



HAL
open science

Place de l'artésunate injectable dans la prise en charge du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* au CHU de Rouen

Marie Perrigault

► **To cite this version:**

Marie Perrigault. Place de l'artésunate injectable dans la prise en charge du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* au CHU de Rouen. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01495849

HAL Id: dumas-01495849

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01495849>

Submitted on 27 Mar 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

2016

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2016

par

PERRIGAULT Marie

Née le 18 août 1989 à Évreux

Place de l'artésunate injectable dans la prise en charge du paludisme grave à Plasmodium falciparum au CHU de Rouen.

Président du jury : GARGALA Gilles, MCU-PH

Membres du jury : FAVENNEC Loïc, PU-PH

VANDECANDELAERE Mélanie, docteur en pharmacie

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

2016

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2016

par

PERRIGAULT Marie

Née le 18 août 1989 à Évreux

Place de l'artésunate injectable dans la prise en charge du paludisme grave à Plasmodium falciparum au CHU de Rouen.

Président du jury : GARGALA Gilles, MCU-PH

Membres du jury : FAVENNEC Loïc, PU-PH

VANDECANDELAERE Mélanie, docteur en pharmacie

Remerciements

Je remercie tout d'abord énormément Gilles GARGALA pour tout le temps et la patience qu'il m'a accordés ces derniers mois, pour toutes ses précieuses lectures et ses corrections.

Je remercie Loïc FAVENNEC et Mélanie d'avoir pris le temps de lire cette thèse et d'assister à ma soutenance.

Je remercie tout particulièrement mon papa et ma maman d'avoir été là pendant toutes ces années, de m'avoir autant soutenue jusqu'à cet oral qui clos un sacré chapitre de ma vie.

Je remercie mon petit frère adoré, mon amoureux, Christel, Justine, Baptiste, Aurélie et Clémence d'être là pour moi tout simplement.

Je remercie chaleureusement Luna, Frida et Zazou...

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoît VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>sumombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>sumombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel MARION-LETELLIER	UFR	Physiologie
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine RONDANINO	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
----------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p.19
1. LE PALUDISME	p.21
1. La découverte	p.21
2. Le parasite	p.21
3. Le vecteur	p.21
4. La transmission	p.23
5. Le cycle	p.23
6. Les symptômes	p.25
6.1. Accès simple	p.25
6.2. Accès grave	p.26
6.2.1. Définition	p.26
6.2.2. Tableau clinique	p.26
6.2.3. Tableau biologique	p.27
6.2.4. Accès pernicieux ou neuropaludisme	p.27
6.2.5. Facteurs de risque d'une forme grave	p.27
6.2.6. Facteurs pronostics de mortalité	p.28
7. Le diagnostic biologique	p.28
8. Le diagnostic différentiel	p.30
9. La prévention	p.30
9.1. Prévention individuelle vis à vis des piqûres d'insectes	p.30
9.2. Prévention collective anti-vectorielle	p.31
10. La résistance du vecteur et du parasite	p.31
11. La prévention médicamenteuse	p.32

12. Le paludisme d'importation	p.33
13. Épidémiologie	p.35
2. L'ARTEMISININE ET SES DERIVES	p.37
1. La plante	p.37
2. L'artémisinine	p.38
3. Les dérivés	p.38
4. L'artésunate	p.39
4.1. Mécanisme d'action	p.39
4.2. Pharmacologie	p.40
4.3. Pharmacocinétique	p.40
4.4. Variabilités des paramètres pharmacocinétiques	p.41
4.5. Posologie	p.41
4.6. Relais per os	p.42
4.7. Mode d'administration	p.42
4.8. Forme pharmaceutique	p.43
4.9. Effets indésirables	p.44
4.10. Contre indications	p.46
4.11. Précautions d'emploi	p.46
4.12. Traitement sur des terrains particuliers	p.46
4.13. Suivi des patients	p.47
4.14. Résistance	p.47
5. Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA)	p.49
3. LA QUININE	p.49
1. La pharmacocinétique	p.49
2. La posologie	p.49

3. Les formes pharmaceutiques	p.50
4. Les effets secondaires	p.50
5. Contre-indications	p.51
6. Les précautions d'emploi	p.51
7. Traitement sur terrain particulier	p.52
8. Surdosage	p.52
4. COMPARAISON QUININE/ARTESUNATE	p.52
1. Action sur la parasitémie	p.52
2. Action sur la cytoadhérence	p.53
3. Études comparatives	p.53
4. Coût	p.55
5. ATU	p.56
1. Définition de l'ATU nominative	p.56
2. Cas de l'artésunate	p.56
3. Le rôle du pharmacien	p.57
6. ETUDES DE CAS	p.58
CONCLUSION	p.73

Liste des figures

- Figure 1 : *Anopheles gambiae* page 22
- Figure 2 : Proportion des cas de paludisme grave en France métropolitaine de 2000 à 2011 page 34
- Figure 3 : Nature des séjours des cas de paludismes d'importation en France en 2014 page 35
- Figure 4 : Principaux foyers du paludisme à *P. falciparum* page 36
- Figure 5 : *Artemisia annua* page 37
- Figure 6 : Dérivés de l'artémisinine page 39
- Figure 7 : Molécule d'artésunate page 40
- Figure 8 : Clairance parasitaire selon différents antipaludiques page 53
- Figure 9 : Campagne contre le paludisme page 76

Liste des tableaux

Tableau 1 : Chimio prophylaxie antipaludique selon les zones de chimiorésistance page 33

Tableau 2 : Doses d'artésunate par injection en fonction du poids page 43

Tableau 3 : Nombre de cas d'accès palustres au CHU Charles Nicolle page 61

Tableau 4 : Comparaison entre les différents patients du lieu de séjour, de sa nature et de sa durée page 61

Tableau 5 : Comparaison entre les différents patients selon leur sexe, leur âge, leur origine ethnique, leur lieu de naissance et leur pays de résidence page 63

Tableau 6 : Comparaison de la date du retour de séjour, de la date des symptômes, de la date de consultation et du diagnostic pour les 22 patients page 64

Tableau 7 : Liste des critères de gravité clinique et biologique déclarés pour les 22 patients page 66

Tableau 8 : Traitement, relais, effets secondaires et évolution des cas des 22 patients page 69

Tableau 9 : Les différentes formes de protection employées par les patients, le suivi de la protection, savoir si elle était appropriée ainsi que la zone de séjour page 71

INTRODUCTION

Le paludisme est la première endémie tropicale mondiale.

En 2015, selon les estimations de l'OMS, cette maladie a été contractée par 214 millions de personnes et en a tué 438 000. Les principales victimes de cette parasitose sont les enfants en bas âge. (1)

Il existe aujourd'hui un risque de transmission du paludisme dans 107 pays à travers le monde. C'est le continent africain qui est le plus touché en terme de mortalité, et plus particulièrement l'Afrique subsaharienne. Le paludisme est également présent en Amérique du Sud et du Nord (Mexique) ainsi que dans le sud du continent asiatique. En Europe, seule la Turquie connaît des cas de paludisme autochtone. La France est le pays européen non endémique le plus touché, en revanche, ne sont déclarés sur son sol que des cas de paludisme d'importation.

Le paludisme est dû à un parasite du genre *Plasmodium*. Il existe cinq espèces différentes : *Plasmodium (P.) falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*. Le vecteur de ce parasite est un moustique du genre *Anopheles*. *P. falciparum* se distingue des 4 autres espèces par sa prévalence la plus élevée, sa plus grande sévérité et son taux de mortalité très élevé. Il se différencie de *P. vivax* et *P. ovale* par son incapacité à produire des formes latentes intra-hépatocytaires appelées hypnozoïtes (stade parasitaire de dormance). Ces dernières permettent, parfois des mois voire des années après la première crise (ou primoinvasion), une reviviscence des formes sanguines et donc des symptômes. Concernant *P. malariae*, il détient le record de durée entre la primoinvasion et les accès de reviviscence mais la localisation des formes « dormantes » est toujours discutée et en aucun cas il ne s'agit de formes hépatiques.

Les premiers symptômes généraux sont l'état grippal et la fièvre.

L'espèce *P. falciparum* nécessite un traitement en urgence car, même s'il ne se complique pas systématiquement (on parle alors d'accès simple), il peut être responsable d'un accès palustre grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient. Une fièvre élevée chez un patient revenant

d'une zone d'endémie doit d'abord être considérée comme un accès palustre jusqu'à preuve du contraire.

Pour se prémunir de cette infection, il faut mettre en œuvre des moyens de protection contre la piquûre de l'anophèle femelle qui seule pique l'homme (ce repas sanguin étant un pré-requis à la ponte de ses œufs). Il existe également des traitements chimioprophylactiques.

On distingue 3 zones géographiques de transmission du paludisme en fonction de l'existence de la sensibilité des souches parasites aux antipaludiques. En fonction de chaque zone de chimiorésistance, la prophylaxie à prendre est différente.

C'est en 1878, qu'un médecin militaire français, Alphonse Laveran, découvre le paludisme.

Longtemps traité par la molécule de quinine, cette maladie l'est aujourd'hui en priorité, lorsque c'est possible, par des dérivés de l'artémisinine, comme l'artésunate.

Au CHU de Rouen, au sein de la pharmacie à usage intérieur, il existe un protocole particulier, pour la délivrance de ce médicament, puisqu'en France, cette molécule est soumise à une procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative.

Dans une première partie, nous exposerons les principales caractéristiques, notamment épidémiologiques, du paludisme, (son mode de transmission, les moyens de prévention), puis nous définirons des différentes présentations clinico-biologiques que peut prendre un accès palustre.

Les deux parties suivantes aborderont les molécules d'artésunate et de quinine, puis les différences qui existent entre elles. Le point sera ensuite fait sur le processus d'ATU, avec l'explication de toutes ses modalités au CHU de Rouen.

Enfin, après avoir analysé en détail le cas d'un patient décédé d'un accès grave au CHU de Rouen en 2011, 22 autres cas de paludisme grave seront détaillés à l'aide de différents tableaux.

