

Traitement du paludisme grave par artésunate intraveineux*

Intravenous artesunate for the treatment of severe malaria

F. Bruneel

Reçu le 23 octobre 2011 ; accepté le 1^{er} novembre 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé L'artésunate (AS), dérivé semi-synthétique de l'artémisinine, est un antipaludique très puissant. Dans le traitement du paludisme grave en zones d'endémie palustre, l'AS intraveineux (IV) est supérieur à la quinine (Q), tant chez l'adulte que chez l'enfant. En France, l'AS n'est disponible que depuis mai 2011, soumis à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Cette mise au point retrace l'histoire de l'AS dans le monde, rapporte les principales études cliniques démontrant sa supériorité sur la Q, puis détaille l'utilisation de l'AS en France et en Europe, ainsi que les modalités pratiques de sa prescription et de sa surveillance. **Pour citer cette revue : Réanimation 21 (2012).**

Mots clés Artésunate · Paludisme · *Plasmodium falciparum* · Réanimation · Quinine

Abstract Artesunate, a semi-synthetic derivative of artemisinin, has proven to be an efficient therapy for severe malaria. In endemic areas, the findings clearly support the superiority of intravenous artesunate over quinine for the treatment of severe malaria in both adults and children. In France, artesunate is available since May 2011. This review describes the history of artesunate, reports the major studies supporting the superiority of artesunate over quinine, details the use of artesunate in France and Europe, and describes the prescription practices and monitoring of artesunate. **To cite this journal: Réanimation 21 (2012).**

Keywords Artesunate · Malaria · *Plasmodium falciparum* · Intensive care · Quinine

F. Bruneel (✉)

Service de réanimation médicochirurgicale,
centre hospitalier de Versailles, hôpital André-Mignot,
177, rue de Versailles, F-78150 Le Chesnay, France
e-mail : fbruneel@ch-versailles.fr

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2012 dans la session : *Actualités en infectiologie*.

Introduction

La prise en charge du paludisme grave est une urgence et repose sur le traitement curatif antipaludique, le traitement en réanimation des défaillances d'organe et la surveillance continue de patients particulièrement fragiles. En France et en Europe, le traitement antipaludique de référence du paludisme grave d'importation était, jusqu'en 2010, la quinine (Q) intraveineuse (IV). Des études récentes, réalisées en zone d'endémie, ont montré qu'un dérivé de l'artémisinine (DA), l'artésunate (AS) utilisé par voie IV, était supérieur à la Q IV, mais aussi mieux toléré. Depuis mai 2011, l'AS est disponible en France sous condition d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Dans les années à venir, nous espérons vivement que cette avancée thérapeutique pourra contribuer à améliorer en France et en Europe le pronostic des formes les plus graves de paludisme d'importation, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Cette mise au point retrace l'histoire de l'AS dans le monde, puis détaille l'utilisation de l'AS en France et en Europe, ainsi que les modalités pratiques de son utilisation et de sa surveillance.

Épidémiologie du paludisme

Le paludisme reste, au plan mondial, un problème majeur de santé publique avec 3,3 milliards de gens exposés dans 90 pays d'endémie, environ 225 millions de cas en 2009, et près d'un million de morts par an, dont 91 % en Afrique et 85 % chez des enfants de moins de cinq ans [1]. Néanmoins et dès 2005, sous l'impulsion de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), du partenariat Roll Back Malaria et des États concernés, on assiste à une amélioration qui devient perceptible, puisque le nombre de décès est en baisse, estimé à 781 000 en 2009 [2]. Ce programme a nécessité 1,5 milliard de dollars en 2009, et nécessiterait idéalement six milliards en 2010. Ce programme s'articule essentiellement autour des cinq axes suivants :

- fourniture et utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide pour les personnes à risque ;

- amélioration de l'utilisation des tests de diagnostic rapide (TDR) du paludisme, afin de confirmer les cas suspectés et de traiter en priorité les accès palustres prouvés ;
- préférence donnée au traitement antipaludique combinant un DA et une autre molécule (*artemisine combined therapy* [ACT]) en cas de paludisme simple probable ou confirmé (200 millions de traitements prévus en 2011) ;
- pulvérisations d'insecticides à effet rémanent dans les foyers à risque ;
- traitement préventif intermittent durant la grossesse.

