

ARTÉSUNATE ET PALUDISME SÉVÈRE EN PÉDIATRIE

LEFÈVRE A (1), LÉONARD P (2)

RÉSUMÉ : Le paludisme est une infection potentiellement mortelle qui touche particulièrement les sujets non immuns, dont les enfants de moins de 5 ans. Le paludisme d'importation est une pathologie rare en Europe mais, devant l'augmentation du nombre de voyageurs et des personnes en visite dans leur pays d'origine, il est important de ne pas le négliger. L'accès palustre, dans sa forme sévère, entraîne de nombreux décès pédiatriques dans les pays en voie de développement. Le traitement de choix est un anti-malarique par voie parentérale. Pendant longtemps, seule la quinine était utilisée pour cette indication. Sur base de solides études menées en Asie et en Afrique, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) préconise, depuis 2010, l'utilisation de l'artésunate en première ligne de traitement du paludisme sévère chez l'adulte et chez l'enfant. L'utilisation de l'artésunate permet une réduction de la mortalité dans l'accès palustre sévère. En Europe, plusieurs barrières persistent face à l'application de ces recommandations, notamment en termes de disponibilité et de coût. En pédiatrie et en médecine adulte, l'artésunate est le traitement de choix dans le paludisme sévère même si un monitoring étroit est indispensable, notamment au niveau hématologique, surveillant l'apparition d'anémie hémolytique différée post-artésunate (PADH), effet secondaire désormais reconnu.

MOTS-CLÉS : *Paludisme sévère - Artésunate - Anémie hémolytique post-artésunate différée*

ARTESUNATE AND SEVERE MALARIA IN PAEDIATRICS

SUMMARY : Malaria is a life-threatening infection which affects especially non-immune subjects including children under the age of 5. Imported malaria is a rare disease in Europe but, with the increasing number of travelers and people who are visiting friends or relatives, it is important not to neglect it. Severe malaria leads to many pediatric deaths in countries with limited resources. The treatment of choice is a parenteral antimalarial. For a long time, only quinine was used in that case. Based on strong studies conducted in Asia and Africa, WHO (World Health Organization) has recommended the use of artesunate as a first-line treatment for severe malaria in adults and children since 2010. The use of artesunate has shown a reduction in mortality rate in severe malaria. In Europe, there still are several barriers to the implementation of these recommendations, especially in terms of availability and cost. In pediatrics departments and adults, artesunate is the first-line treatment in severe malaria, although close monitoring is essential, especially at the hematological side, monitoring the development of delayed post-artesunate haemolytic anemia (PADH), a known side effect.

KEYWORDS : *Severe malaria - Artesunate - Post-artesunate delayed haemolytic anemia (PADH)*

INTRODUCTION

On estime à 216 millions le nombre d'épisodes palustres dans le monde en 2016, menant à 445.000 décès. Près de 70 % de ces décès surviennent parmi les enfants de moins de 5 ans et sont donc considérés comme un groupe à haut risque avec un taux de mortalité de près de 5 % notamment dans les pays en voie de développement (1, 2).

La diminution de l'incidence des cas de malaria au niveau mondial n'a pas entraîné de diminution des cas dans l'Union Européenne. Au contraire, depuis 2010, la tendance est l'augmentation du nombre de cas parallèlement au nombre de déplacements des voyageurs. En 2015, 6.199 cas sont rapportés en Europe (3). Le paludisme d'importation touche les touristes au retour de zones endémiques et, surtout, les populations immigrées récentes, les réfugiés et les populations immigrées installées qui visitent leurs amis et famille dans leurs pays d'origine. La majorité des cas sont des accès palustres non compliqués. Parmi les cas sévères, le taux

de mortalité est estimé entre 10 et 15 % malgré une prise en charge optimale en unité de soins intensifs (4). En Belgique, 277 cas de paludisme d'importation ont été enregistrés en 2016 dont la majeure partie en provenance d'Afrique et due au *P. falciparum* (3). La population pédiatrique représente à peu près 10 % des cas.

