceintes au premier 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 [49] et il ne semble pas nécessaire d'adapter les doses en cas d'insuffisance rénale ou hépatique [30].

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

On ne sait pas si la clairance lente est associée ou non à une perte d'effet de l'artésunate sur l'inhibition de la cytoadhérence des formes circulantes. Or, c'est cette inhibition rapide qui explique probablement la supériorité de l'artésunate sur la quinine [33]. Dans le doute et compte tenu de la bonne tolérance générale de l'artésunate, une bithérapie initiale semble justifiée.

La recommandation actuelle est donc 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).

9.2 - 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 [1,87]. 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 ;
- Electrophorèse 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 difficile 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 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 AS et de déclarer aux centres régionaux de pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté.

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

- Fax ANSM : 01.55.87.36.12
- Fax CNR Paludisme : 01.42.16.13.28

REFERENCES

- [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>.
- [2] World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria - 2nd edition - 2010.
- [3] World Health Organization. Severe *falciparum* malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94 (Suppl. 1): 1-90.
- [4] 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.
- [5] Antinori S, Milazzo L, Ridolfo AL, et al. Severe *Plasmodium vivax* malaria: fact or fiction? Clin Infect Dis 2012; 55: 1581-83.
- [6] Lacerda MV, Fragoso SC, Alecrim MG, et al. Postmortem characterization of patients with clinical diagnosis of *Plasmodium vivax* malaria: to what extent does this parasite kill? Clin Infect Dis 2012; 55: e67-74.
- [7] Antinori S, Galimberti L, Milazzo L, Corbellino M. *Plasmodium knowlesi* : the emerging zoonotic malaria parasite. Acta Trop 2013; 125(2): 191-201.
doi: 10.1016/j.actatropica.2012.10.008. Epub 2012 Oct 23
- [8] Thellier M, Kendjo E, Houzé S, et al. Epidémiologie du paludisme dans le monde : un véritable espoir de contrôle de la maladie, mais de nouvelles inquiétudes. La Lettre de l'Infectiologue 2012; XXVII(6): 216-21.
- [9] Hanson J, Lee SJ, Mohanty S, et al. A simple score to predict the outcome of severe malaria in adults. Clin Infect Dis 2010; 50: 679-85.
- [10] Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, et al. The clinical spectrum of severe imported malaria in the intensive care unit. Am J Resp Crit Care Med 2003; 167: 684-89.
- [11] 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.
- [12] Crawley J, Chu C, Mtove G, Nosten F. Malaria in children. Lancet 2010; 375: 1468-81.
- [13] Seringe E, Thellier M, Fontanet A, et al. Severe imported *Plasmodium falciparum* malaria, France, 1996-2003. Emerg Infect Dis 2011; 17: 807-13.
- [14] Camara B, Diagne-Gueye NR, Faye PM, et al. Critères de gravité et facteurs pronostiques du paludisme chez l'enfant à Dakar. Med Mal Infect 2011 ; 41: 63-7.
- [15] Stager K, Legros F, Krause G, et al. Imported malaria in children in industrialized countries, 1992-2002. Emerg Infect Dis 2009; 15: 185-91.
- [16] Gobbi F, Audagnotto S, Trentini L, et al. Blackwater fever in children, Burundi. Emerg Infect Dis 2005; 11: 1118-20.
- [17] Gérardin P, Rogier C, Ka AS, et al. Prognostic value of thrombocytopenia in African children with *falciparum* malaria. Am J Trop Med Hyg 2002; 66(6): 686-91.
- [18] Tripathy R, Parida S, Das L, et al. Clinical manifestations and predictors of severe malaria in Indian children. Pediatrics 2007; 120: e454-e460.
- [19] Mornand P. Paludisme grave d'importation chez l'enfant en France. Etude nationale rétrospective de 1996 à 2005. Thèse Médecine, Université Pierre et Marie Curie (Paris 6), 2008.
- [20] Dubos F, Dauriac A, El Mansouf L, et al. Imported malaria in children: incidence and risk factors for severity. Diag Microbiol Infect Dis 2010; 66: 169-74.
- [21] Manning L, Laman M, Law I, et al. Features and prognosis of severe malaria caused by *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* and mixed *Plasmodium* species in Papua New Guinean children. PLoS One 2011; 6: e29203.
- [22] Kaushik JS, Gomber S, Dewan P. Clinical and epidemiological profiles of severe malaria in children from Delhi, India. J Health Popul Nutr 2012; 30: 113-16.