L'objectif ambitieux de ce programme est de faire baisser la morbidité et la mortalité liées au paludisme de 75 % entre 2005 et 2015 [2].

Dans tous les pays non endémiques, on parle de paludisme d'importation. La France est le premier pays touché avec 4 000 à 5 000 accès palustres annuellement, dont plus de 80 % à *Plasmodium falciparum*, 6 à 8 % d'accès graves et 20 à 30 décès par an [3].

Définitions du paludisme grave

Pour les pays d'endémie palustre, la définition du paludisme grave a été publiée par l'OMS en 2000 [4]. Elle requiert un frottis et/ou une goutte épaisse positifs en présence de formes asexuées de *P. falciparum* et au moins un critère clinique ou biologique de gravité. Il est probable que la prochaine version de cette définition puisse inclure le diagnostic de paludisme réalisé par les tests biologiques.

En France et dans les autres pays de non-endémie, les caractéristiques des populations et les moyens de prise en charge sont différents. En 2007, la révision de la conférence de consensus de 1999 consacrée à la prise en charge du paludisme d'importation à *P. falciparum* [5] a abouti à des recommandations pour la pratique clinique 2007 (RPC 2007), comprenant notamment une définition du paludisme grave d'importation, présentée sur le modèle de celle de l'OMS, mais plus adaptée aux données de la littérature concernant le paludisme d'importation et au contexte de soins européen (Tableau 1). Enfin, une étude française

Tableau 1 Paludisme grave d'importation de l'adulte : définition en France métropolitaine selon les recommandations pour la pratique clinique 2007 [5]

Pronostic	Critères de gravité	Fréquence
+++	Toute défaillance neurologique incluant Obnubilation, confusion, somnolence, prostration Coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	Toute défaillance respiratoire incluant Si VM ou VNI : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg Si non ventilé PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 90 % en air ambiant et/ou FR > 32/min Signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Toute défaillance cardiocirculatoire incluant Pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire Patient recevant des substances vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle Signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension	++
++	Convulsions répétées : au moins 2 par 24 heures	+
++	Hémorragie : définition purement clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl, hémocrite < 20 %	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l	+
+++	Acidose : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l)	++
+++	Toute hyperlactatémie : dès que la limite supérieure de la normale est dépassée. A fortiori si lactate plasmatique > 5 mmol/l	++
+	Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4 %, notamment chez le non-immun (selon les contextes, les seuils de gravité varient de 4 à 20 %)	+++
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/l ou urée sanguine > 17 mmol/l et diurèse < 400 ml/24 h malgré réhydratation	+++

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; FR : fréquence respiratoire.

multicentrique récente colligeant 400 adultes hospitalisés en réanimation pour paludisme grave a permis de conforter la pertinence de la définition des RPC 2007 et a pu mettre en évidence trois facteurs indépendamment prédictifs de la mortalité hospitalière à l'admission en réanimation : l'âge, le degré d'atteinte neurologique (score de coma de Glasgow) et la parasitémie [6].

Historique de l'utilisation des dérivés de l'artémisinine

L'artémisinine (ou *qinghaosu* en chinois) est une substance extraite d'une plante nommée *Artemisia annua* de la famille des Armoises. Ses propriétés fébrifuge et antimalarique sont connues en Chine depuis des siècles. Mais ce n'est qu'en 1971 que la substance active naturelle, l'artémisinine, a été isolée par des chercheurs de Shanghai. À partir de l'artémisinine, les pharmaciens ont produit de nombreux dérivés semi-synthétiques, nommés DA, comme l'artéméthér (AM), l'artéether, l'AS, l'artélinat, l'artémotil, la dihydroartémisinine ou l'artémisone... En revanche, il n'a pu être synthétisé à ce jour de dérivé totalement synthétique, ce qui pose au plan mondial un problème de production des DA, celle-ci restant en partie dépendante de la culture de la plante, qui s'avère relativement exigeante.