La gravité des manifestations cliniques du paludisme est liée, entre autres, au degré de l'immunité de l'hôte. Les enfants de moins de 5 ans doivent être systématiquement considérés comme des sujets non immuns et donc sont plus à risque de présenter une forme clinique compliquée impliquant une mortalité plus importante (5). Les autres facteurs de risque associés au développement d'un accès sévère de paludisme importé sont l'âge (nourrisson plus à risque), l'absence de chimioprophylaxie, le délai diagnostique et l'exposition lors du séjour en zone endémique (4).

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) recommande, depuis 2006, l'utilisation de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) dans la prise en charge du paludisme simple à *P. falciparum*, et l'artésunate en IV pour le traitement de première ligne des formes sévères de paludisme à *P. falciparum* chez l'adulte. Depuis 2010, ces recommandations sont applicables également chez l'enfant (6).

Des critères de gravité cliniques et biologiques établis par l'OMS définissent les formes sévères de paludisme devant être soignées dans une

(1) Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.

(2) Département de Médecine interne, Maladies infectieuses, CHU Liège, Belgique.

unité de soins intensifs. Ils ont été établis à partir d'études réalisées en zone endémique sur des populations immunes ou semi-immunes. Leur pertinence en ce qui concerne le paludisme d'importation reste donc à mieux définir chez l'enfant voyageur. La prise en charge d'un accès palustre sévère chez l'enfant nécessite une hospitalisation en raison de la rapidité d'évolution des symptômes et de la fréquence des troubles digestifs.

LES RECOMMANDATIONS

Le traitement de l'accès palustre dépend de la présence de critères de gravité et de l'espèce de *Plasmodium* infectante. Nous traiterons ici uniquement de l'infection à *P. falciparum*. Le paludisme non compliqué peut être traité par une bithérapie orale dont les CTA (artéméthér-luméfántrine, atovaquone-proguanil, pipéraquline-arténimol), pour autant qu'il n'y ait pas de troubles digestifs associés comme des vomissements, très fréquents chez l'enfant. En cas de paludisme sévère, il convient d'administrer des antipaludéens par voie parentérale. Il existe deux classes de médicaments disponibles pour le traitement parentéral : les alcaloïdes de quinquina (quinine et quinidine) et les dérivés de l'artémisinine (artésunate, artéméthér et artémotil). L'OMS recommande, depuis 2010, l'utilisation de l'artésunate IV en première ligne pour le traitement du paludisme sévère en pédiatrie.

Les dérivés de l'artémisinine (DA) sont des drogues de synthèse issues d'une plante redécouverte en Chine dans les années 70 et utilisée depuis longtemps par la médecine traditionnelle chinoise : le qinghaosu (*Artemisia annua*) ou armoise annuelle. Ce sont de puissants schizonticides sanguins agissant sur toutes les espèces de *Plasmodium*. En termes de santé publique, il est intéressant de signaler que les DA ont également une action sur les gamétocytes du *Plasmodium*, ce qui contribue à réduire la transmission de l'infection. Ils agissent sur les stades les plus précoces du cycle du *P. falciparum* intra-érythrocytaire et préviennent la maturation des parasites. L'action sur les formes jeunes empêche le développement de formes matures plus pathogènes, jouant ainsi un rôle important dans la prévention de la séquestration des hématies parasitées et donc des lésions tissulaires. Ils n'ont pas d'effet sur le cycle pré-érythrocytaire et sur les stades latents des *P. vivax* et *ovale* (hypnozoïtes). Les propriétés pharmacologiques des DA ont plusieurs conséquences thérapeutiques. L'élimination des formes jeunes

permet d'avoir une clairance parasitaire plus rapide qu'avec d'autres antipaludéens et donc une réduction significative de la séquestration des hématies parasitées. Les DA permettent également de réduire le nombre de parasites d'un facteur d'environ 10^4 à chaque cycle ce qui est bien supérieur aux anti-malariques classiques. La réponse clinique est ainsi plus rapide en comparaison avec la quinine (7)

