

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

## **ATU nominative**

### **Résumé du rapport de synthèse N°2 (période de mai 2011 à février 2012)**

#### **Introduction**

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 d'informations (PUT<sup>1</sup>). Le Centre National de Référence (CNR) du Paludisme (site Pitié-Salpêtrière) 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 trimestrielle de ces données.

#### **I/ Répartition géographique des demandes**

Au 6 février 2012, **43** patients au total ont été traités par MALACEF® dans le cadre des ATU.

Les demandes émanaient de 21 structures hospitalières, réparties sur 14 départements comme suit :

- 25 (58,1%) soit plus de la moitié des patients, en Ile de France : Pitié Salpêtrière (21%), Kremlin Bicêtre (14%), Bobigny- Avicenne (4,7%), Bichat Claude Bernard (4,7%), HIA-Begin (4,7%), HIA-Val de Grâce (2,3%), Raymond Poincaré (2,3%), Colombes-Louis Mourier (2%), Robert Debré (2%), Tenon (2%),
- 9,3% en Aquitaine (Bordeaux), 9,3% en Bretagne (Rennes (4,7%), HIA Brest Clermont-Tonnerre (2,3%), Saint-Malo (2,3%)), 2,3% en Guyane (Cayenne), 2,3 à Lyon (Saint Joseph/Saint Luc), 2,3% en Midi-Pyrénées (Toulouse-Rangueil), 4,7% en région PACA (Marseille-Timone (2,3%), Marseille-HIA Laveran (2,3%)), 7% en Pays de Loire (Angers) et 2,3% en Rhône-Alpes (Chambéry) (Figure 1).

#### **II/ Caractéristiques des patients lors de la demande initiale**

- Données démographiques : l'âge moyen était de 44,7±16,7 ans avec des âges extrêmes compris entre 10 et 82 ans. Les hommes sont majoritaires : n=27 (62,8%) (Tableau 1).
- Données cliniques : les critères de l'ATU étaient vérifiés pour tous les patients sauf dans deux cas :
  - un patient allergique à la quinine et sans critères de gravité a reçu de l'artésunate pour un accès palustre avec vomissements ne permettant pas la voie d'administration orale.
  - un patient présentait un accès grave à *P. ovale* (cf. infra).
- Données de parasitémie : la parasitémie médiane était de 6% avec une amplitude de (1% ; 20%).

---

<sup>1</sup> Disponible sur le site internet de l'Afssaps ([www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr))

### **III/ Données de suivi des patients traités**

Le délai moyen de traitement par MALACEF<sup>®</sup> était d'environ 4 jours (2-6 jours) après le début des symptômes.

Sur les 43 patients traités, 18 ont reçu le MALACEF<sup>®</sup> comme seul traitement antipaludique.

Sur le plan clinique :

- 37 patients ont présenté une évolution clinique favorable sans séquelles sous traitement.
- Une patiente a présenté des séquelles fonctionnelles graves liées à son accès palustre (CIVD majeure avec amputation des doigts et des jambes, état paucirelationnel).
- 4 patients sont décédés :
  - Un patient de 10 ans, drépanocytaire homozygote, a été traité par quinine intraveineuse puis à titre exceptionnel par MALACEF<sup>®</sup> pour un accès à *Plasmodium ovale* avec signes respiratoires et neurologiques. Ce patient est décédé 12 heures après le début du traitement par MALACEF<sup>®</sup>. Les informations recueillies font état d'un décès par engagement sur hématome extra dural sans rapport avec le traitement et vraisemblablement sans rapport direct avec ce paludisme dû à une espèce habituellement responsable d'accès simples.
  - 3 patients sont décédés au cours de leur accès palustre avec défaillance multiviscérale. La responsabilité de l'artésunate, qui a été à chaque fois introduit tardivement et en deuxième ligne thérapeutique après la quinine dans 2 cas, semble très peu probable.
- Le taux de mortalité sur les 41 patients vérifiant les critères de l'ATU (paludisme grave à *P.falciparum* traité par artésunate) s'élève à **7.3%** (3/41).

Parasitémie :

Aucun échec parasitologique n'a été signalé.

Chez les 18 patients traités par MALACEF<sup>®</sup> seul, la clairance parasitaire a été complète en moins de 48 h (négativation du frottis mince). Les autres patients ont reçu d'autres médicaments antipaludiques avant le MALACEF<sup>®</sup>, ce qui ne permet pas une évaluation fiable de son efficacité.

Au total, le frottis après traitement de l'accès était : négatif pour 21 patients, positif pour 5 patients avec parasitémie <0,001%, non renseigné pour 17 patients.

Sur la base de ces données, l'efficacité du MALACEF<sup>®</sup> reste conforme aux données publiées.

### **IV/ Données de pharmacovigilance**

Hormis les 4 décès détaillés plus haut, les effets indésirables rapportés chez les patients traités sont les suivants :

- Une patiente a présenté 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<sup>®</sup>.
- Une patiente a présenté des troubles visuels (rétinopathie hypertensive) partiellement réversibles. D'après l'ophtalmologiste en charge de la patiente, la responsabilité du MALACEF<sup>®</sup> 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.