- [23] Yadav D, Chandra J, Aneja S, *et al.* Changing profile of severe malaria in North Indian children. *Indian J Pediatr* 2012; 79: 483-87.
- [24] Shaikh S, Memon H, Iohano B, *et al.* Severe disease in children hospitalized with a diagnosis of *Plasmodium vivax* in south-eastern Pakistan. *Malar J* 2012; 1: 144.
- [25] Caetano Lança EF, Lopes Magalhaes BM, Vitor-Silva S, *et al.* Risk factors and characterization of *Plasmodium vivax*-associated admissions to pediatric intensive care units in the Brazilian Amazon. *PLoS One* 2012; 7: e35406.
- [26] Legros F, Gay F, Belkaid M, Danis M. Imported malaria in continental France in 1996. *Euro Surveill* 1998; 3(4): 37-8.
- [27] Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, *et al.*; for the French National Reference Centers for Imported and Autochthonous Malaria Epidemiology and Chemosensitivity Network. Risk factors for imported fatal *Plasmodium falciparum* malaria, France, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(6): 883-88.
- [28] Ardillon V, Eltges F, Chocho A, *et al.* Evolution de la situation épidémiologique du paludisme en Guyane de 2005 à 2011. *Bulletin de veille sanitaire, Cire Antilles Guyane* 2012 ; 1-2 :5-11.
- [29] Neil U. From branch to bedside: Youyou Tu is awarded the 2011 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award for discovering artemisinin as a treatment for malaria. *J Clin Invest* 2011; 12: 3768-73.
- [30] Rosenthal PJ. Artesunate for the treatment of severe *falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2008; 358: 1829-36.
- [31] Woodrow CJ, Haynes RK and Krishna S. Artemisinins. *Postgrad Med J* 2005; 81: 71-8.
- [32] White NJ. The assessment of antimalarial drug efficacy. *Trends Parasitol* 2002; 18: 458-64.
- [33] Udomsangpetch R, Pipitaporn B, Krishna S, *et al.* Antimalarial drugs reduce cytoadherence and rosetting *Plasmodium falciparum*. *J Infect Dis* 1996; 173: 691-98.
- [34] Buffet PA, Safeukui I, Deplaine G, *et al.* The pathogenesis of *Plasmodium falciparum* malaria in humans: insights from splenic physiology. *Blood* 2011; 117(2): 381-92.
- [35] Newton PN, Chotivanich K, Chierakul W, *et al.* A comparison of the in vivo kinetics of *Plasmodium falciparum* ring-infected erythrocyte surface antigen-positive and -negative erythrocytes. *Blood* 2001; 98: 450-57.
- [36] Angus BJ, Chotivanich K, Udomsangpetch R, White NJ. In vivo removal of malaria parasites from red blood cells without their destruction in acute *falciparum* malaria. *Blood* 1997; 90: 2037-40.
- [37] Thapa R, Patra V, Kundu R. *Plasmodium vivax* cerebral malaria. *Indian Pediatr* 2007; 44: 433-44.
- [38] Prashanth GP, Maralihalli MB, Bagalkot PS, Joshi SN. Intravenous artesunate for transfusion-transmitted *Plasmodium vivax* malaria in a preterm neonate. *Pediatrics* 2012; 130: e706-9.
- [39] Davis WA, Clarke PM, Siba PM, *et al.* Cost-effectiveness of artemisinin combination therapy for uncomplicated malaria in children: data from Papua new Guinea. *Bull WHO* 2011; 89: 211-20.
- [40] Poravuth Y, Socheat D, Rueangweerayut R, *et al.* Pyronaridine-artesunate versus chloroquine in patients with acute *Plasmodium vivax* malaria: a randomized, double-blind, non inferiority trial. *PLoS One* 2011; 6: e14501.
- [41] Douglas NM, Nosten F, Ashley EA, *et al.* *Plasmodium vivax* recurrence following *falciparum* and mixed species malaria: risk factors and effect of antimalarial kinetics. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 612-20.
- [42] Morris CA, Duparc S, Borghini-Fuhrer I, *et al.* Review of the clinical pharmacokinetics of artesunate and its active metabolite dihydroartemisinin following intravenous, intramuscular, oral or rectal administration. *Malar J* 2011; 10: 263.
- [43] Li XQ, Bjorkman A, Andersson TB, *et al.* Identification of human cytochrome P(450)s that metabolise anti-parasitic drugs and predictions of in vivo drug hepatic clearance from in vitro data. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 429-42.