L'artésunate est la molécule la plus administrée dans le traitement du paludisme sévère. La posologie intraveineuse recommandée chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 20 kg est de 2,4 mg/kg à l'admission, puis 12 heures, et 24 heures plus tard, et par la suite, toutes les 24 heures pour un maximum de 7 jours. Un relais par un antimalarique par voie orale doit être envisagé dès que possible. Depuis 2015, L'OMS recommande une dose plus élevée chez les enfants de moins de 20 kg (3 mg/kg/dose) pour des raisons de pharmacocinétique (6)

La quinine par voie intraveineuse a longtemps été le traitement de choix du paludisme sévère en Europe. Son index thérapeutique étant très bas, un monitoring rapproché est nécessaire. Elle présente de nombreux effets indésirables bien connus : hypotension, hypoglycémie, trouble du rythme cardiaque, cinchonisme et troubles digestifs.

Il a été démontré que l'utilisation de l'artésunate IV est plus sûre et plus simple que la quinine IV. En 2005, un large essai clinique randomisé multicentrique réalisé en Asie (SEA-QUAMAT pour South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial) compare l'artésunate et la quinine dans le traitement du paludisme sévère à *P. falciparum* en région endémique. L'essai est arrêté après inclusion de 1.461 patients en raison des résultats montrant un bénéfice net en termes de survie en faveur de l'artésunate. Il est en effet rapporté que l'artésunate IV réduit de 34,7 % la mortalité dans le paludisme sévère par rapport à la quinine IV (8). L'effet est encore plus bénéfique chez les patients avec une hyperparasitémie. Cet essai clinique montre des résultats similaires pour les adultes et les enfants (n=202 enfants de moins de 15 ans). Ainsi, en 2006, l'OMS modifie ses guidelines au profit de l'artésunate IV.

Ces résultats proviennent de zones faiblement impaludées et à transmission instable. Il existe cependant des différences de sensibilité aux antipaludéens entre la population pédiatrique en zone à forte transmission et les patients asiatiques. L'histoire naturelle de la maladie est aussi différente entre adultes et enfants. Il était donc, à l'époque, difficile d'élargir ces recom-

mandations à toute la population pédiatrique, en Afrique notamment.

Une autre recherche est alors menée, entre 2005 et 2010, afin d'apporter davantage de réponses quant à l'utilisation de l'artésunate en pédiatrie. Il s'agit d'un solide essai clinique randomisé multicentrique (AQUAMAT pour African Quinine Artesunate Malaria Trial) réalisé dans plusieurs pays d'Afrique. Il compare l'artésunate à la quinine par voie parentérale dans le traitement de l'accès palustre sévère chez l'enfant. Au total, 5.425 enfants de moins de 15 ans ont été inclus dans cette étude. Il est démontré que l'artésunate réduit significativement la mortalité infantile dans le paludisme sévère de 22,5 % ($p=0,0022$), comparativement à la quinine (9). D'autre part, l'incidence des convulsions, de coma et d'hypoglycémies est fortement réduite avec l'emploi de l'artésunate. Il est aussi important de noter qu'il n'y avait pas de différence significative sur l'incidence des séquelles neurologiques graves. Sur base de ces résultats, l'OMS préconise, dès 2010, l'utilisation de l'artésunate également en pédiatrie.

LA SITUATION EN EUROPE

Malgré les résultats des études ainsi que les recommandations internationales, il persiste plusieurs barrières à l'utilisation de l'artésunate en Europe. Un des obstacles principaux est la disponibilité du produit. En effet, il n'existe pas de produit qui réponde aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) requises pour l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du médicament en Europe (10-12). Le seul produit actuellement disponible est celui fabriqué en Chine par la firme pharmaceutique Guilin et utilisé lors des études des groupes SEAQUAMAT et AQUAMAT. En novembre 2010, l'OMS a inscrit ce produit sur la liste des médicaments pré-qualifiés. Le programme OMS de préqualification a pour but de rendre disponibles les médicaments de qualité prioritaires. Ceci assure que la production est évaluée et inspectée. Néanmoins, cette assurance qualité n'est pas identique à la certification BPF européenne, raison pour laquelle il n'existe pas encore d'AMM pour l'artésunate. En Belgique, il est cependant possible de se procurer de l'artésunate produit par les laboratoires Guilin. Le produit est distribué via une firme hollandaise (Laboratoire ACE Pharmacals/Artecef BV). L'artésunate est ainsi distribué sous le nom de Malacef® (10). Depuis 2007, Malacef® a reçu

