

# Actualités thérapeutiques du paludisme en France

S. Jauréguiberry

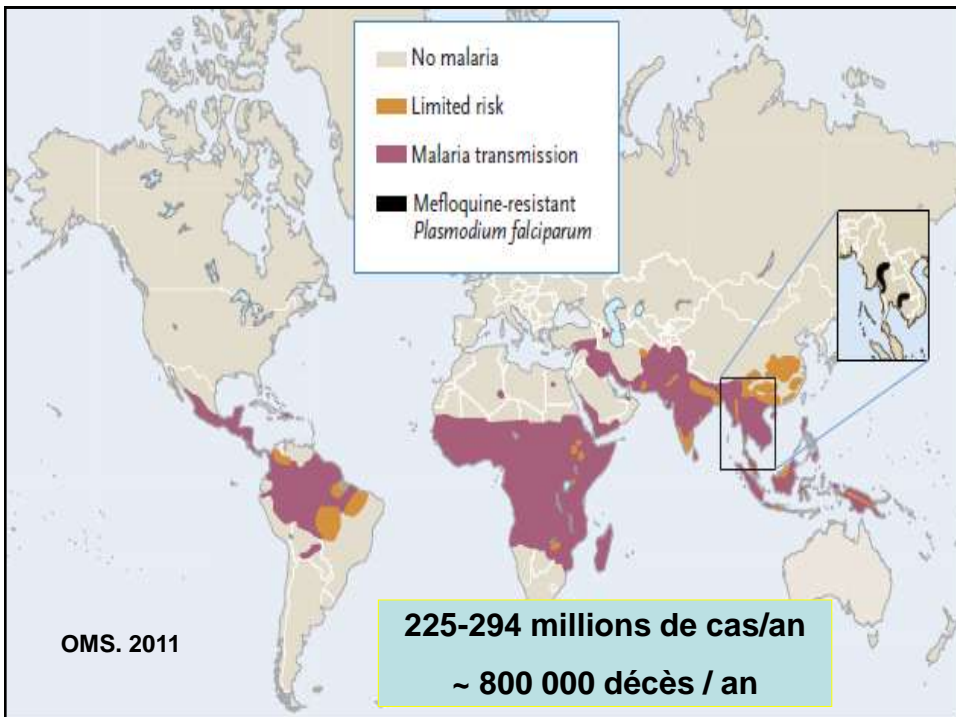
Maladies infectieuses et médecine tropicale,  
CNR du Paludisme pour la France métropolitaine,  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France 75013  
UMRs945 Inserm-Université Pierre et Marie Curie Paris VI

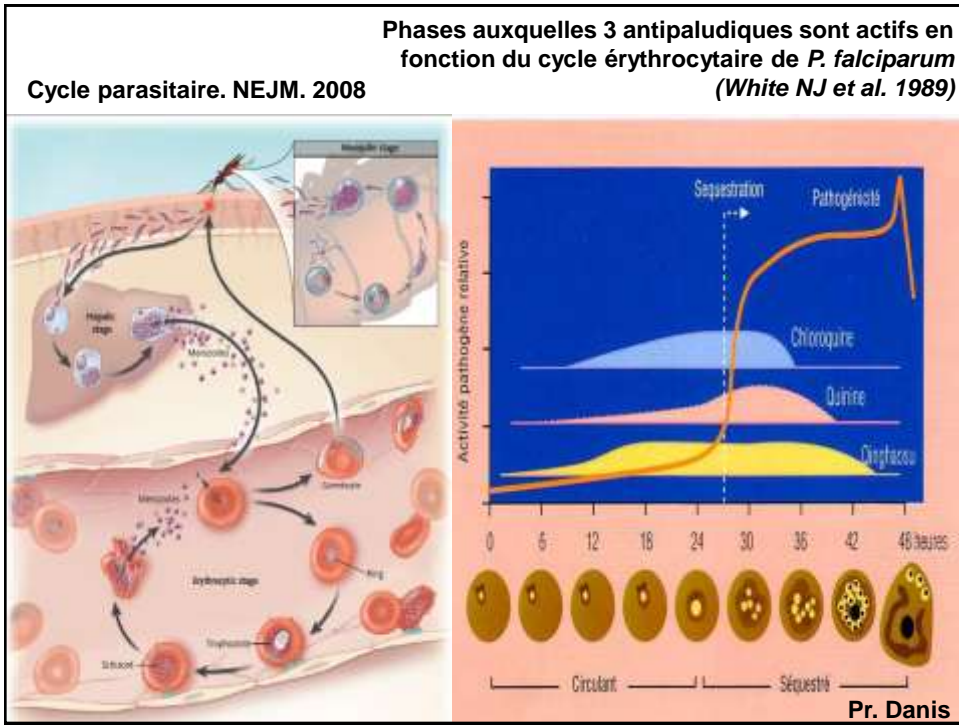
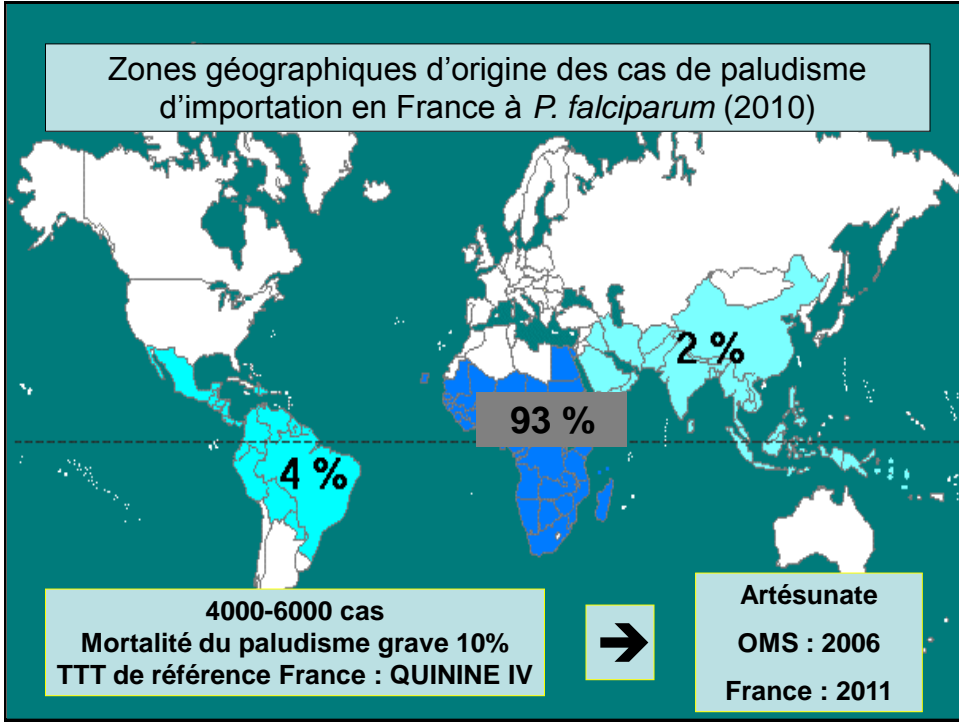