Dans ce contexte, et compte tenu d'une diminution de la sensibilité à la Q et aux autres antipaludiques notamment dans le Sud-Est asiatique, les DA sont utilisés en Chine depuis les années 1985 [7], suivie par l'Afrique. Ainsi, vers 1994, plusieurs milliers de patients ont été traités par DA (voies intramusculaire [IM], orale ou rectale), avec une bonne efficacité et une excellente tolérance [8].

Dans le même temps, plusieurs travaux expérimentaux réalisés par la même équipe du Walter Reed Army Institute of Research ont mis en évidence une neurotoxicité des DA chez le chien : celle-ci concernait surtout l'artéether mais aussi l'AM (par contre, beaucoup moins l'AS) ; la toxicité était corrélée à de très fortes doses (bien supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme) ; enfin, le chien était plus sensible que le rat lui-même plus sensible que le singe. Au plan clinique, il s'agissait d'une atteinte prédominante au niveau du tronc cérébral et de la moelle épinière, qui fut confirmée par les études anatomopathologiques (nécrose de certains neurones des noyaux du tronc cérébral, et chromatolyse plus étendue dans certains noyaux) [9–11]. La physiopathologie d'une telle toxicité n'est pas encore élucidée (rôle des radicaux libres ?).

C'est dans ce contexte d'interrogation sur le risque chez l'homme, alors que les DA sont bien tolérés en pratique clinique et qu'ils présentent beaucoup d'avantages par rapport à la Q, que deux études ont été publiées dans le même numéro du *New England journal of medicine*. La première concernait 560 adultes vietnamiens inclus

dans une étude randomisée en double insu testant la Q IM versus l'AM IM dans le traitement du paludisme grave. La mortalité dans le groupe AM était de 13 contre 17 % dans le groupe Q, ce qui n'était pas significatif ($p = 0,16$). Par ailleurs, la clairance parasitaire était plus rapide sous AM, mais la fièvre diminuait plus lentement et la durée du coma était plus longue, ainsi que la durée d'hospitalisation. Enfin, le traitement par AM était mieux toléré, avec un risque presque trois fois plus élevé d'hypoglycémie sous Q [12]. La deuxième étude randomisée concernait 576 enfants africains traités par AM ou Q, avec une mortalité de 20,5 % dans le groupe AM contre 21,5 % dans le groupe Q [13]. Au total, ces deux études ainsi qu'une méta-analyse regroupant sept études et 1 919 patients permettaient de conclure que l'AM était au moins aussi efficace que la Q, avec une meilleure tolérance, une plus grande facilité d'utilisation et une absence de neurotoxicité en clinique humaine [14]. À la suite de ces études, l'AM par voie IM a été très largement utilisé (plusieurs millions de traitements) au cours du paludisme grave en zone d'endémie, tant chez l'adulte que chez l'enfant. En revanche, il n'était disponible en France que sur ATU, et très peu utilisé en pratique (en cas d'allergie grave à la Q, de bloc auriculoventriculaire de haut degré, de fièvre bilieuse hémoglobulinurique), puisque n'ayant pas fait la preuve de sa supériorité face à la Q IV, toujours considérée comme traitement de référence du paludisme grave d'importation depuis plusieurs décennies.

