

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

ATU nominative

Rapport de synthèse N°4 (période de mai 2011 à février 2014)

Historique

Depuis fin mai 2011, l'artésunate IV sous le nom commercial de MALACEF®, est mis à disposition de la communauté médicale en France dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative 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 (PUT) [1]. Le CNR Paludisme-PS est en charge du suivi national des patients traités avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) du même hôpital et le support technique, financier et en personnel de l'Equipe INSERM UPMC

« Erythrocytes Parasites Physiopathologie » (EPP) du Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI) – Paris.

Ce rapport porte sur la période mai 2011 à février 2014 et concerne 311 cas de paludisme traité par MALACEF® notifiés au CNR par les prescripteurs.

Données démographiques, cliniques et parasitologiques générales :

Sur les 311 patients notifiés, **301** ont été traités par MALACEF® pour un **paludisme grave à *Plasmodium falciparum***.

Dix (3,2%) patients ont été traités par MALACEF® hors contexte de paludisme grave à *P. falciparum* :

- ✓ 4 patients (1.3%) pour un paludisme simple avec vomissements itératifs.
- ✓ 3 patients (1%) en raison d'une erreur de détermination ou de transmission de la parasitémie initiale sans autre critère de gravité.
- ✓ 1 patiente en raison d'une découverte fortuite de trophozoïtes de *P. falciparum* lors de la surveillance de la numération formule sanguine en post-opératoire d'un remplacement mitral.
- ✓ 1 patient pour un paludisme à *P. falciparum* considéré comme grave au SAMU, reclassé en accès simple par les réanimateurs.
- ✓ 1 patient présentait un accès à *P. ovale* avec un hématome extra dural.

Données démographiques: l'âge moyen est de 41.8 ans avec des âges extrêmes compris entre 0 et 82 ans. Le sexe ratio H/F est de 1.7.

Données de parasitémie : Parmi les patients atteints de paludisme grave, la parasitémie médiane est de 6.2% avec un intervalle interquartile de [1.8-11]. Un quart des patients présentaient donc une parasitémie supérieure à 11% au moment du diagnostic.

Répartition géographique des demandes et lieu d'origine de contamination :

Répartition géographique des prescriptions :

72 structures hospitalières, réparties sur 21 régions ont traité au moins un cas de paludisme par MALACEF® en France sur la période mai 2011-février 2014.

Pays de contamination :

Les patients ont contracté leur paludisme dans 3 pays principaux : la Côte d'Ivoire, le Cameroun et le Mali. Aucun patient ne provenait des Comores lors de la période des précédents rapports (mai 2011-novembre 2012) contre 2 patients sur la période décembre 2012-février 2014.

Données d'efficacité et de tolérance :

A) Efficacité:

Le taux de mortalité estimé chez les patients relevant de la définition de cas (paludisme grave à *P. falciparum* traité par artésunate) est de **12/301 (4%)**.

Onze patients sont décédés au cours de leur accès palustre avec défaillance multiviscérale.

Un patient est décédé suite à un état végétatif chronique secondaire à une leuco-encéphalopathie diffuse avec atteinte des corps calleux.

5 cas de séquelles ont été notifiés :

- ✓ Une patiente a présenté des séquelles fonctionnelles graves liées à son accès palustre (CIVD majeure avec amputation des doigts et des jambes, état pauci relationnel).
- ✓ 1 patient présentait à J28 une asthénie résiduelle avec des troubles légers de la mémoire.
- ✓ 1 patient a présenté une nécrose tubulaire aigue avec insuffisance rénale (sans mention de l'évolution ultérieure).
- ✓ 1 patient a présenté des séquelles neurologiques non précisées.
- ✓ 1 patient a présenté des séquelles non précisées.

Chez les patients ayant reçu le MALACEF® en première intention, la clairance parasitaire complète est survenue en moins de 72h chez 96 patients sur 146 (65.75%) pour lesquels l'information a pu être récupérée.

Un cas d'échec parasitologique a été signalé : le patient présentait un frottis positif à J7 et à J21 et a été traité à J21 par Atovaquone-Proguanil. Le frottis de J28 était négatif. La recherche des gènes marqueurs de résistances aux dérivés de l'artémisinine par séquençage et analyse du génome (F Benoit-Vical, A Berry, CHU de Toulouse) s'est avérée négative.

Sur la base de ces données, l'efficacité du MALACEF[®] est conforme aux données publiées.