1. LE PALUDISME

1. La découverte

Alphonse Laveran est affecté en 1878, en tant que médecin, dans un hôpital de Constantine en Algérie. C'est là qu'il découvre l'agent responsable du paludisme : le *Plasmodium*.

Pour cela, il observe le sang de patients atteints et y trouve « des corpuscules sphériques, hyalins, d'ordinaire pigmentés et des éléments en croissant très caractéristiques ».

Le 6 novembre 1880, il aperçoit des éléments mobiles. Dès lors, il en conclut qu'il est en présence d'un parasite.

Il présente le 23 novembre 1880 une communication à l'académie de médecine : « Note sur un nouveau parasite trouvé dans le sang de plusieurs malades atteints de fièvre palustre ».

Pour sa découverte du *Plasmodium* et pour l'ensemble de ces travaux sur la parasitologie, Alphonse Laveran reçoit le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1907.(2)

2. Le parasite

Plasmodium sp. est un hématozoaire. Il existe de nombreuses espèces de *Plasmodium* mais seulement 5 sont à l'origine d'une pathologie humaine.(3)

3. Le vecteur

La transmission du paludisme s'effectue par son hôte définitif, la femelle, hématophage, d'un moustique, du genre *Anopheles*. Il en existe plusieurs espèces et les plus dangereuses pour l'Homme s'avèrent être celles qui sont anthropophiles et endophiles (respectivement qui préfèrent piquer les hommes et qui se reposent à l'intérieur des habitations). On considère que plus d'une cinquantaine d'espèces pourrait transmettre le paludisme.

L'Homme est le principal réservoir de parasites. Ces insectes vivent en milieu humide à des températures quasiment toujours supérieures à 18°C. Ils n'évoluent généralement pas au-dessus de 1500 mètres d'altitude. Les larves se développent dans une eau douce et non polluée et ne s'éloignent que de 300 mètres du lieu de leur naissance.

Les femelles moustiques piquent en soirée ou la nuit, une fois le soleil couché. Cet hôte définitif du *Plasmodium* a une durée de vie de 3 à 12 semaines et prend des repas sanguins pour la maturation de ses œufs.

Anopheles gambiae est considérée comme le principal vecteur africain de l'infection à *P. falciparum*. Un anophèle infecté devient infectant et transmet alors la maladie au bout de 4 à 5 semaines. (1)



Figure 1 : *Anopheles gambiae*

Source : National géographique

4. La transmission

Pour que l'anophèle femelle transmette le paludisme à l'Homme, il faut que soient réunies des conditions d'humidité, de température et d'altitude optimales pour permettre le développement non seulement du vecteur mais également du parasite chez ce vecteur.

Dans ce contexte, on parle de stabilité du paludisme, et on qualifie un paludisme d'instable, lorsque la transmission ne se fait que sur une très courte durée (souvent lors de périodes de très forte pluie). Dans ces conditions, l'Homme ne peut développer une immunité protectrice, appelée prémuniton, et les taux de mortalité les plus élevés sont alors observés.

Cependant, des paludismes stables se rencontrent également avec une mortalité plus faible notamment chez les personnes ayant acquis, au fil du temps (en général à l'adolescence, la mortalité infantile restant importante) une immunité spécifique. L'Homme développe une prémuniton efficace grâce à une certaine pression parasitaire (contact prolongé et constant avec le parasite).

Il existe l'éventualité d'un paludisme transmis par transfusion sanguine ou par des aiguilles contaminées.

En France, le dépistage du paludisme est obligatoire chez les donneurs de sang de retour d'une zone d'endémie depuis moins de 4 mois et jusqu'à la troisième année après leur retour. Avant ces quatre mois, le don de sang n'est pas possible.

Une femme enceinte peut aussi transmettre à son fœtus un paludisme congénital et on parle alors de transmission verticale.(1)

5. Le cycle

Les deux principales étapes de cette maladie sont d'abord la phase hépatique (ou intra-hépatocytaire) qui est, en terme clinique, la phase d'incubation, donc asymptomatique, puis la phase d'état, cliniquement parlante, qui se déroule dans le sang et notamment dans les globules rouges et on parle alors de phase érythrocytaire.

Lorsque le moustique pique l'Homme pour son repas sanguin, il lui injecte des sporozoïtes contenus dans ses glandes salivaires. Ces derniers gagnent rapidement le foie et mûrissent en schizontes dans les hépatocytes, c'est la schizogonie hépatique. Les hépatocytes vont éclater après un minimum de 6 à 7 jours et libérer des mérozoïtes .

Lors de la phase sanguine, les mérozoïtes infectent les globules rouges. Dès lors, le parasite, appelé trophozoïte à ce stade, absorbe l'hémoglobine et neutralise l'hème qui lui est toxique, libérant un pigment (l'hémozoïne). Les trophozoïtes matures vont former des schizontes contenant 8 à 32 noyaux fils. Quand les hématies éclatent, elles vont chacune libérer de 8 à 32 mérozoïtes issus de la reproduction asexuée du parasite (ou schizogonie).

Cette phase sanguine va se perpétuer sous forme de cycles asexués successifs entraînant une augmentation de la densité parasitaire.

C'est au moment de l'éclatement des hématies et de la libération de leur contenu que surviennent les accès de fièvre caractéristiques de l'accès palustres. Rarement observé lors des accès de primo-invasion, nous pouvons assister à une fièvre périodique dite tierce pour *P. falciparum*, c'est à dire survenant toutes les 48 heures.

Il faut ensuite, selon l'état de prémunition du sujet infecté et selon qu'il ait ou non reçu un traitement spécifique, une à deux semaines pour que se produise la maturation de certains trophozoïtes en gamétocytes, qui permettront ensuite au cycle (sexué) de se continuer chez le moustique après un nouveau repas sanguin.

Chez les moustiques, les gamétocytes se différencient en gamètes mâles ou femelles qui fusionnent pour donner un ookinète. Ce dernier devient un oocyste dans l'estomac et permet la production de sporozoïtes qui migreront ensuite dans les glandes salivaires. Chez le moustique, la sporogonie dure entre 9 et 20 jours quand les conditions environnementales sont optimales.(4)

6. Les symptômes

Le délai entre la piqûre et l'apparition des premiers symptômes est en général de 7 à 14 jours.

Le premier symptôme clinique est la fièvre brutale et élevée, qui dépasse les 39°C. Le patient souffre de myalgies et de céphalées.

Le diagnostic différentiel le plus classique est l'affection grippale. Des vomissements et de la diarrhée peuvent accompagner cet état grippal. Les patients décrivent un malaise général.

L'hémolyse due à l'éclatement des globules rouges entraîne une anémie normocytaire qui s'avère parfois profonde et qui peut même dans certains cas, nécessiter une transfusion sanguine. On retrouve donc au cours de l'accès palustre, tous les symptômes de l'anémie : pâleur, essoufflement, fatigue, palpitations, étourdissements, maux de tête.

L'hémoglobine ainsi libérée est partiellement transformée en bilirubine par le foie mais face à cet excès, une élimination se fait par les urines et on assiste à une hémoglobinurie. Les urines se font alors rares et sont foncées.

Une thrombopénie survient, due notamment à une séquestration et une destruction des plaquettes dans la rate.

La rate qui a pour rôle la destruction des globules rouges parasités s'hypertrophie à cause de son hyperactivité et devient molle par l'accumulation de sang. La palpation apporte la preuve de la splénomégalie.

Lors de la grossesse, le paludisme peut générer des avortements spontanés. Des cas de mort in utero, de prématurité et d'hypotrophie foetale ont été décelées. (1) (5)

6.1. Accès simple

En l'absence de signes de gravité, il est possible de traiter un accès palustre, dit simple, en ambulatoire. Le traitement est alors administré par voie orale si le patient n'a pas de vomissements.

Il est nécessaire de veiller à la stricte observance du patient pour éviter

toutes complications.

On doit aussi prendre en compte l'absence de facteur de risque associé. En effet, cela ne peut pas concerner les enfants, les femmes enceintes, les patients âgés, les splénectomisés ou encore les patients ayant des comorbidités ou vivant dans des conditions précaires ou privés d'un accès rapide aux soins.

On utilise en première ligne les associations suivantes :

en France : atovaquone/proguanil, pipéraquline/artémimol, méfloquine, artéméter/luméfantine ;

en zone d'endémie : artésunate/amodiaquine ; artésunate/méfloquine.(1)

6.2. Accès grave

6.2.1. Définition

La définition selon l'OMS, publiée en 2000, du paludisme grave est la suivante : un paludisme grave est défini par la présence d'une parasitémie avec des formes sexuées de *P. falciparum* et au moins un critère clinique ou biologique de gravité. (6)

P. vivax et *P. knowlesi* sont deux espèces qui peuvent aussi être à l'origine d'accès graves mais pas de neuropaludisme (=accès pernicieux).