Ère de l'artésunate intraveineux

Généralités et principaux intérêts de l'artésunate

Compte tenu de la bonne efficacité de l'AM IM, mais sans supériorité démontrée par rapport à la Q dans le traitement de l'accès grave, les chercheurs et les cliniciens se sont logiquement tournés vers un autre DA, l'AS, qui semblait présenter plusieurs avantages sur l'AM. En effet, le traitement antipaludique « idéal » se doit d'être parasiticide (et non parasitostatique), d'action rapide, agissant sur toutes les formes parasitaires, utilisable par voie veineuse (au moins initialement), avec une pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) favorable et une bonne tolérance, induisant le moins possible d'émergence de résistance, une fabrication selon des bonnes pratiques, et enfin à un coût acceptable. L'AS répondait à ces critères, notamment une action sur toutes les formes parasitaires, particulièrement sur les formes jeunes, à la différence de la Q qui agit surtout sur les formes matures. De ce fait, l'AS est susceptible de diminuer la séquestration parasitaire, car les formes jeunes ne peuvent cytoadhérer à l'endothélium, puisqu'elles n'ont pas encore pu acquérir de molécules d'adhésion. Par ailleurs, l'AS est supérieur à l'AM, puisqu'il est utilisable par voie IV avec une meilleure PK/PD, et a une

moindre toxicité démontrée lors des études expérimentales chez l'animal. En parallèle, et notamment en zone d'endémie, la Q IM ou IV présente plusieurs inconvénients : risque plus élevé d'hypoglycémie, cinchonisme diminuant nettement l'observance des cinq à sept jours de traitement notamment chez les patients conscients, et enfin maniement difficile en pratique sur le terrain (douleurs au point d'injection IM, calcul des doses de charge et d'entretien, ajustement selon la fonction rénale, préparation, vitesses d'injection par voie IV...).

Mécanismes d'action

Ils restent assez mal connus. Néanmoins, il semblerait que le mécanisme principal résiderait dans la génération de dérivés toxiques par scission du pont peroxyde présent dans l'AS au contact du fer réduit contenu dans la vacuole digestive du *Plasmodium*. Ces dérivés sont des radicaux libres très actifs, capables d'alkyler des protéines et des lipides parasitaires présents dans la vacuole et le cytosol, ce qui conduit à la mort du parasite. Une des cibles protéiques la plus étudiée est la *Pf SERCA-type calcium-dependant ATPase 6* (*PfATP6*) du réticulum endoplasmique, dont l'inhibition induit des modifications de l'homéostasie du calcium dans le parasite [15]. Par ailleurs, l'AS qui agit puissamment sur les formes jeunes (anneaux ou *rings*) augmenterait le phénomène d'épépinage (*pitting*) des globules rouges parasités par des formes jeunes, à l'occasion de leurs passages dans la rate [16].

Principales études cliniques : chronologie et conséquences

C'est dans ce contexte qu'en 2005 sera publiée par le groupe SEAQUAMAT (South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial) la première grande étude randomisée comparant l'AS IV à la Q IV. Au total, 1 461 patients (dont seulement 14 % d'enfants) atteints de paludisme grave ont été inclus : la supériorité de l'AS sur la Q a fait sa preuve en termes de mortalité (15 vs 22 % ; $p = 0,0002$) et de meilleure tolérance, avec trois fois plus de risque d'hypoglycémie dans le groupe Q ($p = 0,009$) [17]. Le nombre de patients à traiter pour sauver une vie s'échelonnait de 11 dans les unités d'Indonésie à 20 dans les centres du Bangladesh. Dans ce même article, les auteurs proposaient une méta-analyse associant leur effectif à ceux de quatre petites études antérieures (1 798 patients au total) confirmant la supériorité de l'AS IV dans le traitement du paludisme grave, essentiellement chez l'adulte. Ainsi, cet article démontrait clairement que l'AS IV était plus efficace, plus simple à administrer et mieux toléré que la Q IV. En conséquence de quoi, les recommandations OMS 2006 ont placé l'AS IV comme le traitement de choix du paludisme grave de l'adulte, dans les

pays d'endémie [18]. En revanche, chez l'enfant en zones d'endémie, l'AM IM, l'AS IM ou IV et la Q IV ou IM restaient les trois alternatives, sans supériorité prouvée d'une de ces molécules [18]. Néanmoins, une étude chez l'enfant africain restait encore vivement attendue par l'OMS.