ASSISTANCE  
PUBLIQUE HÔPITAUX  
DE PARIS



UPMC  
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS



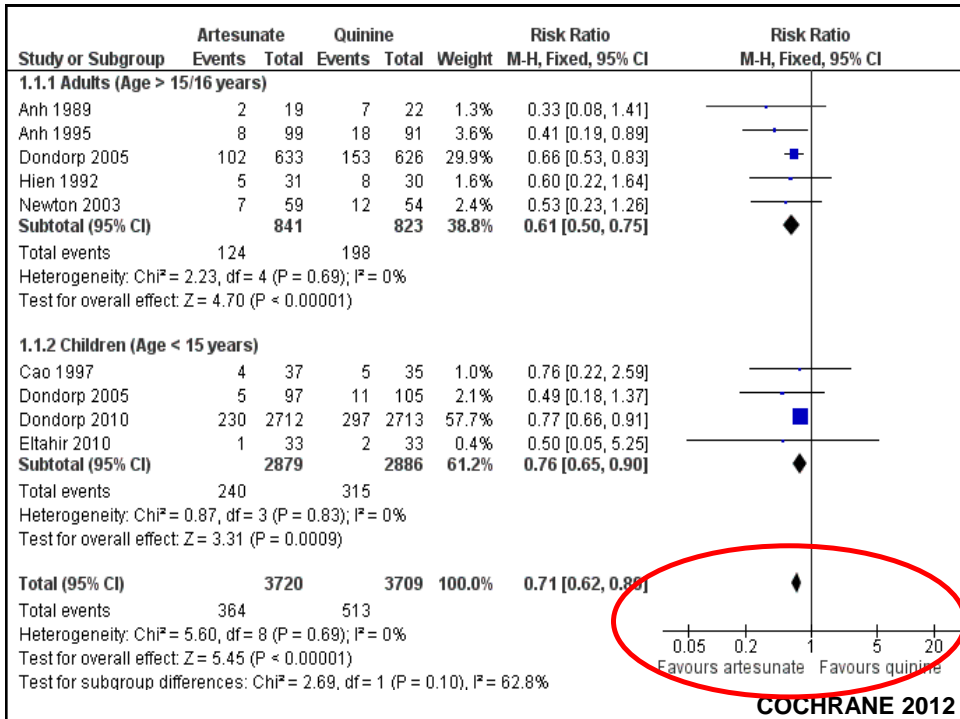


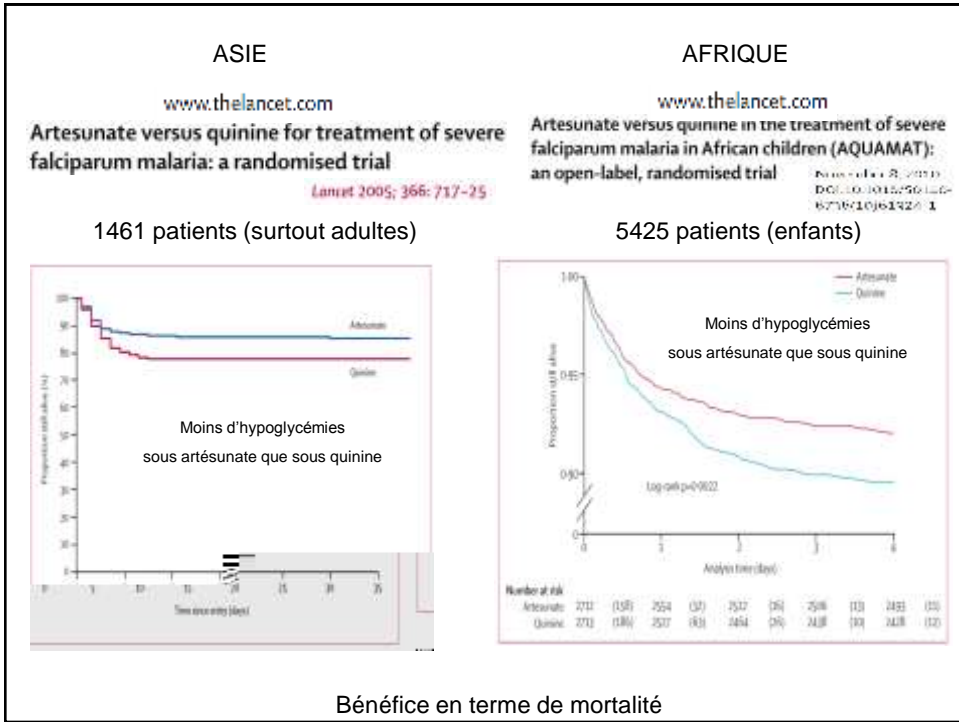
## Artesunate versus quinine for treating severe malaria (Review)

Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**





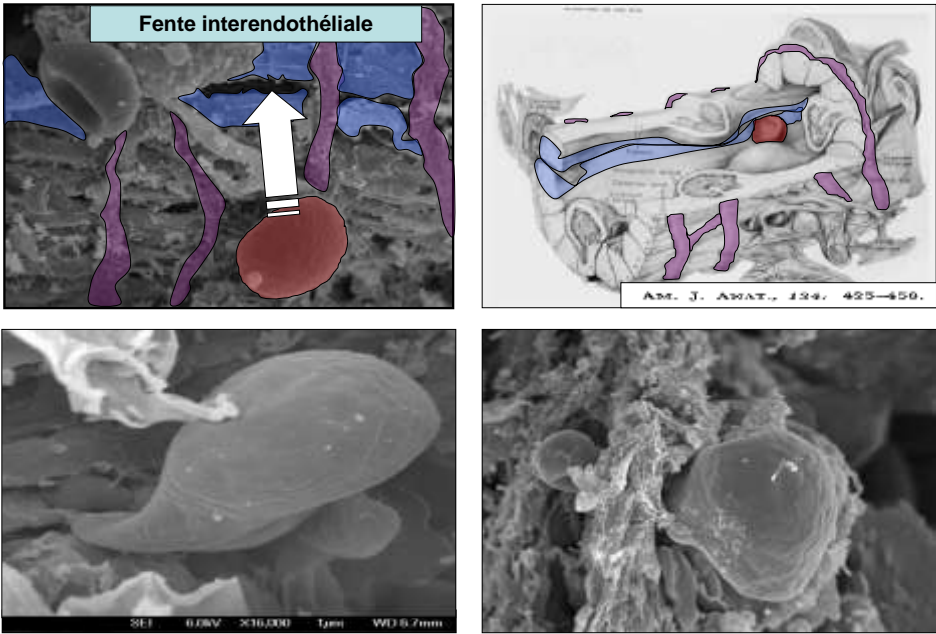
- Quelques études : 9, total de 115 patients
  - Efficacité conforme à la littérature
  - Tolérance : ANEMIE HEMOLYTIQUE DIFFEREE !