Dans le cas du dysfonctionnement d'un organe vital, la mortalité est supérieure à 10% et atteint même les 30% chez les enfants. De nombreuses séquelles restent possibles en cas de survie. (1)

6.2.2. Tableau clinique

Les critères cliniques d'un accès grave :

- un coma (score de Glasgow < 9),
- des troubles de la conscience (score de Glasgow < 15 et > 9),
- une prostration et une faiblesse généralisée,
- des convulsions répétées (plus de deux épisodes en moins de 24h),
- une respiration profonde allant jusqu'à la détresse respiratoire,
- un œdème pulmonaire aigu,

- des phénomènes hémorragiques,
- un collapsus circulatoire ou un choc (tension artérielle systolique inférieure à 80 mmHg),
- une insuffisance rénale (diurèse <400mL/24h ou créatinémie >265μmol/L),
- un ictère (bilirubine > ou = 50 μmol/l),
- une hémoglobinurie macroscopique. (7)

6.2.3. Tableau biologique

On observe dans le cas d'un accès grave selon les critères de l'OMS :

- une acidose métabolique avec un taux de bicarbonates plasmatiques inférieur à 15 mmol/L,
- une anémie à taux d'hémoglobine parfois inférieur à 5 g/dL,
- hyperparasitémie (> 4% chez le sujet non immun ou >20% chez le sujet immun),
- hypoglycémie (< 2,2 mmol/L).(7)

6.2.4. Accès pernicieux ou neuropaludisme

Il se caractérise par :

- une température : 39°C jusqu'à 40°C,
- un coma calme avec hypotonie et aréflexie,
- un score de Glasgow < 9,
- l'absence de signes méningés (mais requérant obligatoirement une ponction lombaire),
- parfois inauguré par des manifestations psychiatriques.(1)

6.2.5. Facteurs de risque d'une forme grave

Ces facteurs sont :

- un âge supérieur à 40 ans,
- une contamination en Asie du Sud-Est,
- une infection par une souche résistante à la chloroquine,

- un traitement antipalustre pris au hasard sans se référer aux zones de chimiorésistance
- absence de pré-exposition au parasite
- thrombopénie (plaquettes consommées lors du processus inflammatoire ou consommées avec le facteur Von Willebrand lors de microangiopathies).(8) (1)

6.2.6. Facteurs pronostics de mortalité

L'hyperparasitémie est le principal facteur de risque de décès lors d'un paludisme. Mais s'il s'agit d'un paludisme autochtone contracté par une personne vivant en zone d'endémie, le lien entre le taux de parasitémie et le pronostic vital varie en fonction de l'intensité de transmission de chaque zone impaludée.

En effet, dans celles à faible transmission, le taux de mortalité s'accroît quand la parasitémie atteint 2,5%.

Dans les zones à plus forte transmission, les taux de parasitémie relevés en cas de paludisme mortel sont nettement plus élevés.

Lorsque ce taux est supérieur à 20%, quel que soit la zone de transmission, il annonce dans ce cas, un risque très important de décès.(1)
(7)

7. Le diagnostic biologique

Le diagnostic biologique direct de l'infection par Plasmodium s'effectue sur un prélèvement de sang périphérique et doit être effectué dans les 2 heures qui suivent.

Les deux techniques de référence sont le frottis sanguin mince et la goutte épaisse. Toutes deux méritent une observation microscopique très attentive du technicien en charge de la lecture de la lame.

Le sang peut être prélevé simplement par piqûre au doigt ou au lobe de l'oreille lorsque les conditions ne sont pas réunies pour pratiquer une ponction veineuse.

La méthode de la goutte épaisse consiste en une microconcentration du

sang après hémolyse des hématies et coloration par le Giemsa. Cette technique permet de mettre en évidence des parasitémies faibles mais reste d'une lecture délicate. En effet, sa sensibilité est dix fois plus grande que pour le frottis mince. Cette méthode ne permet pas le diagnostic d'espèce.

Pour la deuxième méthode, il s'agit d'un frottis sanguin sur lame colorée par le May-Grünwald et le Giemsa. Le diagnostic d'espèce est alors permis par cette méthode, grâce à l'étude morphologique des hématozoaires au sein des hématies infectées. Cette technique impose une lecture d'environ 20 minutes pour pouvoir observer correctement une centaine de champs. Les recommandations de la conférence de consensus de 2007 demandent d'associer ces deux techniques.

Les cliniciens effectuent des tests biologiques et cliniques pour évaluer la présence ou non de critères de gravité.

Il existe aujourd'hui des méthodes qui reposent sur l'immunochromatographie (détection de protéines spécifiques comme HRP2 qui est spécifique de l'espèce *P. falciparum*). Ces dernières ne sont utilisées pour le moment qu'en aide au diagnostic, on les regroupe sous l'appellation tests de diagnostic rapide (TDR).

Ils sont surtout utiles au diagnostic de *P. falciparum* et *P. vivax* (pour les tests permettant la détection d'une protéine, LDH, spécifique de cette espèce). Ils apportent une aide en cas d'infection par plusieurs espèces dont *P. falciparum* en cas de doute en microscopie et permettent donc d'éviter d'entamer de façon systématique le traitement contre l'espèce *P. falciparum*. En revanche, les TDR ne permettent pas de mesurer la parasitémie. Lorsque la parasitémie est très faible, il peut exister des faux négatifs avec ce type de test. Des faux positifs peuvent aussi apparaître lorsque la lecture est trop tardive après le dépôt des réactifs ou même lorsqu'il y a la présence de facteurs rhumatoïdes à des taux vraiment élevés. De plus, la protéine HRP2 peut encore être détectée dans la circulation sanguine 15 jours après la négativation de la parasitémie.

Des méthodes de biologie moléculaire (PCR ou Lamp PCR) certes onéreuses, sont maintenant disponibles et procurent une très grande sensibilité en terme de détection des différentes espèces présentes dans un échantillon sanguin.

Les techniques de détection des anticorps, notamment l'ELISA et la technique microscopique d'immunofluorescence indirecte, elles n'ont pas de place pour le diagnostic d'une infection palustre en cours. Elles ne permettent pas de préciser vis-à-vis de quelle espèce ont été produits les anticorps. La sérologie est utile pour savoir s'il y a déjà eu une infection et révèle un contact avec le parasite. Elle permet de dépister le portage potentiel de parasites chez les donneurs de sang. (3) (4)

8. Le diagnostic différentiel

Les patients atteints d'infections du système nerveux central, de fièvre typhoïde ou encore d'une septicémie peuvent présenter des symptômes similaires à ceux rencontrés lors d'une infection par *P. falciparum*.

On retrouve aussi des parasites intra-érythrocytaires dans la babésiose, transmise par des tiques. Les tableaux cliniques et biologiques de cette maladie sont proches.

Un syndrome grippal est aussi un diagnostic différentiel courant.

Il faudra en cas de retour d'un pays d'endémie, éliminer en premier lieu une infection palustre. (9)

9. La prévention

9.1. Prévention individuelle vis-à-vis des piqûres d'insecte

Pour se protéger des piqûres il faut éviter de sortir après le coucher du soleil. Sinon, le corps doit être recouvert de vêtements que l'on peut imprégner d'insecticides comme la perméthrine. Les parties du corps exposées doivent être enduites, toutes les 2 heures, de solutions répulsives, qui sont des produits à base de DEET, de IR3535 ou bien encore de picaridine.

Il est préférable de ne pas appliquer ces produits plus de 3 fois par jour, ce sont des produits qui peuvent engendrer de fortes irritations. Ces produits doivent être bien rincés à l'aide d'eau savonneuse lorsque le risque de piqûre n'existe plus.

A l'intérieur des maisons, on doit pouvoir installer des moustiquaires aux différentes entrées, ainsi qu'une moustiquaire imprégnée au-dessus des lits. Certaines de ces moustiquaires ont un effet qui dure jusqu'à cinq années. On peut utiliser des insecticides diffusibles par prise électrique, par bombe ou par tortillons fumigènes.

La climatisation est un assez bon moyen de se protéger car la température est souvent trop basse pour les anophèles.(10) (5)

Selon les « Recommandations de bonne pratique » de septembre 2010, de la Société de médecine des voyages et Société française de parasitologie, il est fortement déconseillé d'utiliser comme moyen de protection contre les piqûres des moustiques, les bracelets anti-insectes, les appareils sonores à ultrasons, la vitamine B1 et l'homéopathie.

9.2. Prévention collective anti-vectorielle

Tout d'abord, il faut diminuer au maximum les points d'eau dans lesquels les anophèles femelles peuvent venir pondre, permettant ainsi la prolifération d'insectes.

Il existe une technique d'irradiation par rayonnement gamma (au cobalt) qui rend les mâles stériles.

Les aspersions intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent permettent d'éradiquer une grande partie de la population des anophèles. Pour obtenir le meilleur résultat, il faut pulvériser dans au moins 80% des habitations de la zone cible. La pulvérisation est efficace durant 3 à 6 mois.(1)

10. La résistance du vecteur et du parasite

L'anophèle résiste de mieux en mieux aux techniques employées pour l'éradiquer. En effet, *Anopheles gambiae* survie maintenant aux pyréthrinoïdes en Afrique subsaharienne.

La résistance aux insecticides se dissémine et elle est signalée aujourd'hui dans au moins 49 des pays touchés par le paludisme.

C'est en 1957 que sont apparues les premières résistances du parasite à

la chloroquine.

Le phénomène de chloroquinorésistance est défini par le fait, qu'après un traitement par chloroquine correctement conduit, il reste encore des hématies infestées par le parasite au-delà de 7 jours.(1)

11. La prévention médicamenteuse

Il faut savoir que malgré une prophylaxie médicamenteuse bien menée, le risque de développer un paludisme n'est pas nul.

Pour la chimioprophylaxie médicamenteuse, il faut d'abord connaître le groupe de chimiorésistance, dans lequel se trouve la zone impaludée, où le sujet non immun va se rendre.

Il existe trois groupes : zone sans chloroquinorésistance (1), zone de chloroquinorésistance isolée (2), zone de prévalence élevée de chloroquinorésistance et de multirésistance (3).

C'est la zone 3 qui réunit la plus grande étendue géographique et qui par conséquent contient la plus grande densité de population.

Dans la zone 1, la chloroquine permet tout de même une disparition des parasites mais elle est toujours suivie d'une réapparition.

Dans la zone 2, cette molécule ne permet qu'une diminution de la parasitémie. En zone 3, on ne peut espérer un effet de la chloroquine que sur un nombre extrêmement limité de souches de *P. falciparum* en circulation ce qui est incompatible avec un usage de cette molécule en prophylaxie.