Dès octobre 2005, le réseau européen TropMedEurop recommandait l'utilisation de l'AS IV pour traiter le paludisme grave d'importation. Cependant, le seul laboratoire fabricant l'AS IV (Guilin Pharmaceutical) est un laboratoire chinois, et le produit n'avait pas l'agrément des « bonnes pratiques de fabrication » (BPF) en France, en Europe et aux États-Unis, alors même qu'il avait l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Chine et dans les pays d'endémie. Il n'était donc pas possible en pratique d'utiliser l'AS IV au cours du paludisme grave d'importation.

En 2007, les médecins de la British Infection Society ont proposé que l'on puisse utiliser l'AS IV pour traiter le paludisme grave de l'adulte, après avis d'expert seulement et en association avec sept jours de doxycycline [19]. La même année, les experts français en cours de rédaction des RPC 2007 pour la prise en charge du paludisme faisaient le constat que l'AS IV ne pouvait être utilisé en France sans la certification BPF. Néanmoins, ces experts exprimaient la volonté forte de pouvoir rapidement bénéficier de ce traitement dans les meilleures conditions possibles pour traiter le paludisme grave d'importation [5]. Les Américains du Walter Reed Army Institute of Research travaillaient à la fabrication aux États-Unis de l'AS IV, avec certaines difficultés pour en obtenir des quantités suffisantes.

Deux ans plus tard, en 2009, la situation n'avait toujours pas évolué en France, et l'AS IV n'était pas autorisée. Nous avons donc constitué un groupe de travail multidisciplinaire (infectiologues, parasitologues, réanimateurs, urgentistes) à l'automne 2009 pour donner une impulsion à ce dossier d'autorisation. Ce groupe a progressé pas à pas, en bonne entente avec l'Afssaps, mais le problème de la certification BPF du produit chinois a compliqué cette progression.

C'est dans ce contexte que sera publiée, fin 2010, l'étude AQUAMAT (African Quinine Artesunate Malaria Trial) qui va pouvoir démontrer la supériorité de l'AS sur la Q au cours du paludisme grave de l'enfant en Afrique, avec une mortalité de 8,5 % sous AS versus 10,9 % sous Q ($n = 5 425$; $p = 0,0022$; nombre d'enfants à traiter pour sauver une vie = 41). Cette deuxième étude très attendue a d'autant plus sensibilisé l'OMS et la communauté à travers le monde que ces résultats exprimés en années de vie gagnées concluaient à 200 000 enfants sauvés par an [20]. En conséquence, mais aussi à la faveur des progrès réalisés par le laboratoire pour se mettre aux normes, l'OMS a octroyé fin 2010 la préqualification BPF à l'AS IV produit par le laboratoire Guilin Pharmaceutical. Enfin, une méta-analyse Cochrane concluait en 2011 à la supériorité de l'AS sur la Q [21].

L'artésunate intraveineux en France

Ces différentes données, ainsi qu'une analyse approfondie du dossier produit fourni par le laboratoire Guilin aux experts de l'Afssaps, nous ont finalement permis d'obtenir l'AS IV en France, fin mai 2011, pour traiter les accès palustres graves remplissant les critères de gravité de l'OMS. Il s'agit d'une mise à disposition sous la forme d'une ATU nominative.

En pratique au plan administratif

L'AS IV est fabriqué en Chine par le laboratoire Guilin Pharmaceutical. Il est importé en Europe essentiellement par le laboratoire ACR-Pharmaceuticals (Pays-Bas) qui fournit aussi d'autres pays européens à titre compassionnel. Le nom commercial de l'AS IV dont nous disposons est Malacef[®] en flacon de 60 mg. Chaque hôpital français qui le désire peut en commander pour traiter exclusivement les cas de paludisme grave chez l'enfant ou chez l'adulte. Cette prescription est strictement encadrée et surveillée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (PUT), disponible sur le site de l'Afssaps (www.afssaps.fr), en recherchant Malacef[®]) ou sur le site du CNR Paludisme (www.cnrpalu-france.org).