- [44] Miller RS, Li Q, Cantilena LR, *et al.* Pharmacokinetic profiles of artesunate following multiple intravenous doses of 2, 4, and 8 mg/kg in healthy volunteers: Phase 1b study. *Malar J* 2012; 11: 255.
- [45] Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Mayito J, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous artesunate during severe malaria treatment in Ugandan adults. *Malar J* 2012; 11: 132.
- [46] Morris CA, Onyamboko MA, Capparelli E, *et al.* Population pharmacokinetics of artesunate and dihydroartemisinin in pregnant and non-pregnant women with malaria. *Malar J* 2011; 10: 114.
- [47] McGready R, Phyo AP, Rijken MJ, *et al.* Artesunate/dihydroartemisinin pharmacokinetics in acute *falciparum* malaria in pregnancy: absorption, bioavailability, disposition and disease effects. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 467-77.
- [48] Morris CA, Lopez-Lazaro L, Jung D, *et al.* Drug-drug interaction analysis of pyronaridine/artesunate and ritonavir in healthy volunteers. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 86: 489-95.
- [49] Hess KM, Goad JA, Arguin PM. Intravenous artesunate for the treatment of severe malaria. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1250-58.
- [50] Ribeiro IR, Olliaro P. Safety of artemisinin and its derivatives. A review of published and unpublished clinical trials. *Med Trop (Mars)* 1998; 58: 50-3.
- [51] Newton PN, Angus BJ, Chierakul W, *et al.* Randomized comparison of artesunate and quinine in the treatment of severe *falciparum* malaria. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 7-16.
- [52] Leonardi E, Gilvary G, White NJ, Nosten F. Severe allergic reactions to oral artesunate: a report of two cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95:182-83.
- [53] Brewer TG, Grate SJ, Peggins JO, *et al.* Fatal neurotoxicity of arteether and artemether. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51: 251-59.
- [54] Reinhart H, Hughson C, de Palacios PI. Comment on: Audiometric changes associated with the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria with co-artemether. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99: 315-16; author reply 316-17.
- [55] Group A-QM-aS. A meta-analysis using individual patient data of trials comparing artemether with quinine in the treatment of severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 637-50.
- [56] Kissinger E, Hien TT, Hung NT, *et al.* Clinical and neurophysiological study of the effects of multiple doses of artemisinin on brain-stem function in Vietnamese patients. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63: 48-55.
- [57] Miller LG, Panosian CB. Ataxia and slurred speech after artesunate treatment for *falciparum* malaria. *N Engl J Med* 1997; 336: 1328.
- [58] Efferth T, Kaina B. Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives. *Crit Rev Toxicol* 2010; 40: 405-21.
- [59] Maude RJ, Plewes K, Faiz MA, *et al.* Does artesunate prolong the electrocardiograph QT interval in patients with severe malaria? *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80: 126-32.
- [60] Clark RL, Lerman SA, Cox EM, *et al.* Developmental toxicity of artesunate in the rat: comparison to other artemisinins, comparison of embryotoxicity and kinetics by oral and intravenous routes, and relationship to maternal reticulocyte count. *Birth Defect Res (Part B)* 2008; 83: 397-406.
- [61] White TEK, Clark RL. Sensitive periods for developmental toxicity of orally administered artesunate in the rat. *Birth Defect Res (Part B)* 2008; 83: 407-17.
- [62] Clark RL, Arima A, Makori N, *et al.* Artesunate: developmental toxicity and toxicokinetics in monkeys. *Birth Defect Res (Part B)* 2008; 83: 418-34.
- [63] Clark RL. Effects of artemisinins on reticulocyte count and relationship to possible embryotoxicity in confirmed and unconfirmed malarial patients. *Birth Defect Res (Part A)* 2012; 94: 61-75.
- [64] McGready R, Cho T, Keo NK, *et al.* Artemisinin antimalarials in pregnancy: a prospective treatment study of 539 episodes of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 2009-16.