On recense d'autres cas de résistance avec des molécules comme la quinine, l'amodiaquine, la méfloquine et aussi avec l'association sulfadoxine-pyriméthamine.(4) (11)

Tableau 1 : chimioprophylaxie antipaludique selon les zones de chimiorésistance

Chimioprophylaxie antipaludique chez l'adulte selon les groupes de chimiorésistance, 2014

Groupe de chimiorésistance	Population générale	Femme enceinte
Groupe 1	Chloroquine 100 mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent	
Groupe 2	Chloroquine 100 mg/j + Proguanil 200 mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	
	Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg 1 Cp*/j À prendre pendant le séjour et durant la semaine qui suit le retour	Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg 1 Cp/j Peut être envisagée si nécessaire.
Groupe 3	Méfloquine 250 mg 1 Cp/semaine À commencer 10 à 21 jours avant le départ, pendant le séjour et durant les 3 semaines qui suivent le retour	
	Doxycycline 100 mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	

* Cp = comprimé.

Source : pharmacovigilance d'île de France

En France, un traitement prophylactique anti-palustre coûte cher et de ce fait, nombre de cas de paludisme sont souvent liées à des problèmes socio-économiques.

12. Le paludisme d'importation

En France, en 2013, l'estimation de cas de paludisme d'importation est de 4 100 personnes. Seulement 2 171 cas ont été déclarés au Centre National de référence (CNR).

C'est le pays non endémique qui compte le plus de cas de paludisme d'importation, dans le monde.

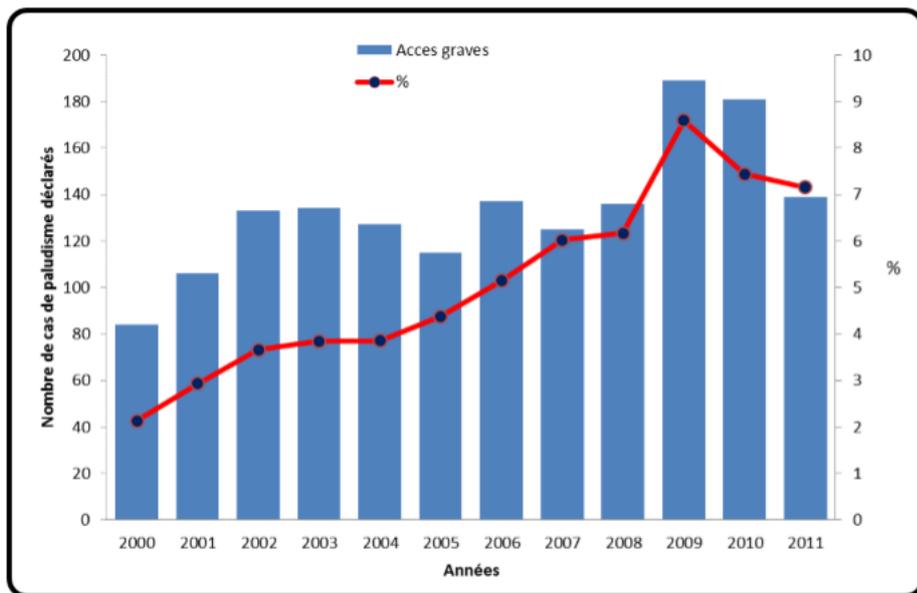


Figure 2 : Proportion des cas de paludisme grave en France métropolitaine de 2000 à 2011

Source : CNR paludisme

Environ 95% de ces cas proviennent d'Afrique subsaharienne et pour 88% d'entre eux le parasite est *P.falciparum*.(1)

Il existe une immunisation à *P. falciparum* dès le plus jeune âge des enfants exposés, s'ils survivent. C'est ce que l'on appelle la prémunition ou état d'immunité relative. Il se forme un équilibre entre l'Homme et le parasite à force d'exposition constante, qui s'effectue en 5 à 10 ans environ.

A l'abri de la pression parasitaire, cette immunité disparaît en 1 à 2 ans. Les migrants, vivants hors de zone d'endémie, en visite dans leur pays d'origine sont alors de nouveau vulnérables. Les cas de paludisme d'importation proviennent, pour la plus grande partie, de cette population de voyageurs (environ 78% des cas recensés).

Le paludisme d'importation en France est aussi déclaré par de simples touristes, par des militaires ou par des autochtones de zones impaludées en voyage en France métropolitaine.(4)

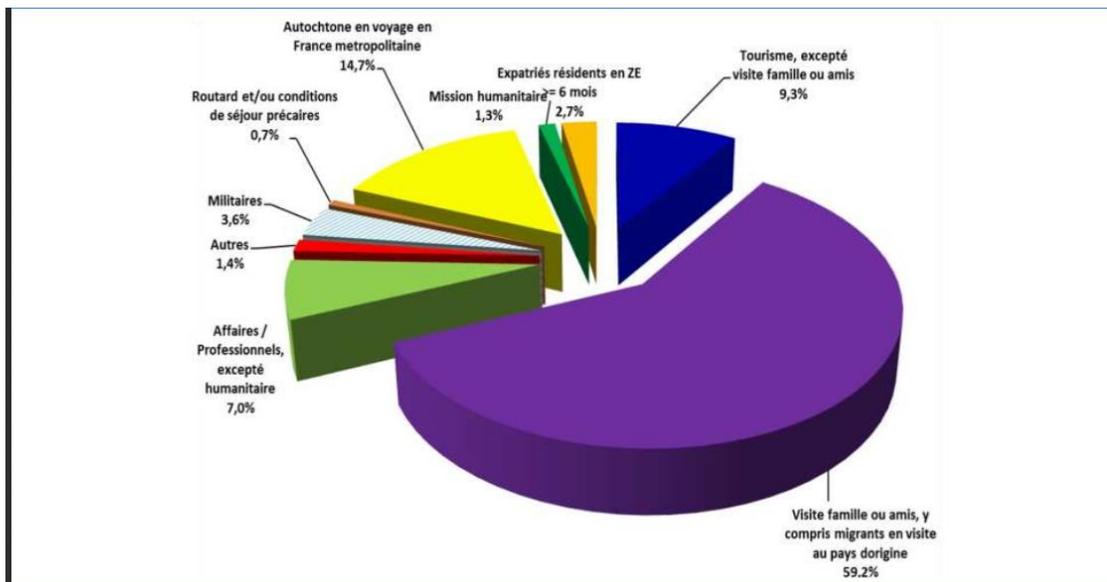


Figure 3 : Nature des séjours des cas de paludisme d'importation en France en 2014

Source : CNR paludisme

13. Épidémiologie

Dans le monde, 3,2 milliards de personnes ont un risque de développer un paludisme. Pour 1,2 milliards d'entre elles, ce risque est élevé.

Les enfants sont touchés dans 78% des cas et c'est le continent africain qui paye le plus lourd tribut avec un taux de 90% des contaminations totalisées dans le monde.

80% des cas de paludisme et 78% des décès surviennent dans seulement 15 pays qui se situent pour la plupart en Afrique subsaharienne.

En Afrique, 98% des cas de paludisme sont dus à l'espèce *P. falciparum*, et cette même espèce est responsable de 90% des cas à Madagascar et aux Comores.

La répartition géographique du paludisme se situe dans toute la zone intertropicale.(12)



Figure 4 : Principaux foyers du paludisme à *P. falciparum*

Source : ANOFEL

En zone de forte transmission de *P. falciparum*, le risque de développer un paludisme est majeur chez les jeunes enfants ainsi que chez les voyageurs (quel que soit l'âge) provenant de zone non endémique.

En effet, le taux de prévalence de la parasitémie à *P. falciparum* dépasse 50% pendant la plus grande partie de l'année chez les enfants de 2 à 9 ans.

Dans les zones où le risque de transmission est moins élevé, la répartition des infections est plus régulière au niveau de l'âge mais augmente réellement au deuxième et troisième trimestre de la grossesse, ainsi que pour les porteurs du VIH et chez les splénectomisés. Ici, le taux de prévalence de la parasitémie à *P. falciparum* se situe entre 11 et 50% pendant la plus grande partie de l'année chez les enfants de 2 à 9 ans.

Dans les zones impaludées où la transmission est faible, le taux de prévalence chez les enfants de 2 à 9 ans est alors de moins de 10%.(9)

En France, on estime que 3500 à 4800 cas annuels sont survenus durant une période allant de 2006 à 2011. Parmi ces cas, 93% des malades ont été contaminés en Afrique subsaharienne et 84% l'ont été par *P. falciparum*. Selon les rapports du CNR paludisme, on comptabilise par an en France, 100 à 200 formes graves de paludisme. Le centre dénombre 10 à 20 décès par an. En général, ces cas de paludisme sont dus à une mauvaise observance des traitements prophylactiques.(6)

2. L'ARTEMISININE ET SES DERIVES

1. La plante



Figure5 : *Artemisia annua*

Source : CNR paludisme

L'artémisinine est extraite des feuilles d'*Artemisia annua* (armoise annuelle). L'armoise est une plante originaire de Chine (qinghao en chinois), de la famille des Asteraceae et de l'ordre des Asterales.

Sa fleur est de couleur blanche et son fruit est un akène. La pollinisation se fait par anémogamie. Elle est utilisée en tisane depuis plus de 2000 ans dans son pays d'origine.

Elle est difficile à cultiver et sa teneur en artémisinine dépend du sol, de la période de culture, des conditions de récolte, de son séchage et du stockage.

Il faut 30 à 35 tonnes de plantes entières fraîches pour obtenir 2,5 à 3 tonnes de feuilles sèches d'où l'on peut extraire 1,3% d'artémisinine.

Cette plante contient des alcaloïdes, elle est connue en Chine pour ses vertues antipyrétiques. C'est un puissant schizonticide sanguin et un gamétocytocide actif contre toutes les espèces de *Plasmodium*. (13)

2. L'artémisinine

La plus ancienne trace écrite de l'usage de cette molécule date de 168 av. J-C. L'herboriste Li Shizhen en parle dans *Grand traité d'herbologie* rédigé entre 1552 et 1587.

C'est lors de la guerre du Vietnam que des chercheurs militaires chinois vont s'intéresser aux vertus de cette molécule pour soigner le paludisme.