Muni de ce PUT, le pharmacien hospitalier fait une demande auprès de l'Afssaps pour obtenir l'autorisation de détention d'un stock d'urgence (Annexe E du PUT). Le produit doit être conservé à l'abri de la lumière, entre 15 et 25 °C, avec une stabilité de trois ans. Puis le pharmacien doit commander le produit auprès de son fournisseur habituel (au centre hospitalier de Versailles : laboratoire Intsel Chimos ; pour l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris : Agence générale des équipements et produits de santé [AGEPS]).

Dès que le médecin, le plus souvent en réanimation, prend en charge un paludisme grave qui répond à au moins un des 13 critères de gravité détaillés dans la fiche D1 du PUT (fiche de demande initiale de traitement), celui-ci peut demander à son pharmacien l'AS IV en faxant cette fiche dûment remplie. Le pharmacien peut alors délivrer immédiatement l'AS IV. Il devra ensuite transmettre cette fiche ainsi qu'une demande d'ATU nominative (Annexe C du PUT ; pour reconstitution du stock) à l'Afssaps ainsi qu'au CNR Paludisme — site Pitié Salpêtrière (seulement la fiche de demande initiale de traitement) qui est en charge avec l'Afssaps du suivi national des cas traités par AS IV. En parallèle, le PUT fournit une note d'information à donner au patient ou aux proches (Annexe B) au mieux avant de débiter le traitement. En fin de traitement, le médecin devra remplir la fiche de fin de traitement (Annexe D2 du PUT), ainsi que la fiche (Annexe D3) en cas d'effets indésirables. Ces deux fiches doivent être envoyées au CNR et à l'Afssaps.

En pratique, modalités d'utilisation

L'idéal est de débiter d'emblée le traitement de l'accès palustre grave par l'AS IV. Si l'AS IV n'est pas disponible dans l'heure, débiter le traitement classique par la Q IV. On pourra ensuite prendre le relais par l'AS IV si la Q est débiter depuis moins de 24 heures. Ce délai ne relève que d'un avis d'experts, car il n'y a pas encore de données sur ce point dans la littérature. La seule contre-indication donnée par le laboratoire est l'allergie connue à l'AS ou à un des autres DA ou à l'un des composants du médicament. Ce produit ne doit pas être utilisé durant la grossesse, sauf si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus.

Le produit est reconstitué et injecté immédiatement en IV continu au débit de 3 ml/min sur une voie périphérique ou centrale dédiée. Le schéma thérapeutique est de 2,4 mg/kg à h0, h12, h24, h48 et h72. À ce moment si seule la voie IV est disponible, le traitement sera poursuivi à 2,4 mg/kg par jour pour un total de sept jours de traitement. Si la voie orale est utilisable, le relais peut être pris par un traitement oral complet par AM-luméfantine (Riamet[®]) ou atovaquone-proguanil (Malarone[®]) selon les RPC 2007 [5].

Ainsi, par exemple pour un patient de 75 kg, la première injection est de 180 mg, soit trois flacons de 60 mg. La reconstitution du produit doit être minutieuse. Il faut ajouter le solvant fourni (1 ml de bicarbonate de sodium) dans le flacon de poudre et agiter doucement quelques minutes pour obtenir une solution limpide. Il faut ensuite laisser s'échapper le CO₂ produit en plantant une aiguille au niveau de l'opercule du flacon. Puis, il faut ajouter dans chaque flacon, 5 ml de glucosé à 5 %. Agiter à nouveau pour l'obtention d'une solution homogène et limpide. On dispose donc de trois fois 6 ml d'AS dilué à passer en six minutes en IV continu.

Effets indésirables et surveillance

Les plus classiques sont : rash et prurit ; vertiges, acouphènes, convulsions ; bradycardie, allongement du QT (électrocardiogramme quotidien durant le traitement) ; fièvre, céphalées ; élévation transitoire des transaminases ; diminution réversible du taux de réticulocytes et des leucocytes.