une appellation de médicament dit « orphelin » (EU/3/07/430) par l'Agence Européenne du Médicament (AEM). Il est uniquement disponible pour un usage hospitalier et peut être utilisé nominativement à titre compassionnel. Dans d'autres pays européens comme la France, une autorisation temporaire d'utilisation nominative permet de pouvoir utiliser le produit avant l'AMM depuis 2011. Un produit répondant aux normes de BPF sera bientôt disponible en Europe. Il faut garder à l'esprit que son prix est élevé et fluctuant selon le marché international. En Belgique, un flacon de 60 mg coûte +/- 99 euros. Depuis 2013, il peut être remboursé en catégorie B par l'INAMI, selon certaines conditions (Tableau I). Il existe des stocks de produits disponibles dans plusieurs hôpitaux. Si les patients ne remplissent pas les conditions de remboursement, ils doivent être informés et doivent accepter la signature d'un consentement éclairé. Son utilisation reste donc rare et réservée à quelques indications bien définies (10). En Belgique, l'attitude adoptée concernant les indications est d'utiliser l'artésunate IV en présence d'une parasitémie isolée supérieure à 10 %, ou d'une défaillance systémique, ou d'au moins 3 critères de gravité. Un relais oral par bithérapie est envisagé dès que possible. Pour tout renseignement supplémentaire, il est possible de contacter l'Institut de Médecine Tropicale (Tableau II).

Depuis l'utilisation de l'artésunate en Europe comme première ligne de traitement, les données accumulées montrent son efficacité en termes de clairance parasitaire, de mortalité et de durée d'hospitalisation en unité de soins intensifs, ceci en conformité avec les données de littérature recueillies en zone endémique (13). De manière générale, la tolérance et la sécurité sont bonnes (14-17). Cependant, on rapporte l'apparition d'une anémie hémolytique post-artésunate différée (PADH) chez ≈ 20 % des patients avec un paludisme sévère d'importation. Cette anémie hémolytique apparaît dans les 2 à 3 semaines après traitement. Elle se retrouve chez les adultes et en pédiatrie, peu importe le sexe. La PADH est relativement fréquente mais rarement sévère, nécessitant une transfusion dans moins de 5 % des cas (17-20). En pédiatrie, on rapporte une incidence de PADH de 7 % chez des enfants africains avec paludisme sévère traités par artésunate IV (21). La physiopathologie de ce phénomène hémolytique est liée au mode d'action de l'artésunate et on ne retrouve pas ce phénomène après utilisation de la quinine. Le mécanisme en cause fait intervenir un pro-

Tableau I. Conditions de remboursement de l'artésunate IV. Selon le Moniteur belge-19.12.2013