L'isolement de l'artémisinine fut faite par le Professeur Tu Youyou. (7)

Sa structure fut parfaitement connue dès 1979. L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique avec deux atomes d'oxygènes liés par un pont peroxyde au-dessus d'un cycle à sept atomes de carbone.(14)

Le procédé d'extraction est simple, il s'exécute grâce à un solvant non aqueux. Après purification, on obtient une substance huileuse qui peut se cristalliser en une poudre blanche.

3. Les dérivés

Il existe cinq molécules : artémisinine, dihydroartémisinine (ou arténimol), artémether, arteether, artésunate. Elles ont toutes pour structure commune, une sesquiterpène avec un pont endoperoxyde essentiel à l'activité de la molécule.

Sesquiterpène lactone peroxydes dérivés de l'artémisinine par héli-synthèse

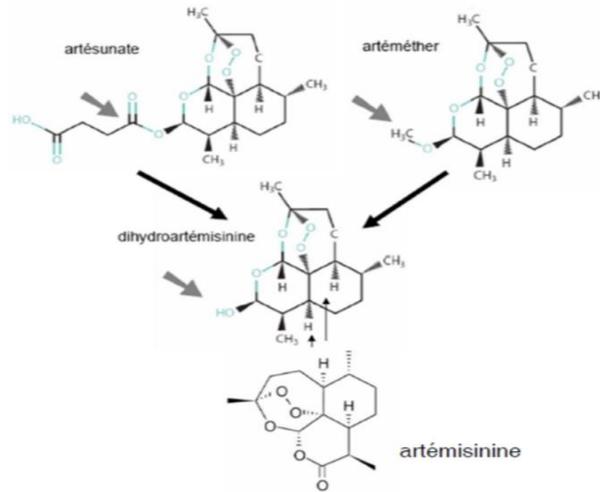


Figure 6 : Dérivés de l'artémisinine

Source : CNR paludisme

L'artémisinine est utilisable chez la femme enceinte.

L'artéméthère a une efficacité et des effets secondaires similaires à ceux de l'artésunate.

La formulation parentérale de l'artéméthère est liposoluble, ce qui diminue la qualité d'absorption du principe actif après une injection par voie intramusculaire.(9)

4. L'artésunate

4.1. Mécanisme d'action

C'est avec le pont endoperoxyde de cette molécule que le fer organique interagit. En effet, il clive ce pont et permet la libération des radicaux libres. C'est eux qui auront des propriétés toxiques directes sur le parasite en développement ainsi que sur sa vacuole nutritive en inhibant les pompes calcium ATPase parasitaires.

Cette molécule agit sur les formes intra-érythrocytaires asexuées et sur les gamétocytes immatures du parasite.

(DHA). La métabolisation est aussi effectuée par le cytochrome P450 2A6. Le pic d'absorption de la DHA est atteint environ 2 heures après la prise du médicament par voie orale. En revanche, par voie intraveineuse, le pic s'observe en moins de 25 minutes.

La drogue et la prodrogue sont toutes deux liées à plus de 80% aux protéines plasmatiques, ce qui engendre une bonne diffusion.

Le volume de distribution est, quant à lui, inférieur à 1 L/kg.

La demi-vie d'élimination de l'artésunate se situe entre 15 et 45 minutes.

La biodisponibilité de la DHA après administration orale d'artésunate est supérieure à 80%.

L'excrétion de ces molécules se fait par les voies biliaires.(6)

4.4. Variabilité des paramètres pharmacocinétiques

Il semble que l'exposition systémique à l'artésunate et à la DHA soit augmentée au début de l'accès palustre plutôt que lors de la convalescence, ainsi que chez un sujet impaludé par rapport à un sujet sain (diminution de la clairance). Son association au ritonavir augmente l'exposition à l'artésunate et diminue celle à la DHA.(7)

4.5. La posologie

L'artésunate s'injecte par voie intraveineuse à la posologie de 2,4 mg/kg. Il est possible que l'injection se fasse par voie intramusculaire, sur la face antérieure de la cuisse quand la forme IV n'est pas disponible.

On commence le cycle à t=0, puis une deuxième injection se fait à t=12h, et enfin une troisième à t=24h. La prise s'effectue ensuite une fois par jour jusqu'à ce qu'il soit possible pour le patient de prendre cette molécule par voie orale ou par sonde gastrique pour les patients qui sont encore intubés.

Le traitement par voie parentérale doit être administré au minimum durant les 24 premières heures de prise en charge, ce qui signifie que le patient doit recevoir au minimum trois doses d'artésunate.

Ce sont sept jours de traitement complet qui pourront être administrés ce

qui équivaut à un maximum de 9 doses d'artésunate.

Le délai d'action médian de ce traitement est en général, de 4 jours après lesquels on obtient la négativation totale de la parasitémie.(9)

4.6. Relais per os

Le relais est possible à n'importe quel instant du traitement, dès lors que les trois doses d'artésunate ont été administrées.

On utilise des bithérapies pour faire le relais par voie orale. En général, ce sont des dérivés de l'artémisinine qui sont prescrits : arthémeter-luméfantine, DHA-pipéraquline. En cas de contre-indication à ces molécules, on délivrera de l'atovaquone-proguanil ou de la méfloquine. (9)

4.7. Mode d'administration

Préparation extemporanée.

La poudre d'acide artésunique doit être dissoute dans 1 mL de solution de bicarbonate de sodium pour obtenir l'artésunate. La spécialité Malacef® contient les deux flacons, celui de la poudre et celui du solvant.

L'opérateur doit agiter doucement la solution jusqu'à ce qu'elle devienne limpide.

Ensuite, on effectue une dilution dans 5 mL de dextrose, de glucose à 5% ou de solution saline à 0,9%. On agite de nouveau pour obtenir une solution bien homogène.

L'administration de la solution ainsi obtenue se fait immédiatement après reconstitution ou dans un délai maximal de six heures. Sa concentration est de 10 mg/ml d'artésunate. La vitesse d'injection est d'environ 3 ml/min. La solution s'injecte directement en intraveineux et non pas en perfusion. (6)

Tableau 2 : Tableau des doses par injection en fonction du poids

Poids du patient en kg	Dose d'artésunate par injection en mg	Nombre de flacons à reconstituer	Volume à injecter en ml	Durée de l'injection
50	120	2	12	4
55	132	3	13,2	4 mn 30
60	144	3	14,4	5
65	156	3	15,6	5 mn 30
70	168	3	16,8	5 mn 30
75	180	3	18	6
80	192	4	19,2	6 mn 30
85	204	4	20,4	6 mn 30
90	216	4	21,6	7
95	228	4	22,8	7 mn 30
100	240	4	24	8
105	252	5	25,2	8 mn 30
110	264	5	26,4	9

Source : HCSP (février 2013)

4.8. Forme pharmaceutique

La forme injectable est la forme la plus utilisée.

L'artémisinine et ses dérivés existent également sous forme de suppositoires.

Pour l'artésunate se sont des gélules rectales que l'on nomme Rectocaps®, qui contiennent des doses allant de 50 à 200 mg. Elles sont utilisées dans des zones géographiques isolées où le centre de soins qui détient

l'artésunate injectable est éloigné. C'est donc en attendant le transfert du malade vers ce centre que l'on donne la forme suppositoire. La posologie est de 8,5 mg/kg en traitement monodose sur 24h.

Tous ces produits doivent être conservés dans leur emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité. La température de conservation est comprise entre 15 et 25°C et sa durée avant reconstitution est de 3 ans.
(15)

4.9. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés s'avèrent être des troubles digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), une neutropénie, une réticulocytopenie et une altération du bilan hépatique à type de cytolyse.

En effet, il existe une hépatotoxicité de ce dérivé de l'artémisinine qui apparaît réversible dans tous les cas et sans séquelles.

L'artésunate peut provoquer une réticulocytopenie ainsi qu'une leucopénie d'origine centrale. Tout se normalise rapidement à l'arrêt du traitement.

La phagocytose des polynucléaires neutrophiles et la prolifération lymphocytaire sont aussi des mécanismes altérés.

Des troubles généraux peuvent apparaître comme la fièvre, des céphalées ou une perte de cheveux.

Sur le ionogramme sanguin on peut voir une hyperkaliémie. Elle est transitoire et asymptomatique.

Il existe des réactions allergiques sévères qui sont estimées à 1 pour 3000 patients. On peut constater des effets secondaires au moment de l'injection comme des vertiges, des nausées, des vomissements, une anorexie et l'apparition d'un goût métallique.

Des effets cutanés avec rash ou prurit ont été rapportés, mais ont disparu dans tous les cas en quelques jours.

Dans le RCP, est noté un risque de vertiges et même de convulsions.

Le patient peut présenter une bradycardie lorsqu'une posologie très forte est employée, ou même un allongement de l'espace QT sur

l'électrocardiogramme.

Malgré des preuves d'embryotoxicité chez les rongeurs et les singes, l'artésunate ne paraît pas avoir d'effet délétère sur l'embryon et le fœtus humain. Plusieurs études sur des femmes enceintes au premier, deuxième ou troisième trimestre ne rapportent pas d'effets malformatifs plus fréquents que la normale.

Au cours du premier trimestre, l'administration est possible seulement si le bénéfice escompté pour la mère est réellement supérieur au risque, qui reste potentiel, pour le fœtus. Au deuxième et troisième trimestre, l'utilisation est possible.

En effet, la période de toxicité maximale pour l'embryon humain se situe entre la troisième et la neuvième semaine de grossesse. Cette toxicité qui reste potentielle, doit être mise dans la balance bénéfice/risque pour la survie de la mère, et se discute au cas par cas.

L'allaitement est en revanche réellement déconseillé.