La surveillance est primordiale puisqu'il s'agit d'un nouveau médicament soumis à une ATU : un suivi durant le premier mois après le début du traitement est primordial. Il faut prévoir une surveillance neurologique en y intégrant la recherche d'une éventuelle ototoxicité. Il faut surveiller régulièrement la numération formule sanguine, particulièrement la présence d'une anémie hémolytique plus marquée qu'à l'habitude [22]. Si l'AS est utilisé chez la femme enceinte, le suivi fœtal doit être pratiqué en centre spécialisé. Enfin, la surveillance parasitologique (j3 ; j7 ; j28) doit être

d'autant plus rigoureuse que certaines données suggèrent que l'AS peut induire certains parasites dans une phase « dormante », avec un risque potentiel de rechute après la fin du traitement [23].

Données cliniques au cours du paludisme grave d'importation

L'AS est utilisé en Europe et aux États-Unis depuis peu, en usage compassionnel ou en ATU. À la différence des millions de patients traités en zone d'endémie palustre, les données au cours du paludisme grave d'importation sont donc encore très modestes. Un article norvégien a rapporté en 2008 les cas de neuf patients (pas de décès) [24]. En 2010, un article italien rapportait huit patients traités par AS et Q IV (un décès) [25] et le Center for Diseases Control rapportait 24 cas dont un décès [26]. Enfin en mai 2011, une étude collaborative européenne (sept centres en Allemagne, Danemark, Suède et Norvège) a rapporté 25 cas (sans décès) [22]. Néanmoins, cette étude a souligné que six patients (24 %) dans cinq centres différents ont présenté une anémie hémolytique inhabituelle survenue après la négativation de la parasitémie. Ces anémies hémolytiques sont donc actuellement sous haute surveillance, d'autant plus que ces six patients avaient reçu des doses significativement plus élevées d'AS que les autres.

Les premières données de surveillance françaises font état de 11 patients traités de juin à septembre 2011. Ces données sont encore en cours d'analyse par le CNR Paludisme et l'Afssaps ; mais il faut noter un décès et un cas de lourdes séquelles neurologiques non imputables au traitement par AS. Par ailleurs, trois patients ont présenté des anémies hémolytiques dont l'imputabilité à l'AS est en cours d'analyse.

Avenir

L'AS IV va progressivement prendre sa place dans le traitement du paludisme grave d'importation et nos connaissances sur ce traitement s'améliorer. Une étude AS IV versus Q IV au cours du paludisme grave d'importation n'est pas envisageable, et l'on pourrait même considérer qu'il s'agit d'une perte de chance de ne pas traiter les patients, notamment les plus graves, par AS IV.

Néanmoins, ce traitement puissant doit être surveillé et évalué avec les moyens sophistiqués dont nous disposons, notamment en termes de suivi neurologique approfondi. La surveillance parasitologique est importante, notamment à j28. Enfin, ce traitement est plus cher que la Q IV, mais au vu du nombre d'accès palustres graves en France, cet aspect financier n'apparaît pas pertinent [27].

Plus largement, au niveau mondial, l'utilisation des DA est aussi surveillée. Des résistances à l'AS sont apparues au Cambodge [28] et semblent en augmentation, mais restent

localisées à ce pays [29]. En cas de prise en charge d'un patient de retour du Cambodge, il conviendrait donc d'associer un autre antipaludique à l'AS. Parmi les autres points à surveiller, il faut noter : l'amélioration de la fabrication du produit selon les BPF les plus strictes, les problèmes de stocks de produit dépendants des cultures de l'armoise essentiellement en Chine, au Vietnam et à Madagascar, ces problèmes pouvant générer des fluctuations des prix au niveau mondial. Enfin, plusieurs équipes travaillent à l'obtention de dérivés totalement synthétiques, ce qui permettrait de s'affranchir des difficultés inhérentes à la culture de l'armoise, et probablement d'en améliorer les conditions d'élaboration.