- [65] McGready R, Lee SJ, Wiladphaingern J, *et al.* Adverse effects of *falciparum* and *vivax* malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. *Lancet* 2012; 12(5): 388-96.
- [66] Tarning J, Rijken MJ, McGready R, *et al.* Population pharmacokinetics of dihydroartemisinin and piperaquine in pregnant and non pregnant women with uncomplicated malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(4): 1997-2007.
- [67] Price R, van Vugt M, Phaipun L, *et al.* Adverse effects in patients with acute *falciparum* malaria treated with artemisinin derivatives. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 547-55.
- [68] Zoller T, Junghanss T, Kapaun A, *et al.* Intravenous artesunate for severe malaria in travelers, Europe. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 771-77.
- [69] Camacho LH, Gordeuk VR, Wilairatana P, *et al.* The course of anaemia after the treatment of acute, *falciparum* malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1998; 92: 525-37.
- [70] Ritter K, Kuhlencord A, Thomssen R, Bommer W. Prolonged haemolytic anaemia in malaria and autoantibodies against triosephosphate isomerase. *Lancet* 1993; 342: 1333-34.
- [71] 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.
- [72] Dondorp AM, Nosten F, Yi P, *et al.* Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2009; 361(5): 455-67. Erratum in: *N Engl J Med* 2009; 361(17): 1714.
- [72] Anderson TJ, Nair S, Nkhoma S, *et al.* High heritability of malaria parasite clearance rate indicates a genetic basis for artemisinin resistance in western Cambodia. *J Infect Dis* 2010; 201(9): 1326-30.
- [73] Cheeseman IH, Miller BA, Nair S, *et al.* A major genome region underlying artemisinin resistance in malaria. *Science* 2012; 336(6077): 79-82.
- [74] Phyo AP, Nkhoma S, Stepniewska K, *et al.* Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study. *Lancet* 2012; 379(9830): 1960-66.
- [75] Witkowski B, Khim N, Chim P, *et al.* Reduced artemisinin susceptibility of *Plasmodium falciparum* ring stages in western Cambodia. *Antimicrob Agents Chemother* published ahead of print 3 december 2012, doi : 10.1128/AAC.01868-12.
- [76] Witkowski B, Lelievre J, Barragan MJ, *et al.* Increased tolerance to artemisinin in *Plasmodium falciparum* is mediated by a quiescence mechanism. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1872-77.
- [77] Teuscher F, Gatton ML, Chen N, Peters J, Kyle DE and Cheng Q. Artemisinin-induced dormancy in *Plasmodium falciparum*: duration, recovery rates, and implications in treatment failure. *J Infect Dis* 2010; 202: 1362-68.
- [78] World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva: WHO, 2006.
- [79] 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.
- [80] Cao XT, Bethell DB, Pham TP, *et al.* Comparison of artemisinin suppositories, intramuscular artesunate and intravenous quinine for the treatment of severe childhood malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91(3): 335-42.
- [81] Eltahir HG, Omer AA, Mohamed AA, Adam I. Comparison of artesunate and quinine in the treatment of Sudanese children with severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104(10): 684-86.
- [82] 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.
- [83] Morch K, Strand O, Dunlop O, *et al.* Severe malaria and artesunate treatment, Norway. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1816-18.