Un autre effet indésirable important est l'apparition d'une anémie hémolytique régénérative. Cette anémie apparaît de façon retardée quelques semaines après l'arrêt du traitement (à partir de la deuxième semaine en général). Elle est souvent persistante (plus de quatre semaines parfois), et n'a pas encore de réelles explications physiopathologiques. Elle peut être profonde mais dans la majorité des cas, l'hémoglobininémie reste supérieure à 7 g/dl. La dose cumulée pourrait être la cause de cette hématotoxicité. Cet effet secondaire est rapporté pour 0,5% des patients traités. Il existerait une corrélation positive entre cette anémie, la durée et la dose utilisée. L'hémolyse disparaît en trois à six semaines parfois à l'aide de transfusion sanguine. En effet, l'anémie peut être profonde, de l'ordre de 5 g/L. Lors d'un accès palustre, il y a beaucoup de facteurs qui peuvent entraîner une anémie et il est donc très difficile d'imputer ces anémies directement à la molécule d'artésunate. Les anémies retardées et de type hémolytique semblent tout de même devoir être imputées à l'utilisation de l'artésunate. Il est de ce fait préférable de suivre les malades avec un dosage hebdomadaire de l'hémoglobininémie encore quatre semaines après le traitement.(16) (17)

Un cas d'anémie auto-immune avec test de Coombs positif a été rapporté. Une patiente traitée en France a présenté une rétinopathie hypertensive,

qui s'est montré partiellement réversible. La responsabilité du Malacef® dans cet effet secondaire n'a pu être totalement écartée.(7) (9)

4.10. Contre-indications

La seule contre-indication réelle est l'hypersensibilité à la molécule d'artésunate ou à un dérivé de l'artémisinine.(18)

4.11. Précautions d'emploi

Pour éviter une recrudescence parasitaire tardive, lorsqu'un traitement par artésunate est instauré, il doit toujours comporter au minimum trois doses et doit forcément être relayé par un traitement per os si moins de 9 doses sont injectées.(9)

4.12. Traitement sur des terrains particuliers

L'artésunate a été utilisé chez des patients en défaillance rénale ou hépatique et aucun effet délétère n'a été constaté.

Quatre femmes enceintes présentant un paludisme grave ont aussi reçu du Malacef®.

La première en début de grossesse a fait une fausse couche spontanée. Deux de ces femmes étaient au deuxième et troisième trimestre de leur grossesse et elles ont bien toléré le traitement. La quatrième de ces femmes a bien toléré la molécule qui lui a été injectée lors de son accouchement.

Pour les femmes enceintes qui se trouvent au premier trimestre de leur grossesse, le traitement par artésunate se décide au cas par cas. Quand le choix est fait de les traiter par Malacef®, l'usage doit vraiment être limité dans le temps et les posologies ne doivent surtout pas être dépassées.(1)

4.13. Suivi des patients

Comme il existe un risque potentiel d'hémolyse retardée, il est très important de faire un suivi rapproché des patients traités par artésunate.

Tout d'abord, l'évolution de l'accès palustre doit être surveillée médicalement jusqu'à J28.

Pour cela, un examen clinique et des examens sanguins seront réalisés à J3, J7, J14, J21 et J28. Ces examens comprennent une numération et formule sanguine, une numération des réticulocytes et de l'haptoglobulinémie.

Et c'est dans le cas de l'apparition d'une anémie différée au cours de ces 28 jours, que l'on fera un bilan plus spécifique de cette anémie :

- Fer sérique, ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine (CST), capacité totale de fixation de la transferrine (CTF),
- Haptoglobine, LDH, recherche de schizocytes,
- Coombs globulaire et agglutinines froides,
- Electrophorèse de l'hémoglobine,
- Recherche d'un déficit en G6PD.

Pour les femmes traitées par artésunate lors de leur grossesse, il est très important de suivre leur état de santé ainsi que celui de leur enfant après traitement pour pouvoir recueillir des données de pharmacovigilance sur l'utilisation de cette molécule, lors de toutes les étapes de la grossesse. (6)

4.14. Résistance

L'OMS a constaté l'apparition d'un phénomène de résistance aux dérivés de l'artémisinine, développé par *P. falciparum*. Après recherche dans leur base de données, des éléments en faveur de cette théorie remontent au début des années 2000.

La clairance parasitaire serait ralentie de moitié. Il existe aussi des recrudescences au-delà de 7 jours, ce qui indique une tolérance aux traitements.

Ces phénomènes sont présents dans la région du monde comprenant le Cambodge, la Thaïlande, le Vietnam et le Myanmar, et seraient apparus de

façon spontanée dans chacune de ces régions.

Ce trait génétique parasitaire est transmissible, ce qui fait craindre une augmentation des parasites présentant ce phénotype à cause de la pression génétique exercée par les médicaments.

A cela s'ajoute sûrement un phénomène de dormance qui permettrait aux parasites de reprendre une multiplication après quelques jours.

Pour le moment, les travaux de recherche sur cette résistance ne permettent pas de comprendre dans toute sa globalité le phénomène. Plusieurs gènes ont été tout de même identifiés comme étant responsables de cette résistance. Cela serait dû à la mutation du gène K13.(19)

Dans tous les cas, pour le moment, il est préférable de traiter les patients qui reviennent de ces régions directement par bithérapies pour éviter tout risque d'échappement au traitement et donc de rechute. Pour cela, on utilise l'artésunate en intraveineux, ainsi que la quinine, toutes les deux dans leur schéma standard de prise.

Une autre méthode consiste à délivrer, en plus de l'artésunate, une dose de primaquine que le patient prendra par voie orale pour accélérer l'élimination des gamétocytes.

Afin de détecter au plus vite une diminution de l'efficacité de la molécule d'artésunate, le CNR du paludisme va mettre en place une veille bibliographique en temps réel, directement reliée avec l'OMS.

De plus, le suivi de la vitesse de la clairance parasitaire devra être évaluée chez certains patients. Pour cela, il faudra faire des prélèvements pluriquotidiens pendant les 72 premières heures de traitement. Ces études seront sûrement beaucoup plus simples à réaliser chez des patients hospitalisés en réanimation.(20)

En janvier 2011, l'OMS a publié le *Plan mondial de maîtrise de la résistance à l'artémisinine* (GPARC). (21)

5. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA)

L'OMS recommande les CTA suivants :

- artésunate/amodiaquine (Coarsucam)
- artésunate/méfloquine
- artésunate/sulfadoxine-pyriméthamine
- artéméther/luméfantrine
- dihydroartémisinine/pipéraquline

Ces combinaisons sont indiquées dans le traitement du paludisme non compliqué.

Le dérivé de l'artémisinine dans cette association a une action rapide mais une demi-vie courte. La deuxième molécule permet une action plus longue, en revanche, elle met plus de temps à agir.(9)

3. LA QUININE

1. La pharmacocinétique

Lors de sa prise par voie orale, la quinine atteint son pic plasmatique 2h plus tard environ. Il existe une forte liaison aux protéines plasmatiques et elle est capable de franchir la barrière placentaire ainsi que celle qui délimite le liquide céphalo-rachidien.

Le volume de distribution de la quinine augmente lors d'un accès palustre. Sa métabolisation s'effectue dans le foie et son excrétion se fait par les urines. Sa demi-vie est de 10h.(22) (23)

2. La posologie

On injecte en premier lieu, une dose de charge de 20 mg/kg de sel de quinine. Le traitement se poursuit avec 10 mg/kg toutes les 8h pendant 7 jours.

La dose s'injecte en perfusion par voie intraveineuse. Elle est diluée dans

un soluté isotonique ou dans une solution de glucose à 5% pour éviter une hypoglycémie. L'injection se déroule en 2 à 4h et n'est jamais faite en bolus. La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 5mg/kg/h. Le volume total injecté est en général de 10 ml/kg.

Il est possible d'administrer le traitement par voie intramusculaire. Dans ce cas, on respecte la même posologie, le soluté salin est normal et on pique à la face antérieure de la cuisse mais à deux sites d'injection différents pour éviter d'administrer une trop grande quantité de volume au même endroit.

Dès que possible, le traitement sera poursuivi par voie orale à une posologie de 500 mg toutes les 8h.

On peut surveiller l'efficacité du traitement en dosant la quininémie. On admet qu'entre 10 et 15 mg/L, la quinine est active. En dessous de 8 mg/L, il y a un risque d'échec thérapeutique ; et au-delà de 20 mg/L, on assiste à une nette augmentation des effets secondaires.(23) (22)

3. Les formes pharmaceutiques

La quinine peut se présenter sous forme d'ampoules injectables à 150 et 300 mg de base par ml sous forme de dichlorhydrate, de comprimés à 200 et 300 mg de base ou encore de suppositoires souvent utiles chez les enfants.

Ce médicament se conserve à l'abri de la lumière quel que soit sa forme galénique.(22)

4. Les effets secondaires

Le principal effet secondaire est le cinchonisme. Il est à l'origine d'acouphènes, d'hypoacousie, d'étourdissements, de nausées, de malaise, d'agitation ou encore d'une vision brouillée. Ces effets indésirables surviennent même à des dosages normaux.

C'est l'hypoglycémie qui est l'effet indésirable le plus grave et qui est souvent rapporté. Il est dû à un hyperinsulinisme et il est fréquent chez la femme enceinte mais n'atteint pas le fœtus.

Les effets toxiques sur le système cardio-vasculaire et sur le système nerveux sont rares. Cependant, une cardiotoxicité est possible (torsades de pointe), lorsqu'il y a un surdosage en quinine.

Des réactions exceptionnelles de prurit, d'urticaire, d'hémorragies sous cutanées ou même d'œdèmes des paupières voir du poumon, ont été recensées.

La fièvre bilieuse hémoglobinurique est un grave effet secondaire de la quinine et engendre une anémie sévère, un choc et une insuffisance rénale aiguë. La caractéristique principale est l'hémoglobinurie macroscopique.

Lors de l'injection, on observe parfois une hypotension grave, voir même un collapsus respiratoire. En revanche, lorsque l'injection se fait par voie intramusculaire, une nécrose musculaire et même des abcès stériles sont à craindre.

Lorsqu'une hémolyse apparaît, elle peut être très grave et induire l'arrêt du traitement.

