

MALACEF[®] (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable

ATU nominative

Résumé de synthèse N°3 (période de mai 2011 à novembre 2012)

Historique

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'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives pour le traitement des accès palustres 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'ANSM dont les modalités sont définies dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT¹). Le Centre National de Référence du Paludisme (site Pitié-Salpêtrière GHPS) avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) du même hôpital, est en charge du suivi national. Il recueille les informations concernant cette utilisation et le suivi des patients traités et fournit une analyse régulière de ces données [1].

1) Répartition géographique des demandes et lieu d'origine de contamination

Répartition des mises sous traitement

Trente structures hospitalières, réparties sur 19 départements ont traité au moins un cas de paludisme par MALACEF en France sur la période considérée.

Pays de contamination

Les patients ont contracté leur paludisme dans 4 pays principaux : le Mali, le Cameroun, la Côte d'Ivoire et le Sénégal. On notera l'absence de patients en provenance des Comores.

2) Données démographiques, cliniques et parasitologiques générales

Au 30 novembre 2012, 119 patients ont été traités par MALACEF.

Les cas suivants ont été exclus de l'analyse :

- 1 patient a été traité 2 fois (recrudescence tardive par absence de relais médicamenteux), un seul enregistrement a été pris en compte.
- 1 patient décédé avant tout traitement par antipaludique mais dont la demande de MALACEF avait été faite.
- 1 patient traité au final par quinine devant l'impossibilité d'obtenir rapidement le MALACEF mais dont la demande avait été faite.
- 1 patient non documenté pour lequel il n'a pas été possible de trouver des informations pour le moment.
- 2 patients ont été traités par MALACEF mais hors contexte de paludisme grave à *P. falciparum* : l'un présentait un accès à *P. ovale* avec un hématome extra dural et l'autre présentait paludisme simple avec vomissements et une allergie à la quinine.

¹ disponible sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.santé.fr)

- **113** patients ont présentés les critères de gravité de l'ATU et ont reçu du MALACEF en première ou deuxième ligne de traitement.

Données démographiques : l'âge moyen est de 41,4 ans avec des âges extrêmes compris entre 2 et 82 ans. Les hommes restent majoritaires 66 (58%) .

Données de parasitémie : la parasitémie médiane est de 6,6% avec un intervalle interquartile de [2%- 10%], soit 25% des patients présentant une parasitémie supérieure à 10% au moment du diagnostic.

3) Données d'efficacité et de tolérance

a) Efficacité

- Un patient allergique à la quinine et sans critères de gravité a reçu de l'artésunate pour un accès palustre avec vomissements. L'évolution a été favorable.
- Un patient de 10 ans, drépanocytaire homozygote, a été traité par quinine intraveineuse puis à titre exceptionnel par MALACEF® pour un accès à *Plasmodium ovale* avec signes respiratoires et neurologiques. Ce patient est décédé 12 heures après le début du traitement par MALACEF®. Les informations recueillies sur la fiche font état d'un décès par engagement sur hématome extra dural sans rapport avec le traitement ni au paludisme du à une espèce habituellement responsable d'accès simples.
- Chez 107 patients sur 113 accès palustres graves à *P. falciparum*, l'évolution clinique de la maladie a été favorable.
- Six patients sont décédés au cours de leur accès palustre avec défaillance multiviscérale. Le MALACEF 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 accès palustre (CIVD majeure avec amputation des doigts et des jambes, état paucirelationnel).
- Le **taux de mortalité** sur le groupe de patients relevant de la définition de cas (paludisme grave à *P. falciparum* traité par artésunate) s'élève à **5.3%** (6/113).

Le délai médian de traitement par MALACEF était d'environ 4 jours (intervalle interquartile de [3j-5j]) 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 MALACEF a été complète chez 41 patients en moins de 72h (négativation du frottis mince) avec un intervalle interquartile de [24h–96h]. 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 MALACEF 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 la base de ces données l'efficacité du MALACEF® reste conforme aux données publiées.

b) Tolérance

Avec les limites du recueil d'information connues, un certain nombre d'effets secondaires a été rapporté. Ces événements indésirables sont survenus soit en même temps que le traitement, soit après l'arrêt du traitement. Le lien de causalité n'est donc pas formel. Trente neuf patients ont présentés un ou plusieurs événements indésirables, décès compris.

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.

- Une patiente a été transfusée dans les suites d'une fausse couche spontanée.