B) Tolérance mai 2011-février 2014:

Sur l'ensemble de la période considérée, 61 patients sur 311 (19,6%) ont eu un ou plusieurs effets indésirables potentiellement attribuables au MALACEF[®].

Anémie

Dans 13.8% des cas (43/311) il s'agissait d'une anémie (hémolytique dans 30 cas sur 43 soit 69.8% des cas d'anémie). Ces épisodes d'anémie étaient de gravité OMS III ou IV (nadir Hb $\leq$ 6,9 g/dl) dans 18 cas sur 43 (41.9%). L'évolution de ces épisodes a été favorable dans tous les cas où l'information a pu être recueillie mais une transfusion a été nécessaire dans 14 cas (sur les 39 où l'information a été renseignée).

Autres effets indésirables notifiés

6 cas (1.9%) de cytolysé hépatique ont été rapportés avec des évolutions favorables dans tous les cas. On note également 2 cas d'allongement du QTc réversible après l'arrêt du traitement, 1 cas de bradycardie isolée, 4 cas d'effets indésirables cutanés d'évolution favorable, 1 cas de rétinopathie hypertensive, un cas d'hyperkaliémie isolée asymptomatique et 1 cas d'ataxie cérébelleuse.

Enfin, notons 1 cas d'agranulocytose médicamenteuse d'évolution favorable (imputabilité du MALACEF classée suspecte mais d'autres médicaments pouvaient être mis en cause notamment la Doxycycline).

Terrains particuliers :

- ✓ 1 patient avec une insuffisance rénale chronique majorée lors de son accès palustre, dialysé pendant le traitement par MALACEF[®] a eu une évolution favorable.
- ✓ 1 patiente avec cirrhose et insuffisance rénale chronique modérée traitée par MALACEF[®] a eu une évolution favorable en dehors d'une hémolyse tardive sans anémie.
- ✓ 6 femmes enceintes ont été traitées par MALACEF[®] :
 - o Une femme enceinte de 33SA a reçu MALACEF[®] pendant 4 jours puis MALARONE[®], pour un paludisme grave à *P. falciparum* et à *P. malariae* (signes neurologiques, anémie sévère, choc avec nécessité d'administration de catécholamines, acidose, hyperlactatémie et ictère). Des contractions utérines sans modifications du col utérin

sont survenues avant, pendant et après le traitement par MALACEF®.

L'accouchement a eu lieu à terme à 41SA, l'état de santé de l'enfant est non précisé.

- o Une femme enceinte de 40 SA traité par MALACEF® pour un paludisme grave à *P. falciparum* (hyperparasitémie à 10%). Réalisation d'une césarienne en urgence à J1 du traitement pour souffrance fœtale, compliquée d'une hémorragie aigue maternelle massive non expliquée. Enfant en bonne santé sans paludisme congénital
- o Une en début de grossesse, révélée au moment de l'accès s'accompagnant d'une fausse couche spontanée
- o 2 au 2ème et 3ème trimestre sans effets indésirables rapportés
- o Une au moment de l'accouchement sans effets indésirables rapportés

Conclusion :

Sur la période considérée, le taux de mortalité globale des accès graves traités par MALACEF® est de 4%. Le taux d'effets indésirables déclarés est de 19,6%. Les principaux effets secondaires déclarés aux CRPV sont des épisodes d'anémies différées ou persistantes chez 13.8% des patients (hémolytique dans environ 70% des cas) avec une évolution favorable dans tous les cas où l'information a pu être recueillie. Parmi les 39 patients ayant présenté une anémie différée ou persistantes pour lesquels une information était disponible, 14 (35.9%) ont été transfusés. Sur cette période, le rapport bénéfice/risque du MALACEF® dans le traitement des accès palustres graves à *P. falciparum* est conforme aux données publiées et confirme le choix d'une transition thérapeutique en sa faveur.

Les personnes suivantes ont contribué à la création de ce rapport par recueil, analyse et/ou synthèse des données :

Camille Roussel, Stéphane Jauréguiberry, Joudia Najid, Eric Kendjo, Bénédicte Lebrun-Vignes, Flavie Ader, Liliane Ciceron, Oussama Mouri, Christophe Rapp, Benjamin Wyplosz, Adela Angoulvant, Marc Thellier & Pierre Buffet.

Bibliographie

1. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations MALACEF®
(artésunate) 60mg, poudre et solvant pour solution injectable laboratoire ACE
Pharmaceuticals BV // ARTECEF BV
[http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/01d138a64031bcf9f37fa2737308caa5.pdf]