La quinine est une molécule qui s'avère abortive lorsqu'elle est utilisée à forte dose chez une femme enceinte.(23) (22)

5. Contre-indications

Ce sont des antécédents de fièvre bilieuse hémoglobinurique qui sont la seule contre-indication à ce traitement. Ce syndrome est dû à la prise de quinine ou à des molécules de structure équivalente. (23)

6. Les précautions d'emploi

Lors de l'injection, il est impératif d'effectuer une surveillance étroite du pouls et de la tension artérielle du malade. Il faut d'ailleurs parfois diminuer la vitesse de perfusion lorsque survient chez le patient une arythmie.

La glycémie de la personne traitée doit être observée pendant toute la durée du traitement. En effet, il peut être nécessaire d'injecter une solution de glucose.(23)

7. Traitement sur terrain particulier

Il est possible de traiter les patientes qui sont enceintes et il est également possible de poursuivre l'allaitement.

Lorsque le patient est atteint d'insuffisance rénale, il est indispensable de doser la quinine dans le sang afin d'adapter la posologie. En général, on divise quasiment par trois les doses de quinine pour ce type de patient.(22)

8. Surdosage

Il existe un réel risque de surdosage à la quinine du fait principalement de sa capacité à s'accumuler dans l'organisme du malade, même lorsque la prise se fait par voie orale. Il suffit d'administrer 3 g de quinine par voie orale à un patient pour atteindre une dose qui peut s'avérer létale.(22)

4. COMPARAISON ARTESUNATE/QUININE

1. Action sur la parasitémie

La négativation de la parasitémie est plus rapide avec l'artésunate qu'avec la quinine. Cela serait dû au fait que la molécule d'artésunate tue les formes parasitaires jeunes dès le stade annulaire lors de leur circulation, ce qui permet ensuite leur élimination par la rate.

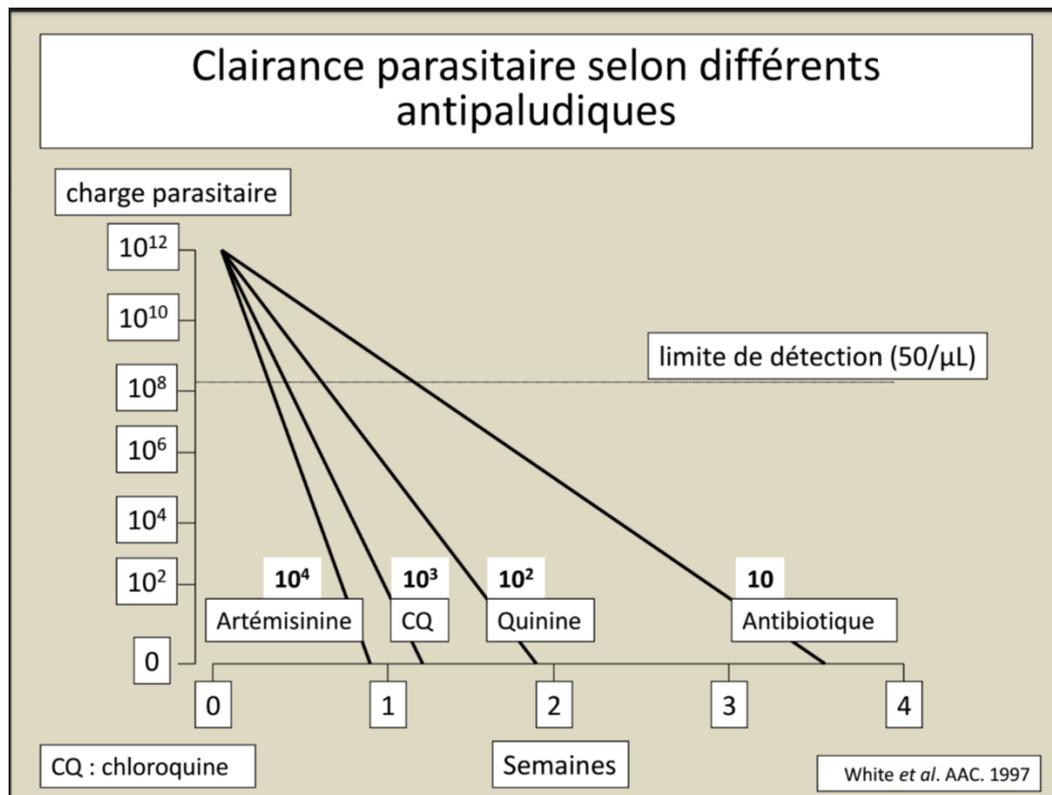


Figure 8 : Clairance parasitaire selon différents antipaludiques

Source : CNR paludisme

2. Action sur la cytoadhérence

Une étude a démontré que l'artésunate réduit de plus de 50% la cytoadhérence et le rosetting après environ 2 heures d'utilisation.

Dans les mêmes conditions, la quinine n'a aucune action sur la cytoadhérence alors que le rosetting observé subit une réduction de 50% après 4 heures d'incubation.

L'artésunate interrompt la maturation des stades parasites jeunes et empêche ainsi la séquestration donc l'obstruction. (7)

3. Études comparatives

En 2005, une étude effectuée par le groupe SEAQUAMAT (South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial) a démontré une efficacité supérieure de l'artésunate sur la quinine par voie intraveineuse.

Ce sont 1461 patients qui ont été inclus pour comparer les deux molécules. 730 de ces patients étaient traités par la molécule

d'artésunate tandis que le reste du groupe l'était par la quinine.

Dans le groupe artésunate, 509 personnes présentaient des signes de sévérité de la maladie, comparativement à 541 personnes dans le groupe quinine.

La mortalité globale s'élevait à 19%, c'est à dire que l'on dénombrait 271 décès sur les 1461 malades ; 15% d'entre eux se sont produits sous artésunate tandis que 22% ont été attribués à l'inefficacité de la quinine. En termes de tolérance, le risque d'hypoglycémie s'est avéré trois fois moins élevé qu'avec la quinine.

Pour ce qui concerne les séquelles neurologiques, 114 ont été rapportées pour l'utilisation de la molécule d'artésunate et 167 pour la quinine. Aucun effet indésirable neurologique grave n'a pu être associé à l'une ou l'autre des deux molécules en excluant évidemment l'hypoglycémie pour la quinine.

Aucune différence n'a été constaté entre les deux groupes pour la capacité de réadaptation post-coma, ou le temps d'hospitalisation.(24)

En 2010, les recommandations de l'OMS ont placé l'artésunate comme traitement de première intention pour les accès grave chez les adultes en zone d'endémie.

En 2011, une étude allemande a porté sur l'hémolyse survenant après le traitement par l'artésunate.

Cette analyse a été réalisée chez 25 patients atteints de paludisme grave d'importation. Seulement six des personnes infectées ont présenté une hémolyse. Pour trois des cas, l'épisode d'hémolyse est apparu plus de deux semaines après la première dose d'artésunate. Pour les trois autres cas, l'hémolyse est survenue dès la fin du traitement et a persisté pendant 4 semaines.(7)

En 2012, une revue actualisée du Cochrane Collaboration (l'article du Cochrane Library est « artésunate versus quinine for treating severe malaria » et aurait 8 essais contrôlés randomisés a réuni cinq essais regroupant 1664 malades et a mis en exergue la supériorité thérapeutique de l'artésunate pour la survie des patients, par rapport à la quinine.

Les séquelles neurologiques relevées sur certains patients, ne se sont pas révélées plus fréquentes dans le groupe traité par l'artésunate que dans le groupe traité par la molécule de quinine.

Dans cette même étude, l'artésunate bénéficie d'un risque moins important de déclencher une hypoglycémie que la quinine. (25)

Une étude a aussi comparé le taux d'avortement chez les femmes enceintes traitées soit par la quinine, soit par l'artésunate. Il semblerait que cette dernière soit plus abortive que la première.(7)

4. Coût

Pour tout nouveau médicament, il existe un coût de formation du personnel soignant, un coût pour la communication qui est faite sur la nouvelle molécule ainsi qu'un coût sur le suivi des patients.

Une étude a été réalisée sur plus de 5400 enfants traités soit par la quinine ou soit par l'artésunate pour pouvoir comparer le coût qu'implique ces deux traitements. Elle permet de prendre en compte le coût du médicament, du temps d'hospitalisation, des essais réalisés en laboratoire et des liquides intraveineux administrés aux patients entre le moment de leur admission et leur sortie de l'hôpital.

Le coût moyen de traitement de ces enfants atteints par le paludisme a été le même dans les deux groupes de médicament. En effet, pour la quinine, cela a coûté 63,5 dollars américains et c'est 66,5 dollars américains pour le groupe artésunate.

Cette étude a aussi mis en évidence que le taux de mortalité s'avérait plus faible avec l'artésunate mais que le taux de séquelles neurologiques était semblable. En comparaison avec la quinine, l'artésunate a démontré un coût moins élevé.

La conclusion de cette étude démontre que l'utilisation de l'artésunate est rentable par rapport à celle de la quinine. (26)

5. ATU

1. Définition de l'ATU nominative

L'autorisation temporaire d'utilisation nominative permet de mettre à disposition un médicament qui n'a pas encore d'autorisation de mise sur le marché. Pour cela, il faut absolument que les critères suivants soient réunis pour un médicament :

- il est destiné à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- il est destiné à traiter des maladies graves ou rares ;
- il n'existe pas d'autre traitement disponible sur le marché ;
- l'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel.

2. Cas de l'artésunate

L'artésunate est un médicament réservé strictement à un usage hospitalier.

En 2010, dans la deuxième édition des « directives pour le traitement du paludisme », l'OMS recommande l'artésunate par voie intraveineuse, en traitement de première intention.

Cette molécule est alors, depuis mai 2011 en France, mise à disposition des cliniciens hospitaliers dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative.

C'est l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui permet la distribution de l'artésunate par le biais de son unité ATU.

Cette dernière est valable dans le cas d'une infection grave à *P. falciparum*. De ce fait, ce médicament ne détient pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ni en Europe, ni aux Etats unis.