Zoller *et al.* EID. 2011

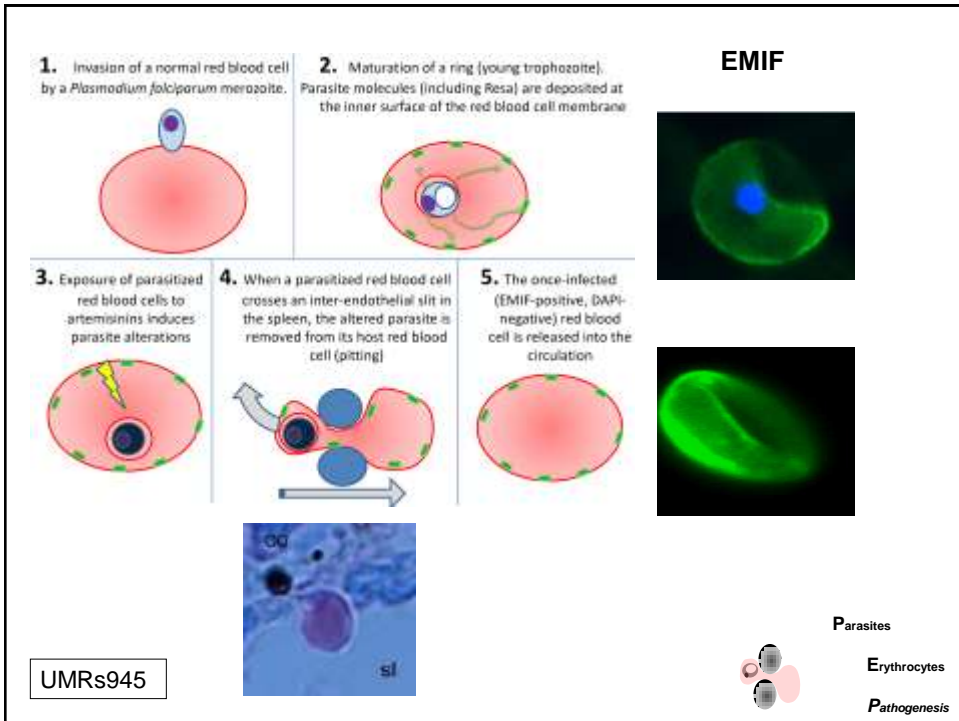
Kreeftmeyer-vegter *et al.* Mal J. 2012

→ ~ 20%

**Microstructure filtrante : paroi des sinus spléniques**

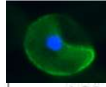


Buffet *et al.* Blood. 2010, Safeukui *et al.* Blood. 2008

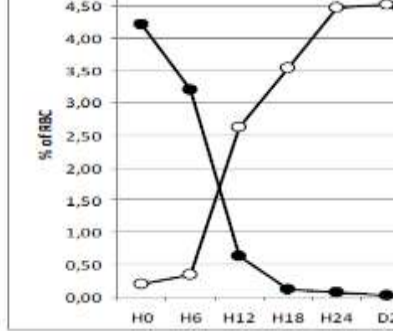


Ndour *et al.* Abstract  
1497 ASTMH 2011

Globule rouge  
parasité en  
immunofluorescence  
type EMIF

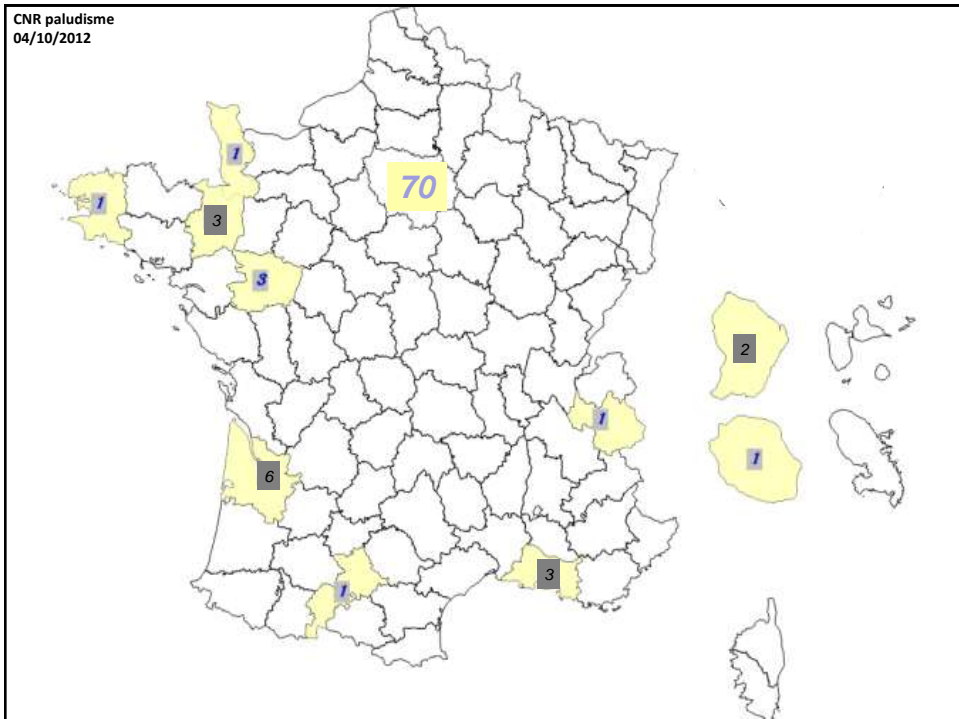


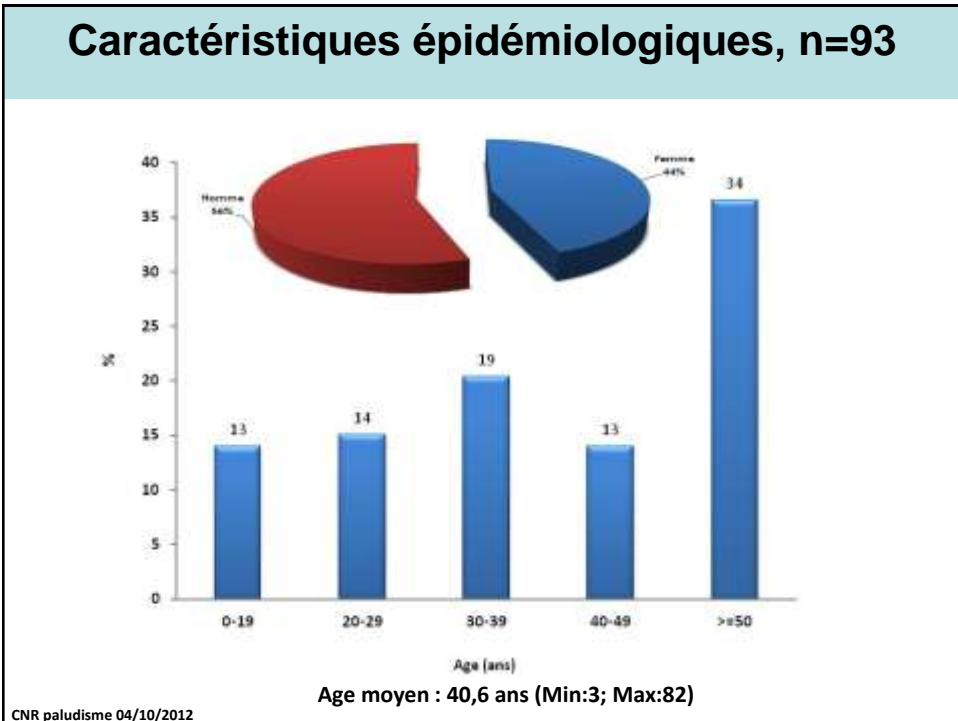
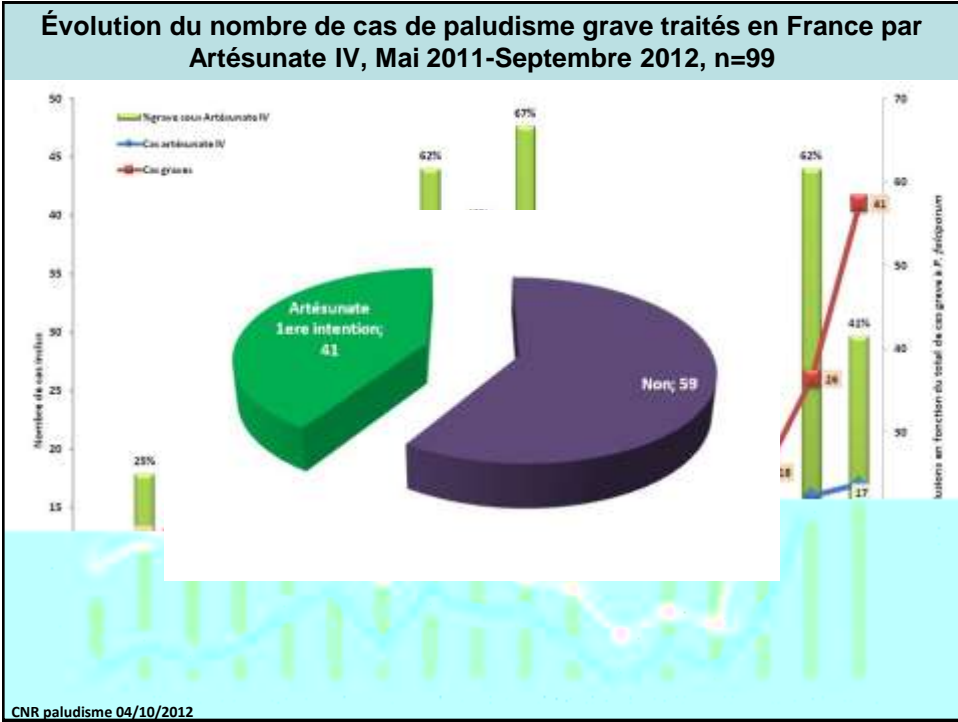
Globule rouge « pité »  
en  
immunofluorescence