- [84] 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.
- [85] Centers for Disease Control and Prevention. Malaria surveillance-United States, 2008. *MMWR* 2010; 59 (No SS-7): 1-20.
- [86] Centers for Disease Control and Prevention. Malaria surveillance-United States, 2009. *MMWR* 2011; 60 (No-SS3): 1-20.
- [87] 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).
- [88] Centers for Disease Control and Prevention. Malaria surveillance-United States, 2010. *MMWR* 2012; 61 (No SS-2): 1-17.
- [89] Itoda I, Yasunami T, Kikuchi K, *et al.* Severe *falciparum* malaria with prolonged hemolytic anemia after successful treatment with intravenous artesunate. *Kasenshogaku Zasshi* 2002; 76: 600-3.
- [90] Pradines B, Bertaux L, Pomares C, *et al.* Reduced in vitro susceptibility to artemisinin derivatives associated with multi-resistance in a traveller returning from South-East Asia. *Malar J* 2011; 10: 268.
- [91] Callender DM, Hsue G. Artesunate: investigational drug for the treatment of severe falciparum malaria in Hawaii. *Hawaii Med J* 2011; 70: 77-9.
- [92] Dournon N, Buffet P, Caumes E, *et al.* Artesunate for severe acute *Plasmodium falciparum* infection in a patient with myasthenia gravis. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 87: 435-36.
- [93] Rolling T, Schmiedel S, Wichmann D, *et al.* Post-treatment haemolysis in severe imported malaria after intravenous artesunate: case report of three patients with hyperparasitemia. *Malar J* 2012; 11: 169.
- [94] Askling HH, Bruneel F, Burchard G, *et al.*; European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group on Clinical Parasitology. Management of malaria in Europe. *Malar J* 2012; 11: 228.
- [95] 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.
- [96] Lamikanra AA, Brown D, Potocnik A, *et al.* Malarial anemia: of mice and men. *Blood* 2007;110: 18-28
- [97] Douglas NM, Anstey NM, Buffet PA, *et al.* The anaemia of *Plasmodium vivax* malaria. *Malar J* 2012; 11: 135
- [98] Nosten F. Waking the sleeping beauty. *J Infect Dis* 2010; 202: 1300-301.

ANNEXE

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 intra-veineuse 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 (CO₂) 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

GLOSSAIRE

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AS	Artésunate
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CDC	<i>Centre for Disease control and prevention (Atlanta, USA)</i>
CH	Centre hospitalier
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CNR	Centre national de référence
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
DGS	Direction générale de la santé
DHA	Dihydroartémisinine
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control (Stockholm - Suède)</i>
EI	Événement indésirable
EIG	Événement indésirable grave
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Reports</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDR	Facteur de risque
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
InVS	Institut de veille sanitaire
OMS	Organisation mondiale de la santé
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
<i>P. knowlesi</i>	<i>Plasmodium knowlesi</i>
Q	Quinine
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RPC	Recommandations pour la pratique clinique
SEAQUAMAT	<i>South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial</i>
TRaC	<i>Tracking Results Continuously</i>

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	3
SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	6
2 - Introduction	7
2 - Définition du paludisme grave	8
2.1 - Définition du paludisme grave à <i>P. falciparum</i> chez l'adulte	8
2.1.1 - <i>Formes graves dues à d'autres espèces chez l'adulte</i>	9
2.1.2 - <i>Facteurs pronostiques chez l'adulte</i>	10
2.1.2.1 - <i>En zone d'endémie</i>	10
2.1.2.2 - <i>Concernant le paludisme d'importation</i>	10
2.2 - Définition du paludisme grave à <i>Plasmodium falciparum</i> de l'enfant	11
2.2.1 - <i>Neuropaludisme ou coma</i>	11
2.2.2 - <i>Syndrome de détresse respiratoire (et dyspnée d'acidose)</i>	11
2.2.3 - <i>Autres critères</i>	11
2.2.4 - <i>Cas particulier de l'hyper-parasitémie</i>	12
2.2.5 - <i>Facteurs prédictifs de forme grave</i>	13
2.2.6 - <i>Paludisme grave dû à d'autres espèces chez l'enfant</i>	13
3 - Epidémiologie du paludisme grave	13
3.1 - Epidémiologie des paludismes graves à <i>P. falciparum</i>	14
3.1.1 - <i>En métropole</i>	14
3.1.2 - <i>Paludisme à <i>P. falciparum</i> en Guyane et à Mayotte</i>	16
3.2 - Paludisme grave chez des patients infectés par des espèces autres que <i>P. falciparum</i>	17
4 - Artésunate (AS) : présentation générale	17
4.1 - Pharmacologie et mode d'action	17
4.2 - Pharmacocinétique de l'AS	18
4.3 - Variabilité des paramètres pharmacocinétiques en fonction des situations et des populations particulières	18
4.4 - Tolérance de l'artésunate: données de la littérature	19
4.5 - Conclusion	21
5 - Phénomènes de résistance aux dérivés de l'artémisinine, impact sur les recommandations	21
5.1 - La résistance parasitaire aux dérivés de l'artémisinine (clairance retardée)	20
5.1.1 - <i>Nature du phénomène</i>	21
5.1.2 - <i>Etendue géographique du phénomène</i>	21
5.1.3 - <i>Mécanismes supposés et marqueurs</i>	22
5.2 - Conclusion sur la résistance	23