- Treize patients ont présenté un épisode d'anémie (dont 4 cas de grade 4 de l'OMS). Dans un cas, une corticothérapie générale a été prescrite et dans 5 cas au moins une transfusion (soit 11,6% de transfusion sur la totalité des patients traités). Une patiente a été transfusée dans les suites d'une fausse couche spontanée. 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. Pour les cas clarifiés, l'anémie semble être de 2 types principaux :
    - anémie hémolytique régénérative ou pas, persistante dans les suites de l'accès et après la fin du traitement par artésunate, parfois très à distance (J28).
    - anémie non régénérative multi factorielle (carentielle, drépanocytose hétérozygote, insuffisance rénale).
- Enfin, un cas d'anémie est survenu après un intervalle libre de 5 jours avec test de Coombs positif en IgM de type complément pouvant correspondre à des agglutinines froides. Il est rappelé que la nécessité de transfusion au cours de paludisme grave n'est pas exceptionnelle puisque, récemment, une publication concernant 400 patients français, tous traités par quinine pour un paludisme grave, recense 114 patients 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 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 réticulocytopénie est un événement 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 les 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.
- Deux cas d'hépatite cytolytique (>8 N) ont été rapportés. Il s'agit d'un effet indésirable potentiel de l'artésunate (cf Note d'Information Thérapeutique)). Dans un cas, d'autres cofacteurs médicamenteux hépatotoxiques étaient présents. L'évolution a été favorable dans les 2 cas.
  - Un cas d'éruption cutanée (urticaire ?) a été notifié, spontanément résolutif en quelques jours.

Quatre des 18 patients ayant reçu du MALACEF comme seul antipaludique ont présenté un ou plusieurs effets indésirables.

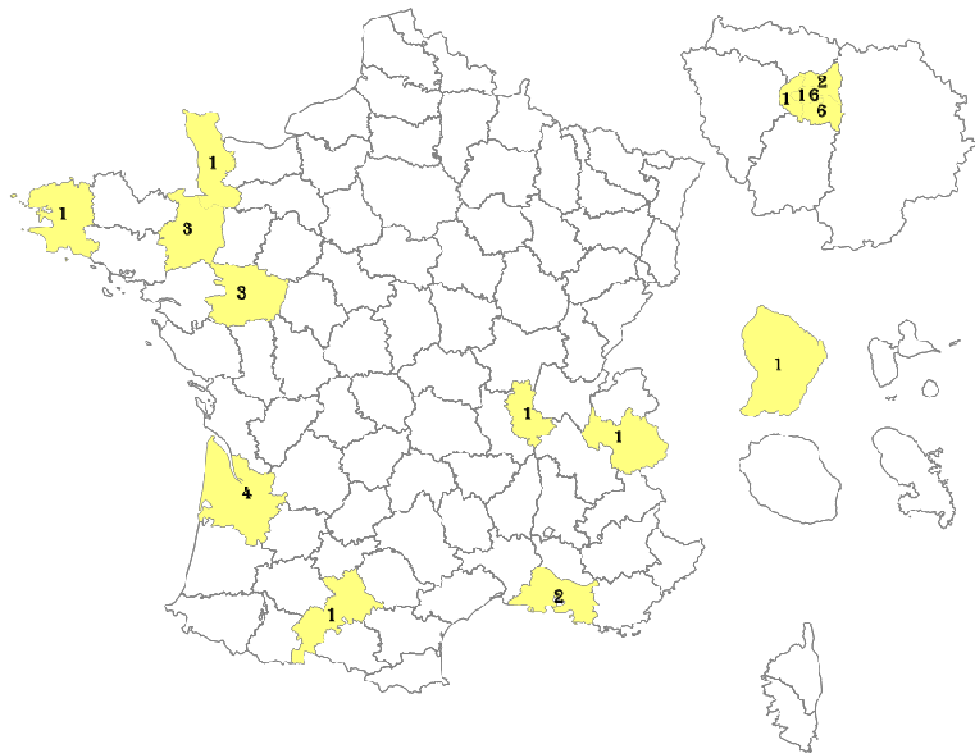
### **Conclusion**

Une anémie parfois sévère a été rapportée chez 13 patients sur 43 (soit 30%). 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. En cas d'observation d'une anémie, un bilan étiologique doit 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.

**Figure 1** : Répartition géographique des cas de paludisme d'importation traités par MALACEF® en France.



**Tableau 1** : Répartition des cas de paludisme d'importation traités par MALACEF® en fonction de l'âge et du sexe en France.

	Femmes	Hommes	Ensemble
0-19 ans	2 (12,5)	2 (7,4)	4 (9,3)
20-29 ans	5 (31,3)	1 (3,7)	6 (14,0)
30-39 ans	2 (12,5)	5 (18,5)	7 (16,3)
40-49 ans	4 (25,0)	2 (7,4)	6 (14,0)
>=50 ans	3 (18,8)	17 (63,0)	20 (46,5)
<b>Ensemble</b>	<b>16 (100)</b>	<b>27 (100)</b>	<b>43 (100)</b>