↑  
Début du traitement  
par artésunate

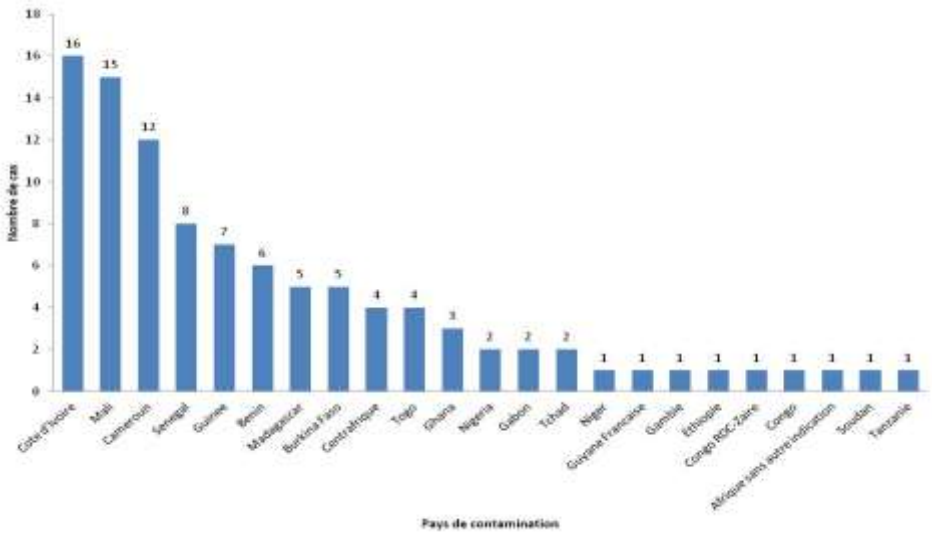
Nombre de patients traités par  
artésunate IV en France  
Mai 2011- Septembre 2012 :  
**99**







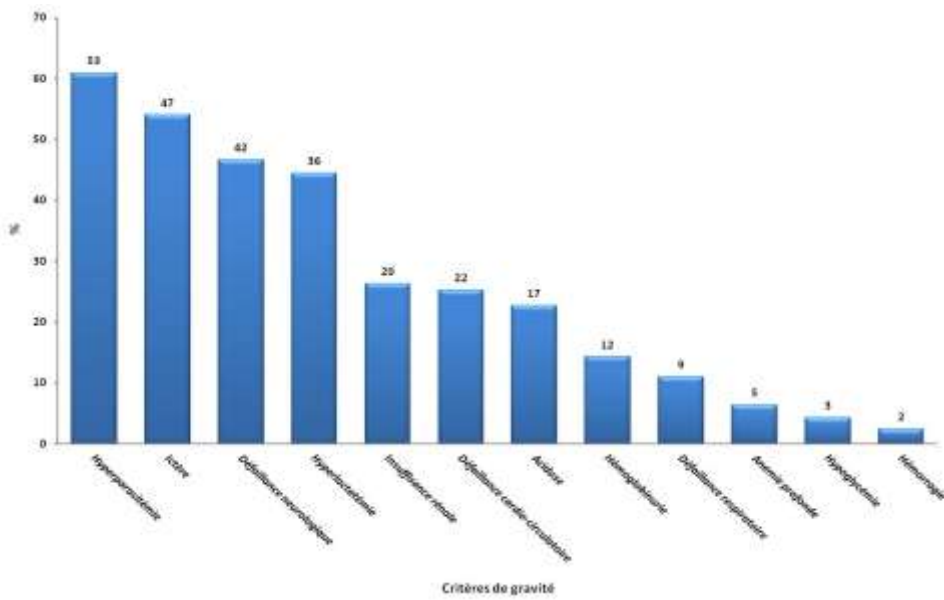
**Répartition du nombre de cas de paludisme grave traités en France par Artésunate IV en fonction des pays de contamination, Mai 2011-Septembre 2012, n=99**