Conditions de remboursement de l'artésunate IV (Malacef® IV 60 mg) par l'INAMI	
Le patient	Enfant âgé d'au moins 9 mois ou patient adulte présentant un accès grave de paludisme répondant aux critères suivants : - Parasitémie $\geq 10\%$ (ou 400.000/ μ l) Ou - Présence d'au moins 3 critères de malaria sévère/défaillance organique sévère, incluant au moins un critère de défaillance organique sévère Ou - Malaria cérébrale (incluant les signes de dysfonctionnement cérébral, d'altération de la conscience ou de convulsion), même si moins de 3 critères de malaria sévère sont présents Ou - Nécessité d'un traitement anti-malarique IV en cas d'intolérance majeure ou contre-indication à la quinine IV.
Le prescripteur	- Un médecin spécialiste en pathologies tropicales d'importation Attaché à un centre de vaccination agréé pour le certificat international de vaccination fièvre jaune Ou - Accord préalable d'un médecin spécialiste attaché à un tel centre
La pharmacie	Fourniture au pharmacien hospitalier d'un formulaire de demande standardisé signé par le médecin spécialiste
La posologie	2,4 mg/kg par administration, à répéter à 12h et 24h après la première dose et ensuite toutes les 24h jusqu'à ce qu'un relais par voie orale puisse être envisagé
La période de remboursement	- Période de 3 jours - Pour obtenir le remboursement jusqu'à maximum 7 jours, un rapport justificatif détaillé doit être rédigé par le médecin spécialiste
Le suivi	Le médecin spécialiste atteste : - Que les conditions de remboursement sont remplies - Suivi étroit pendant 28 jours après le début du traitement pour détecter tout effet indésirable, particulièrement les anémies hémolytiques - Remplissage d'un Case Reporting Form (disponible au secrétariat de l'IMT chez le Dr J. Clerinx (jclerinx@itg.be) et envoi à l'institut de Médecine Tropicale endéans un délai de 2 mois après le début du traitement - Données à la disposition du médecin conseil

Tableau II. Coordonnées de l'Institut de Médecine Tropicale (IMT) d'Anvers

Institut de Médecine Tropicale.
 Nationalestraat 155-2000 Anvers - BELGIQUE
 Tel : +32/ (0)3 247 66 66

cessus splénique d'épépinage (ou «pitting») qui consiste en une clairance parasitaire des érythrocytes infectés qui sont ensuite relâchés dans la circulation générale sans hémolyse. Ces globules rouges ayant été infectés (Once-infected Red Blood Cell ou oiRBC) ont une durée de vie plus courte, ce qui participe au phénomène d'anémie hémolytique retardée. La littérature rapporte que l'hyperparasitémie serait un facteur de risque, mais il semblerait que la concentration des oiRBC au cours de la première semaine de la maladie puisse être un meilleur marqueur prédictif du risque de PADH (17, 19, 20). Une étude française met en corrélation les taux d'oiRBC et la protéine-2 riche en histidine (HRP2) et

propose l'utilisation de la titration de l'HRP2 par bandelette comme test prédictif rapide et fiable de l'hémolyse tardive à J3 de l'infection (22). Au vu de ces données, il est actuellement nécessaire et recommandé de poursuivre un monitoring hématologique jusqu'à 4 semaines chez les patients traités par artésunate injectable pour un paludisme sévère (17, 18-20).

En ce qui concerne l'apparition de résistance à l'artémisinine, elle consiste surtout, pour l'instant, en une clairance parasitaire retardée. Les territoires touchés sont situés en Asie du sud-est : la Thaïlande, l'ouest du Cambodge, le sud du Vietnam et du Myanmar. Hormis un risque potentiel de réduction d'efficacité de l'artésunate chez les voyageurs revenant de cette zone, l'émergence de résistance n'a pas, à l'heure actuelle, d'impact sur la thérapeutique du paludisme en Europe. A moyen ou long terme, l'évolution de l'extension des zones de résistance est à suivre attentivement et pourrait justifier l'adaptation des recommandations (23).

CONCLUSION

L'artésunate est le traitement de choix pour l'accès palustre sévère à *P. falciparum*. En Belgique, il est utilisé en première ligne même si sa disponibilité et son prix restent des obstacles. Les expériences accumulées en Europe dans le paludisme d'importation indiquent que cette molécule est plus sûre et plus efficace que la quinine chez l'adulte et chez l'enfant. L'existence d'épisode hémolytique différé justifie une surveillance clinique et biologique tardive mais ne remet pas en cause le bénéfice de l'artésunate par rapport à la quinine. Les perspectives d'avenir sont l'utilisation de tests prédictifs fiables de cet effet secondaire.