Pour les autres cas clarifiés, l'anémie semble être de différents types, faisant suspecter l'intervention de plusieurs mécanismes possiblement intriqués. Les éléments disponibles sont détaillés ci-dessous :

- 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 présente 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 dans un 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'autoimmunité satellite classiquement décrite, 4 semblent d'étiologie moins claire et possiblement liée au MALACEF (hémolyse tardive persistante et/ou différée). Toutes les hémolyses tardives persistantes et/ou différées, pouvant être en rapport avec le MALACEF, ne sont pas toujours profondes : 11 des 15 patients dans ce cas ont gardé une hémoglobine supérieure à 7 g/dl dont 8 supérieure à 9,4 g/dl. Les anémies profondes (n=10) n'ont pas toujours été transfusées : le taux de transfusion dans ce sous-groupe est de 50%. L'anémie a été réversible chez tous les patients.

Il est rappelé que la nécessité de transfusion au cours de 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%) [2]. La chronologie et l'existence de cas d'anémie hémolytique différée [3] 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 48h n'est pas en faveur de la responsabilité d'une persistance parasitaire dans la survenue de l'anémie. La réticulocytopenie est un évènement 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 [4] si le taux d'hémoglobine atteint nécessite une réparation d'origine centrale [5]. 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 diminué 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.

Autres effets indésirables rapportés :

- Un cas de séquelles graves : amputations multiples et altération profonde des fonctions supérieures (état paucirelationnel) qui sont plus probablement liées à la gravité de l'accès palustre (traité avec un retard de 18 heures) qu'à l'administration de MALACEF[®].
- Un cas de troubles visuels (rétinopathie hypertensive) partiellement réversibles : d'après l'ophtalmologiste en charge de la patiente, la responsabilité du MALACEF[®] semble peu probable. Celle-ci ne peut toutefois être exclue. Au moment de la dernière évaluation disponible (5/08/2011) 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 cytolytique (>5 N) :

Effet indésirable potentiel de l'artésunate (RCP Guilin Pharmaceutical) ; cependant 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 ?), spontanément résolutif en quelques jours,
- Deux cas de troubles cardiaques :

Une patiente a présenté une bradycardie transitoire entre la 2^{ème} et 3^{ème} injection, sans autre manifestation et régressant spontanément. Un autre patient a présenté un allongement du QTc après la fin du traitement par MALACEF, lors du relais par artéméther-luméfantrine. Le traitement a été modifié, les suites furent simples.

- Un cas d'hyperkaliémie isolée transitoire asymptomatique, sans insuffisance rénale,
- Un cas d'ataxie cérébelleuse plus probablement liée au paludisme (Post Malarial Neurological Syndrome) qu'à l'AS.

Terrains particuliers

Le MALACEF a été utilisé à plusieurs reprises sur des terrains particuliers sans effets indésirables rapportés :

- Insuffisant rénal ou hépatique
- 4 femmes enceintes : il a été noté une utilisation
 - o Une en début de grossesse, révélée au moment de l'accès s'accompagnant d'une fausse couche spontanée
 - o 2 au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre
 - o Une au moment de l'accouchement.

A noter qu'aucun épisode d'hypoglycémie n'a été rapporté.

4) Limites du recueil et du système d'information

Une anémie plus ou moins sévère a été notée chez 27 patients sur 113. Cet effet indésirable potentiel, probablement au second plan par rapport aux autres manifestations de l'accès palustre grave, n'a pas toujours été rapporté spontanément par les cliniciens en charge des patients.

Le PUT a été modifié en décembre 2011 afin d'améliorer le suivi de cet effet indésirable et de mieux appréhender le ou les mécanismes en cause, à l'aide de fiches de suivi supplémentaires à remplir après la fin du traitement jusqu'à J28. Le PUT est disponible sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.santé.fr).

Conclusion

Sur la période considérée, le rapport bénéfice/risque du MALACEF® dans le traitement des accès palustres graves à *P. falciparum* est conforme aux données publiées et conforte le choix d'une transition thérapeutique en sa faveur.

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

-
1. ANSM, CNR. Résumé du rapport de synthèse N°2 (période de mai 2011 à février 2012): http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/528f41587dd07d90b237bf0704f82a71.pdf, 2012:1-4
 2. Bruneel F, Tubach F, Corne P, et al. Severe imported falciparum malaria: a cohort study in 400 critically ill adults. PLoS One 2010;5:e13236
 3. Zoller T, Junghanss T, Kapaun A, et al. Intravenous artesunate for severe malaria in travelers, Europe. Emerg Infect Dis 2011;17:771-7
 4. Lamikanra AA, Brown D, Potocnik A, Casals-Pascual C, Langhorne J and Roberts DJ. Malarial anemia: of mice and men. Blood 2007;110:18-28
 5. Douglas NM, Anstey NM, Buffet PA, et al. The anaemia of Plasmodium vivax malaria. Malar J 2012;11:135