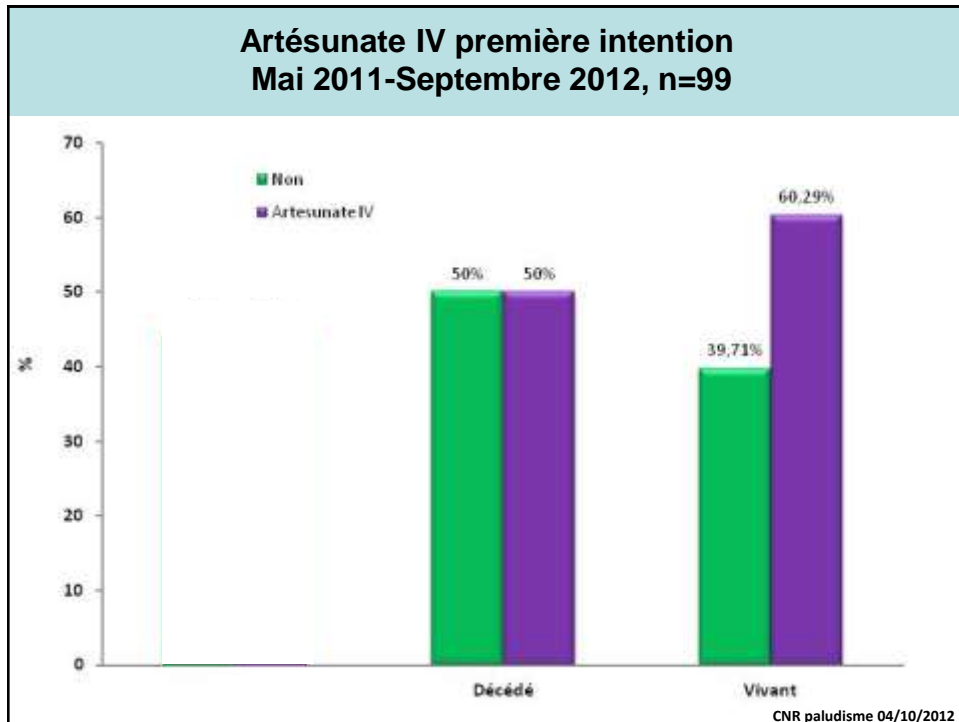
RCA: République Centrafricaine  
 RDC: République Démocratique du Congo

CNR paludisme 04/10/2012

**Critères de gravité chez patients traités par artésunate IV en France pour paludisme grave, Mai 2011-Septembre 2012, n=99**



CNR paludisme 04/10/2012



- Clairance parasitaire rapide (18pts < 48h)
- 6 décès / 99 (6%)  
(Bruneel et al. 10,5% PLoS1 Quinine)
  - Profil : adultes avec défaillance multiviscérale à l'admission
    - Retard de traitement
    - 2ème ligne après quinine dans au moins 2 cas
- **Séquelles graves : 1 patiente** (18 heures entre l'arrivée à l'hôpital et le début du traitement par artésunate)

## Tolérance (1) :

Atteinte hépatique (Cytolyse >8N) : 2 patients

Baisse de l'acuité visuelle (rétinopathie hypertensive ?) : 1 patient

Éruption cutanée : 1 patient

- Pas d'hypoglycémie rapportée
- Utilisation à plusieurs reprises en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévères
- Utilisation chez un patient myasthénique
- Utilisation chez une femme en début de grossesse (FCS)
- Utilisation chez une femme à l'accouchement

## Tolérance (2) : Anémie

- Anémie : 13 patients, 4 Grade IV
  - anémie non régénérative multi factorielle (5) (carentielle, drépanocytose hétérozygote, insuffisance rénale...).
  - 1 anémie à Coombs + IgM agglu froide
  - anémie hémolytique (8), régénérative ou pas, persistante dans les suites de l'accès et après la fin du traitement par artésunate, parfois très à distance (J28).
- Conséquences
  - → 1 corticothérapie générale
  - → 5 transfusions

## RESUME - PERSPECTIVES

- Efficacité conforme à l'attendu dans le contexte d'importation
- Nécessité d'un suivi rapproché, moins biaisé
  - Anémie à suivre (Zoller et al. EID 2011 & observations rapportées ici)
  - Limite du suivi passif : ATU Limite du suivi proactif : notre équipe
- 
- Augmentation souhaitable de la proportion des patients bénéficiant de l'artésunate IV en première ligne
- Surveillance à maintenir : Anémie Sentinelle résistance
  - Rapidité de diagnostic et traitement = élément MAJEUR du pronostic

<http://www.cnrpalu-france.org>

<http://www.ansm.fr>

## Remerciements : cliniciens, biologistes

- Bourgoin
- Chabrol
- Cordier
- Danguy des Deserts
- Debard
- Delobel
- Delerme
- Dournon
- Ficko
- Lavoué
- Le Rôle
- Leger
- Madre
- Mayaux
- Persichini
- Picard
- Raffray
- Rapp
- Rebaudet
- Receveur
- Sarda
- Simon
- Siriez
- Tattevin....

- Angoulvant
- Berry
- Bourée
- Chevrier
- Cicéron
- de Gentile
- Durand
- François
- Leguen
- Pihet
- Thellier
- Vical...



ASSISTANCE  
PUBLIQUE HÔPITAUX  
DE PARIS



Consortium anti-Parasitaire



CNR Paludisme



WWARN

- Gloria Morizot, Institut Pasteur, Paris
- Bénédicte Lebrun-Vignes, Pharmacovigilance, GHPS, Paris
- Responsables ANSM : Elsa Boher, Françoise Mancel