BIBLIOGRAPHIE

- World Health Organization.— *World malaria report: 2017*. Geneva, 2017, 24-25.
- Von Seidlein L, Olaosebikan R, Hendriksen I, et al.— Predicting the clinical outcome of severe falciparum malaria in African children: finding from a large randomized trial. *Clin Infect Dis*, 2012, **54**, 1080-1090.
- European Centre for Disease Prevention and Control.— *Malaria*. In : ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm : ECDC, 2018, 1-2.
- Bruneel F, Tubach F, Corne P et al.— SIMA study group. Severe imported falciparum malaria: A cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS ONE*. 2010 Oct, 8; **5** (10) : e13236.
- Dubos D, Dauriac A, El Mansouf L et al.— Imported malaria in children : incidence and risk factors for severity. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010, **66**, 169-174.
- World Health Organization.— *Guidelines for the treatment of malaria*. Third edition. Geneva, 2015, 71-77.
- White NJ.— Qinghaosu (Artemisinin) : the price of success. *Science*, 2008, **18**, 320-330.
- Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, et al., South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group.— Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: A randomised trial. *Lancet*, 2005, **366**, 717-725.
- Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, et al.— Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT) : An open-label, randomised trial. *Lancet*, 2010, **376**, 1647-1657.
- Kreeftmeijer-Vegter A, Clerinx J, van Genderen PJ et al.— Treatment outcome of intravenous artesunate in patients with severe malaria in the Netherlands and Belgium. *Malar J*, 2012, **11**, 102.
- Shanks G.— For severe malaria, artesunate is the answer. *Lancet*, 2010, **376**, 1621-1622.
- Zoller T, Junghanss T, Kapaun A. et al.— Intravenous artesunate for severe Malaria in travelers, Europe. *Emerg Infect Dis*, 2011, **17**, 771-777.
- Kurth F, Develoux M, Mechain M et al.— Intravenous artesunate reduces parasite clearance time, duration of intensive care, and hospital treatment in patients with severe malaria in Europe: The Trop-Net Severe Malaria Study. *Clin Infect Dis*. 2015, **61**, 1441-1444.
- Cramer J, López-Vélez Ro, Burchard G. et al.— Treatment of imported severe malaria with artesunate instead quinine-more evidence needed ? *Malar J*, 2011, **10**, 256.
- Kurth F, Develoux M, Mechain M and al.— Severe malaria in Europe: an 8-year multi-centre observational study. *Malar J*, 2017, **16**, 5.
- Askling H, Bruneel F.— Management of imported malaria in Europe. *Malar J*, 2012, **11**, 328.
- Jauréguiberry S, Ndour P, Roussel C et al. Post-artesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the live-saving effect of artemisinins. *Blood*, 2014, **124**, 167-175.
- Rolling T, Wichmann D, Schmiedel S et al.— Artesunate versus quinine in the treatment of severe imported malaria: comparative analysis of adverse events focussing on delayed haemolysis. *Malar J*, 2013, **12**, 24.
- Jauréguiberry S, Thellier M, Ndour P and al.— Delayed-onset hemolytic anemia in patients with travel-associated severe malaria treated with artesunate, France, 2011-2013. *Emerg Infect Dis*, 2015, **21**, 804-812.
- Jaureguiberry S, Thellier M, Ndour PA, et al.— Delayed-onset hemolytic anemia in patients with travel-associated severe malaria treated with artesunate. France, 2011-2013. *Emerg Infect Dis*, 2015, **21**, 804-812.
- Rolling T, Agbenyega T, Issifou S et al.— Delayed hemolysis after treatment with parenteral artesunate in african children with severe malaria-A double-center prospective study. *J Infect Dis*, 2014, **209**, 1921-1928.
- Ndour PA, Larréché S, Jaureguiberry S et al.— *Prédiction fiable de l'anémie hémolytique post-artésunate par test rapide*. Prix RICAI 2015. En ligne: <http://www.ricai.fr/archives> - Dernière consultation le 08/01/2019.
- World Health Organization.— *Status report on artemisinin resistance and ACT efficacy*. August 2018. Geneva, 2018, 8-9.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Lefèvre-Bah, Service de Pédiatrie, CHU Liège, 4000 Liège, Belgique.

Email : annabelle.lefevre@chrcitadelle.be