Conclusion

L'AS IV a prouvé sa supériorité sur la Q dans le traitement du paludisme grave en zones d'endémie, chez l'adulte comme chez l'enfant. Par ailleurs, il est plus facile d'utilisation et mieux toléré que la Q. Dans les années à venir, l'AS doit contribuer à la diminution de la mortalité du paludisme grave d'importation en France. Ainsi, avec l'augmentation attendue des prescriptions d'AS en France, le système national de pharmacovigilance pourra aussi confirmer sa bonne tolérance et son absence de toxicité par comparaison à la Q, à replacer dans un contexte de paludisme d'importation en zone non endémique.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. World Health Organization (2010) World malaria report 2010. WHO, Geneva, http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/worldmalariareport2010.pdf
2. O'Meara WP, Mangeni JN, Steketee R, Greenwood B (2010) Changes in the burden of malaria in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* 10:545–55
3. Institut national de veille sanitaire, Centre national de référence du paludisme (2009) Rapport d'activités
4. World Health Organization (2000) Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94(Suppl 1):1–90
5. Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société de réanimation de langue française, et al (2008) Recommendations for clinical practice. Management and prevention of imported *Plasmodium falciparum* malaria (Revision 2007 of the 1999 consensus conference). *Med Mal Infect* 38:39–117
6. Bruneel F, Tubach F, Corne P, et al (2010) Severe imported falciparum malaria: a cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS One* 5(10):e13236
7. Klayman DL (1985) Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China. *Science* 228:1049–55
8. 1994) Artemisinin. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88(Suppl 1):1–65

9. Brewer TG, Peggs JO, Grate SJ, et al (1994) Neurotoxicity in animals due to arteether and artemether. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88(Suppl 1):33–6
10. Wesche DL, DeCoster MA, Tortella FC, et al (1994) Neurotoxicity of artemisinin analogs in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 38:1813–9
11. Brewer TG, Grate SJ, Peggs JO, et al (1994) Fatal neurotoxicity of arteether and artemether. *Am J Trop Med Hyg* 51:251–9
12. Tran TH, Day NP, Nguyen HP, et al (1996) A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 335:76–83
13. van Hensbroek MB, Onyiorah E, Jaffar S, et al (1996) A trial of artemether or quinine in children with cerebral malaria. *N Engl J Med* 335:69–75
14. Artemether–Quinine Meta-analysis Study Group (2001) *Trans R Soc Trop Med Hyg* 95:637–50
15. Eastman RT, Fidock DA (2009) Artemisinin-based combination therapies: a vital tool in efforts to eliminate malaria. *Nat Rev Microbiol* 7:864–74
16. Buffet PA, Safeukui I, Deplaine G, et al (2011) The pathogenesis of *Plasmodium falciparum* malaria in humans: insights from splenic physiology. *Blood* 117:381–92
17. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, et al (2005) Artesunate versus quinine for treatment of severe Falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* 366:717–25
18. World Health Organization (2006) Guidelines for the treatment of malaria. WHO, Geneva, <http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf>
19. Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G, et al (2007) UK malaria treatment guidelines. *J Infect* 54:111–21
20. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, et al (2010) Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 376:1647–57
21. Sinclair D, Donegan S, Lalloo DG (2011) Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD005967
22. Zoller T, Junghanss T, Kapaun A, et al (2011) Intravenous artesunate for severe malaria in travelers, Europe. *Emerg Infect Dis* 17:771–7
23. Teuscher F, Gatton ML, Chen N, et al (2010) Artemisinin-induced dormancy in *Plasmodium falciparum*: duration, recovery rates, and implications in treatment failure. *J Infect Dis* 202:1362–8
24. Morch K, Strand O, Dunlop O, et al (2008) Severe malaria and artesunate treatment, Norway. *Emerg Infect Dis* 14:1816–8
25. Bartoloni A, Tomasoni L, Bartalesi F, et al (2010) Combined intravenous treatment with artesunate and quinine for severe malaria in Italy. *Am J Trop Med Hyg* 83:274–6
26. Mali S, Steele S, Slutsker L, et al (2010) Malaria surveillance—United States, 2008. *MMWR Surveill Summ* 59:1–15
27. Watts G (2011) Use artesunate not quinine to treat severe malaria, say experts. *BMJ* 342:d2590. doi: 10.1136/bmj.d2590
28. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, et al (2009) Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 361:455–67
29. Dondorp AM (2011) Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, communication orale, Chicago