

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

ATU nominative

Résumé du rapport de synthèse N°1 (période de mai à septembre 2011)

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'Afssaps dont les modalités sont définies dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil de d'informations (PUT¹). Le Centre National de Référence (CNR) du Paludisme (site Pitié-Salpêtrière) avec l'aide du 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 trimestrielle de ces données.

1) Données cliniques et démographiques générales

Au 20 septembre 2011, **11** patients, en France, ont été traités par MALACEF®. Les critères de gravité de l'accès palustre étaient vérifiés pour tous les patients. Dix patients présentaient un accès à *P.falciparum* et un patient, un accès à *P.ovale*. Les principales données épidémiologiques, cliniques, parasitologiques et pharmacologiques sont résumées dans le tableau 1.

2) Données d'efficacité/tolérance

a) Efficacité :

- Chez sept patients, l'évolution clinique de la maladie a été favorable sans séquelles, ni événements indésirables.
- Un patient de 10 ans (Pt2), drépanocytaire homozygote a été traité par quinine intra-veineuse 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 et vraisemblablement sans rapport direct avec le paludisme.
- Une patiente (Pt8) a présenté des séquelles fonctionnelles graves liées à son accès palustre (CIVD majeure avec amputation des doigts et des jambes, état paucirelationnel).
- Deux patients (Pt3, Pt10) ont évolué favorablement au plan du paludisme mais ont eu un ou plusieurs événements indésirables possiblement liés au traitement. Aucun échec parasitologique n'a été signalé.

¹ disponible sur le site internet de l'Afssaps (www.afssaps.fr)

Le délai moyen de traitement par MALACEF était d'environ 28 heures.

Sur les 11 patients traités 3 ont reçu le MALACEF® comme seul traitement antipaludique. Aucun évènement indésirable n'a été rapporté chez ces patients. Chez ces 3 patients traités par MALACEF® seul, la clairance parasitaire a été complète en moins de 48 h (négativisation du frottis mince). Les autres patients ont tous reçu d'autres médicaments antipaludiques avant ou en même temps que MALACEF®, ce qui ne permet pas une évaluation fiable de son efficacité.

Au total, le frottis après traitement de l'accès était : négatif pour 7 patients, positif pour un patient avec parasitémie < 0,001%, non renseigné pour 3 patients.

Sur la base de ces données parcellaires, l'efficacité du MALACEF® a donc été conforme aux données publiées.

b) Tolérance

Les principaux effets indésirables potentiels constatés ont été les suivants : (cf tableau 2)

- Un décès (Pt 2) a été rapporté : la responsabilité de l'artésunate ou du paludisme semble très peu probable dans ce tableau de défaillance multiviscérale.
- Une patiente a eu des 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®.
- Une patiente a présenté des 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 patients ont eu un épisode d'anémie (dont 2 cas de grade 4 de l'OMS) ayant entraîné dans un cas la prescription d'une corticothérapie générale et dans 1 cas au moins une transfusion (soit 9,1% des patients au total). L'évolution a été favorable dans les trois cas. Cependant la nécessité de transfusion au cours de paludisme grave n'est pas exceptionnelle puisque sur une série récemment publiée de 400 patients atteints de paludisme grave en France, et traités par quinine, 114 patients ont été transfusés (28,5%) (Bruneel.PlosONE.2010). La chronologie et l'existence de cas publiés (Zoller. EID. 2011) incitent à attribuer cet effet indésirable au moins en partie au MALACEF®. Le mécanisme de ce possible effet indésirable est actuellement inconnu. La négativisation 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 réticulocytopénie est un évènement indésirable connu de l'artésunate (RCP Guilin Pharmaceutical) mais sa fréquence n'a pas été précisée par le fabricant. Deux patients avaient une réticulocytose trop basse pour le niveau d'anémie, mais cette réponse médullaire insuffisante ne peut expliquer à elle seule une anémie aussi aiguë et intense. Chez ces patients dont le taux d'hémoglobine a baissé de plus de 40% en moins

d'une semaine, il est probable qu'il existe une perte simultanée de globules rouges dont le mécanisme reste à préciser.

3) Conclusion et modifications du PUT proposées

Une anémie plus ou moins sévère a été notée chez 3 patients sur 11. 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 sera modifié afin d'améliorer le suivi de cet effet indésirable. En cas d'observation d'une anémie, un bilan étiologique devra être réalisé (électrophorèse de l'hémoglobine, recherche d'un déficit en G6PD, test de Coombs, sérologie bactérienne ...) afin de mieux appréhender le ou les mécanismes en cause.

Au total, et 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.

Tableau 1 : Résumé des principales caractéristiques des patients mis sous MALACEF mai 2011-septembre 2011.

Patient	Sexe	Age (ans)	Poids (kg)	Signes de gravité au moment de la mise sous artésunate (critères OMS)	Pi (%)	Nombre de jours de traitement	Dose unitaire (mg)	Dose totale administrée (mg)	Evolution
Pt1	M	45	72	défaillance neurologique, ictère, hyperparasitémie	7	3	180	900	F
Pt2	M	10	32	défaillance neurologique, hémorragie, hémoglobinurie macroscopique, ictère, anémie profonde, acidose, insuffisance rénale	0,3	1	77	77	D
Pt3	F	29	60	défaillance neurologique, ictère, acidose, hyperlactatémie	2,7	7	186	1674	FEI
Pt4	F	42	132	hyperparasitémie	4	3	264	1320	F
Pt5	M	35	70	hyperlactatémie	1,7	3	170	850	F
Pt6	F	39	45	défaillance cardiocirculatoire, hyperparasitémie	7	2	120	480	F
Pt7	M	35	82	défaillance respiratoire, ictère, hyperlactatémie	1,7	2	200	800	F
Pt8	F	44	60	défaillance neurologique, respiratoire, cardiocirculatoire, acidose, hyperlactatémie, hyperparasitémie	9	7	150	1350	FEIS
Pt9	F	47	75	ictère	NA	1	180	540	F
Pt10	F	17	53	défaillance cardiocirculatoire, ictère, hypoglycémie, hyperlactatémie	1,7	1	120	360	FEI
P11	F	19	45	défaillance cardiocirculatoire, hyperparasitémie	4,5	2	110	440	F

Pi : parasitémie initiale, F : favorable sans séquelles, D : décès, FS : favorable avec séquelles liées au paludisme, FEI : favorable avec effet indésirable suspecté ou prouvé lié à l'artésunate. NA : non disponible, FEIS : FEI avec séquelles

Tableau 2 : Récapitulatif des évènements indésirables survenus sous MALACEF

Patient	Origine de l'information	Traitement antérieur	Traitement co-administré	Type d'évènement indésirable mis en évidence	Grade OMS	Evolution	Imputabilité
Pt2	A, B	atovaquone-proguanil quinine hydroxycarbamide	?	Hématome extradural	4	décès	En cours d'analyse
Pt3	A, C, D	quinine	cefotaxime metronidazole	Anémie Rétinopathie hypertensive	? 3	guérison amélioration	possible
Pt8	A, B	quinine	sufentanil midazolam cefotaxime	Anémie Coma Nécrose des extrémités	4 4 4	guérison réveil partiel amputation	possible
Pt10	A, B	artemether-lumefantrine	?	Anémie	4	amélioration	possible

A : fiche initiale ou finale de mise sous traitement, B : renseignements téléphoniques ou visite sur site, C : compte rendus hospitaliers, D : fiche de déclaration de pharmacovigilance.