6 - Etudes de l'efficacité de l'artésunate versus quinine en zones d'endémie	23
6.1 - Chez l'adulte	23
6.2 - Chez l'enfant	24
6.2.1 - Effet sur la mortalité	24
6.2.2 - Effet sur les séquelles neurologiques	24
6.2.3 - Effets sur le risque d'hypoglycémie	25
6.2.4 - Autres	25
7 - Expérience de l'artésunate en zones non endémiques	25
8 - Expérience de l'artésunate IV en France	29
8.1 - Efficacité	29
8.2 - Tolérance	29
8.2.1 - Anémie	29
8.2.2 - Autres événements indésirables	30
8.2.3 - Terrains particuliers	31
8.3 - Conclusion	31
9 - Recommandations	31
9.1- Positionnement	31
9.1.1 - Chez l'adulte	31
9.1.2 - Chez l'enfant	32
➤ <i>Traitement du paludisme grave à P. falciparum de l'enfant ≥ 18 mois</i>	32
➤ <i>Traitement du paludisme grave à P. falciparum du nourrisson < 18 mois et du paludisme congénital</i>	33
9.1.3 - Cas particuliers	33
➤ <i>Traitement des paludismes graves dus à d'autres espèces</i>	33
➤ <i>Traitement chez la femme enceinte</i>	33
➤ <i>Traitement chez l'insuffisant rénal et hépatique</i>	33
➤ <i>Traitement chez les patients ayant contracté l'infection en Thaïlande ou au Cambodge</i>	34
9.2 - Modalités du suivi	34
REFERENCES	36
ANNEXE	41
Encadré 1 - Tableau des doses par injection en fonction du poids	41
Encadré 2 - Mode de reconstitution et d'utilisation du Malacef®	41
Encadré 3 - Modalités pratiques de prescription et de délivrance du Malacef®	42
GLOSSAIRE	43
TABLE DES MATIERES	44

TABLEAUX & FIGURES

Tableau 1 - Paludisme grave d'importation de l'adulte : définition en France métropolitaine selon les RPC 2007	9
Tableau 2 - Critères de gravité chez l'enfant, adapté d'après les critères de définition de l'Organisation mondiale de la santé	12
Tableau 3 - Etudes évaluant l'artésunate contre la quinine dans le traitement du paludisme grave de l'enfant	27
Tableau 4 - Artésunate IV au cours du paludisme grave d'importation à <i>P. falciparum</i> et comparaison	28
Fig. 1 - Evolution de l'incidence et de la proportion des cas de paludisme grave en France métropolitaine de 2000 à 2011. Données issues du rapport 2011 du Centre national de référence du paludisme	15
Fig. 2 - Nombre total de cas de 2000 à 2009, proportion des formes graves et létalité pour chaque classe d'âge	15
Fig. 3 - Origine géographique des 96 premiers patients traités en France par artésunate intraveineux (2011-2012)	16
Fig. 4 - Evolution de la proportion de patients d'origine européenne et africaine au sein de la cohorte de patients atteints de paludisme (simple ou grave) en France	16
Fig. 5 - Résultats simplifiés des études « TRAC » réalisées ou en cours	22