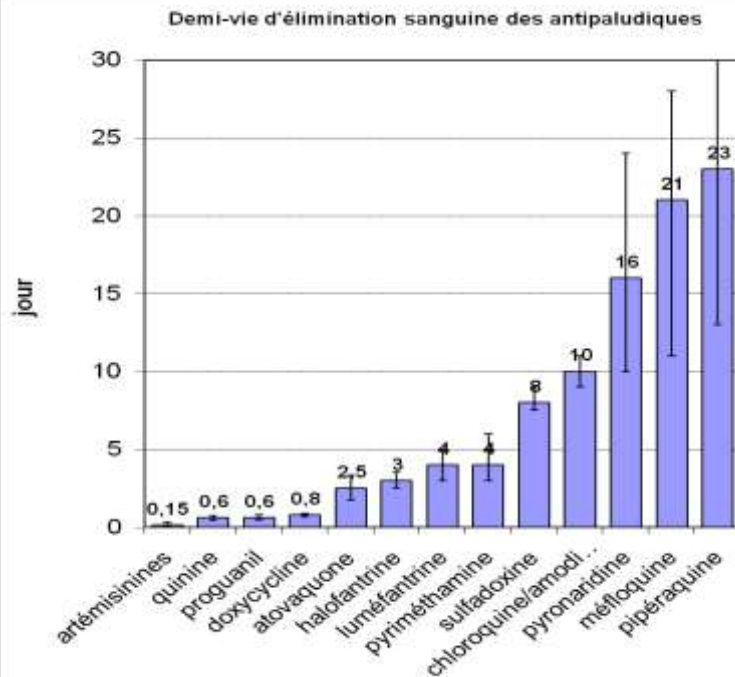


- Nouvelle combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA)
- 1<sup>er</sup> antipaludique approuvé par l'EMA
- Nouvelle association recommandée par l'OMS en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum*
- Découverte de l'artémisinine récompensée par l'Institut Lasker (Lasker Award) en septembre 2011

## Un seul dosage disponible

Boîte de 12 comprimés pelliculés, sécables en 2

Source Sigma-Tau



Médecine Tropicale, 6ème édition 2012, Paludisme, page 223

**Bassat. Plos One. 2009**

2 études de phase III :

DM040011 : enfants, Afrique, DHA/PQP vs AM/L, 1553 pts (1039/514)

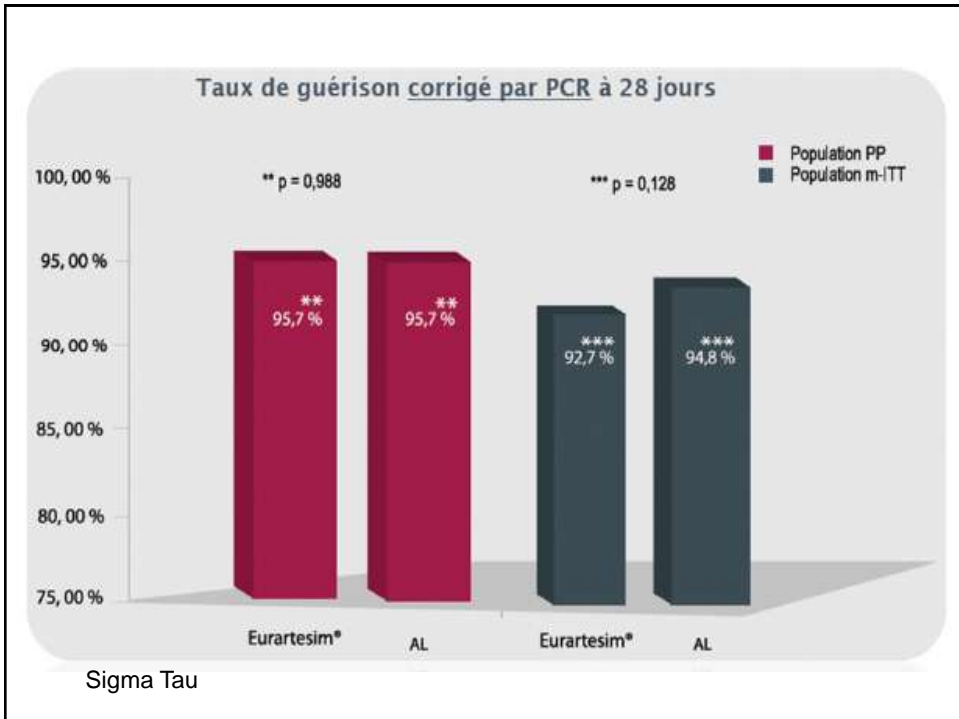
DM040010 : adultes, Asie, DHA/PQP vs AS/M, 1150 pts (769/381)

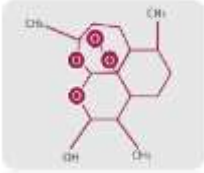
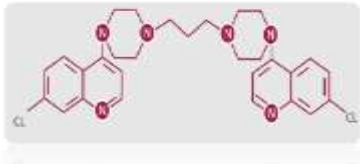
Critère de jugement principal : guérison clinique et biologique corrigé par PCR à J28

**PP ou ITT : non infériorité**

DM040011 : 95.7% vs 95.7%, 92.7% vs 94.8%

DM040010 : 98.7% vs 97.0%, 97.0% vs 95.3%



Artémimol ou DHA	+	Pipéraquine : bis amino 4 quinoléine
		
Les avantages de la DHA		½ vie longue : pas 2 cures de suite sur 12 mois
Insuffisance rénale et hépatique : ? Sujets âgés (>65 ans) : ? Sujets < 6 mois, ou < 5 kg : ?  <b>A jeun !!</b>		Volontaires sains vs AML –QTc 36 msec –QTc 13 msec  HAS CT 11871

## Contre Indications (RCP)

- Hypersensibilité connue à l'une des substances actives ou à l'un des excipients
- Paludisme sévère selon la définition de l'OMS
- Syndrome du QT long congénital connu, ou toute pathologie connue pour prolonger l'intervalle QTc
- Antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques ou bradycardie cliniquement significative
- Affections cardiaques prédisposant aux arythmies telles qu'hypertension sévère, hypertrophie ventriculaire gauche ou insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche
- Déséquilibres électrolytiques, en particulier hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie
- Traitement par des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QTc. Ces médicaments incluent (liste non exhaustive) :
  - antiarythmiques
  - neuroleptiques, antidépresseurs
  - certains agents antimicrobiens
  - certains antihistaminiques non sédatifs
  - cisapride, drospéridol, dompéridone, bépripil, diphémanil, probucol, lévométhadyl, méthadone, alcaloïdes de la pervenche, trioxyde d'arsenic
- Traitement récent par des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QTc et susceptibles d'être toujours présents dans la circulation au moment de l'instauration du traitement par Eurartesim® compte tenu de leur demi-vie d'élimination.

# Tolérance

## DM040011

Tableau 7 : Effets indésirables pour lesquels une différence de l'incidence au moins supérieure à 2% a été observée dans la population de tolérance.

Organes		A/P*	A/L*
	Effets indésirables	%	%
Troubles hématologiques	Troubles généraux	7,13	9,22
		23,60	25,69
Infections et Infestations		36,51	41,57
	Syndrome grippal	15,99	13,92
	Paludisme à <i>P. falciparum</i>	14,07	19,41
Troubles métaboliques et nutritionnels		5,49	7,25
	Anorexie	5,20	7,25

\*A/P = artémimol / pipéraquline ; A/L = artéméter + luméfantine

## DM040010

Tableau 8 : Effets indésirables pour lesquels une différence de l'incidence au moins supérieure à 2% a été observée dans la population de tolérance.

Organes	Effets indésirables	A/P*		Ar/M*	
		n	%	n	%
Troubles gastro-intestinaux		12	1,6	21	5,5
	Nausée	2	0,3	12	3,1
Troubles généraux		21	2,7	16	4,2
	Asthénie	12	1,6	14	3,7
Troubles du système nerveux		36	4,7	26	6,8
	Vertiges	4	0,5	13	3,4

\*A/P = Artémimol / Pipéraquline ; Ar/M = Artésunate + Méfloquine

Tableau 10 : Incidence des événements cliniques associés à un allongement du QT

Evénements indésirables	Etude DM04010		Etude DM04011		Données groupées des 2 études	
	A/P (N=767)	Ar/M (N=381)	A/P (N=1038)	A/L (N=540)	A/P (N=1805)	Comparateurs (N=891)
Mort subite	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Syncope	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)
Crise comitiale	0 (0%)	1 (0,3%)	4 (0,4%)	1 (0,2%)	4 (0,2%)	2 (0,2%)
Crise comitiale (fébrile)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,2%)	0 (0%)	2 (0,1%)	0 (0%)
Crise épileptique de Grand Mal	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)
Vertiges	11 (1,4%)	24 (6,3%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (0,6%)	24 (2,7%)
Allongement QT ou QTc	43 (5,6%)	16 (4,2%)	26 (2,5%)	13 (2,5%)	69 (3,8%)	29 (3,3%)
Troubles de la conduction	17 (2,2%)	5 (1,3%)	1 (0,1%)	1 (0,2%)	18 (1,0%)	6 (0,7%)
Evénements cardiaques (total)	137 (17,9%)	45 (11,8%)	66 (6,4%)	37 (7,3%)	203 (11,3%)	82 (9,2%)
Evénements cardiaques graves	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)

A/P = Artémimol / Pipéraquline, Ar/M = Artésunate + Méfloquine, A/L = Artéméter + Luméfantine

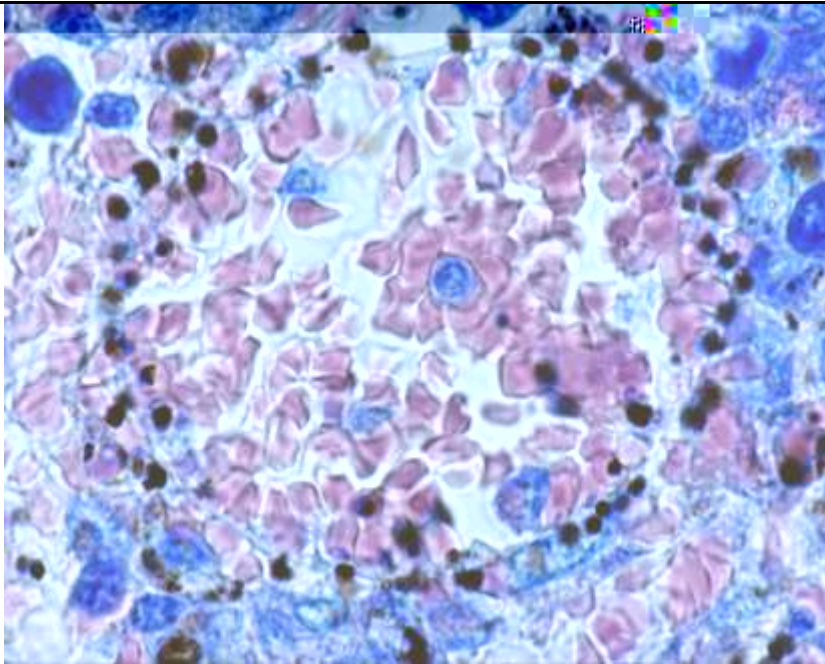


Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg)		Dosage du comprimé et nombre de comprimés par prise
	PQP	DHA	
5 à < 7	80	10	1/2 comprimé 160/20 mg (non disponible)
7 à < 13	160	20	1/2 comprimé 320/40 mg
13 à < 24	320	40	1 comprimé 320/40 mg
24 à < 36	640	80	2 comprimés 320/40 mg
36 à < 75	960	120	3 comprimés 320/40 mg
75 à < 100	1280	160	4 comprimés 320/40 mg
>100	Il n'existe pas de données permettant d'établir la posologie adaptée chez les patients pesant plus de 100 kg		

1 prise / jour pendant 3 jours

**ASMR : V**  
**Registre européen de tolérance**

Sigma Tau



Human spleen Patient died under artesunate therapy Courtesy Gareth Turner & Innocent Safeukui