En revanche, la forme injectable produite par les laboratoires Guilin

Pharmaceuticals détient cette AMM en Chine. Ce sont les laboratoires ACE-pharmaceuticals qui après un nouveau contrôle de la spécialité, l'importent en France.

La molécule d'artésunate est commercialisée sous le nom de Malacef® 60 mg, poudre et solvant.

Du fait de son statut particulier, le Malacef® bénéficie d'une étroite surveillance à chacune de ces utilisations. L'ANSM a de ce fait mis en place un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations.

Le centre national de référence du paludisme ainsi que le centre régional de pharmaco-vigilance de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris aident au recueil de toutes les informations concernant ce produit et les patients traités (nombre, répartition géographique, données cliniques et démographiques).(6)

Le PUT comprend :

- les aspects réglementaires et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU;
- une note d'information thérapeutique pour les professionnels de santé ;
- les modalités de constitution d'un stock par les Pharmacies à Usage Intérieur ;
- les modalités pratiques de prescription et de délivrance du médicament ;
- les modalités de suivi des patients et de recueil des données et les dispositions en matière de pharmacovigilance.

De plus, chaque effet indésirable avéré ou suspecté doit faire l'objet d'une déclaration aux centres régionaux de pharmacovigilance.(18)

3. Le rôle du pharmacien

Du fait du caractère urgent de l'utilisation du Malacef®, il est indispensable que les établissements qui interviennent auprès des patients atteints de paludisme, détiennent un stock de ce médicament.

En effet, c'est le Pharmacien de la pharmacie à usage intérieur qui doit faire la demande auprès de l'ANSM d'une autorisation de détention, pour pouvoir constituer un stock d'urgence. La fiche de demande est disponible

dans le PUT.

Lorsque le stock d'urgence n'a pas été mis en place ou qu'il n'est plus disponible, c'est la quinine qui sera dispensée au patient, avec un schéma habituel, c'est à dire en intraveineux avec une dose de charge.

Le pharmacien doit s'assurer en premier lieu que tous les critères de l'ATU soient bien réunis lorsqu'il reçoit la fiche de demande initiale provenant du médecin prescripteur. Cette fiche doit seulement contenir au moins l'un des 13 critères de gravité de la liste qui y est incluse.

Dans le cas présent, le pharmacien doit délivrer au plus vite la dose de Malacef®. C'est alors qu'est transmise la demande d'ATU à l'ANSM accompagnée de la fiche de demande initiale. Il est ensuite impératif que la fiche de fin de traitement par l'artésunate parvienne au CNR et à l'ANSM.

En effet, cette dernière permet de connaître la dose administrée et à quelle fréquence. On peut ainsi évaluer à la fois l'évolution clinique, la tolérance et la chute de la parasitémie.(18)

6. ÉTUDE DE CAS

Nous allons analyser rétrospectivement les cas de 22 patients ayant été pris en charge au CHU de Rouen pour un accès palustre grave, diagnostiqué par le laboratoire de Parasitologie-Mycologie, sur la période allant de mai 2011 à octobre 2015.

Nous allons tout d'abord exposer précisément le cas d'un patient dont l'histoire marque, localement, le début de la prise en charge des accès graves par l'artésunate injectable (Malacef®).

Il s'agit d'un homme de 50 ans (patient numéro 3 de notre cohorte), qui se présente aux urgences du CHU de Rouen le 26/10/2011. Il a fait un voyage de 15 jours au Cameroun et au Congo avec retour en France le 06/10/2011. A J16 de son retour, il présente une fièvre à 40°C avec des frissons, des sueurs des céphalées dites en casque associées à des myalgies, des nausées sans vomissements et une diarrhée non glairo-sanglante.

Il avait pris une prophylaxie anti-palustre lors de son voyage (association de chloroquine et de proguanil), apparemment sans oubli de ses

comprimés. Cependant, il n'utilise pas de répulsif, il pratiquait la chasse et se souvient avoir marché près de plans d'eau stagnante. Le patient n'a aucun souvenir d'une quelconque piqûre.

Le patient consulte son médecin traitant le 24/10/2011 qui l'adresse aux urgences devant ce syndrome fébrile au retour d'un voyage en zone d'endémie palustre.

Lors de son examen aux urgences, il présente une hémodynamique stable en dehors d'une tachycardie à 130 pulsations par minute, une fièvre à 40°C, un examen neurologique normal en dehors de céphalées, un score de Glasgow à 15 et un sub-ictère conjonctival.

Un bilan biologique est alors réalisé et révèle une infection à *P. falciparum* avec une parasitémie de 40% ainsi que plusieurs autres signes tel qu'une acidose mixte avec un pH à 7,25 et des lactates à 4,38 mmol/l, une thrombopénie à 46 G/L, une cytolyse hépatique avec biliribine supérieure à 50 µmol/l.

Il existe par ailleurs, un syndrome inflammatoire avec une procalcitonine (PCT) élevée et une CRP à 186 mg/L. Devant ce tableau d'accès palustre grave, le patient est transféré dans le service de Réanimation Médicale pour sa prise en charge.

A son arrivée dans ce service, sa pression artérielle est 149/77 mmHg et son hémoglobininémie est de 13,5 g/dl.

Le patient reçoit un traitement par Quinine injectable avec une dose de charge suivie d'une dose d'entretien. Pendant les 72 premières heures, la parasitémie a évolué favorablement pour atteindre 25%.

Devant la persistance d'un syndrome fébrile important, d'un syndrome inflammatoire et d'un examen neurologique qui s'aggrave, il est décidé d'instaurer un traitement antibiotique probabiliste par céphalosporine de 3ème génération associée à un aminoside pour traiter une éventuelle co-infection bactérienne.

A J3 de son hospitalisation, le patient présente une dégradation neurologique, progressive sur la journée, avec un score de Glasgow qui diminue jusqu'à atteindre 6. Une intubation oro-trachéale s'impose alors pour protéger ses voies aériennes supérieures et il y a maintien de la sédation.

On observe l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle avec

diminution de la diurèse et retentissement hémodynamique nécessitant l'introduction d'amines vasopressives.

Un scanner cérébral est réalisé, révélant un œdème cérébral majeur.

L'état clinique du malade continue de se dégrader avec l'apparition dans la nuit du 29/10/2011, d'une mydriase bilatérale aréactive, de la disparition des réflexes cornéens, oculo-céphalogyres, oculo-cardiaques.

Un électroencéphalogramme révèle l'absence d'activité cérébrale en l'absence de sédation. Le diagnostic de mort encéphalique clinique est alors posé, en lien avec un neuro-paludisme grave suite à un séjour en zone 3. Un avis neurochirurgical indique qu'il n'y a aucune indication chirurgicale devant cet œdème cérébral.

Le patient décède le 29/10/2011 dans le service de réanimation médicale d'un accès palustre grave dû à *P. falciparum*, alors même que la parasitémie est négative.

Il apparaît que le patient s'est rendu à plusieurs reprises à l'unité Santé Voyage du CHU en septembre 2011 pour différentes vaccinations (fièvre jaune, typhoïde) et qu'il y a reçu des conseils de chimioprophylaxie adaptés pour un voyage en zone 3 d'endémie palustre, avec une plaquette d'information à l'appui. Malgré ces conseils, la chimioprophylaxie n'était pas du tout adaptée à la zone fréquentée.

C'est au décours de l'hospitalisation de ce patient et de son décès que la question du traitement antipaludique lors d'un accès grave s'est posée car, même si la parasitémie a évolué favorablement sous l'effet de la quinine, il est très probable que précocement, malgré ce traitement, les hématies parasitées se sont agglutinées dans les vaisseaux cérébraux par des phénomènes de cyto-adhérence et ont été à l'origine de l'œdème cérébral qui s'est avéré fatal au patient. L'utilisation précoce de l'artésunate aurait sans doute pu éviter le déclenchement de la cascade inflammatoire menant à l'œdème cérébral en empêchant cette adhésion des hématies parasitées à l'endothélium cérébral. Le décès d'un malade dans de telles circonstances est un fait marquant pour une équipe soignante et un changement des pratiques en a découlé très rapidement pour aboutir à l'utilisation systématique de l'artésunate injectable en cas d'accès grave. Nous allons présenter les 22 cas d'accès graves déclarés à Rouen. Les patients recensés ici ont tous présenté un accès palustre grave.

Tableau 3 : Nombre de cas d'accès palustre au CHU Charles Nicolle

Année	Nombre de cas simples	Nombre d'accès graves
2011	25	3
2012	18	2
2013	21	7
2014	22	5
2015	31	5

Tableau 4 : Comparaison entre les différents patients du lieu de séjour, de sa nature et de sa durée

Patient	Lieu de séjour	Durée de séjour	Nature du séjour
1	Cameroun	1 semaine	Tourisme
2	Burkina Faso	8 semaines	Tourisme
3	Cameroun/Congo	2 semaines	Tourisme (Chasse)
4	Côte d'Ivoire	1 mois	Visite familiale
5	Nigeria	2 mois	Professionnelle
6	Cameroun	2 semaines	Visite familiale
7	Togo	3 semaines	Tourisme
8	Cameroun	10 jours	Visite familiale
9	Guinée équatoriale	9 jours	Professionnelle (Marins)
10	Guinée conakry	3 mois	Visite familiale
11	Guyane française	5 semaines	Professionnelle
12	Mali	2 semaines	Mission humanitaire
13	Cameroun	9 mois	Visite familiale

14	Cameroun	5 semaines	Visite familiale
15	Guinée	6 semaines	Visite familiale
16	Tchad	*	Tourisme
17	Gabon	*	Professionnelle
18	Cameroun	10 jours	Visite familiale
19	Congo	*	Visite familiale
20	Côte d'Ivoire	*	Tourisme
21	Côte d'Ivoire	*	Études
22	Sénégal	3 semaines	Non renseigné

*on ne peut pas donner de temps de séjour car ces patients vivent dans le pays où ils ont contracté ce paludisme. Ils étaient en France pour un séjour. 95% des patients ont séjourné en Afrique.

Le temps de séjour n'a pas réellement d'importance. On peut contracter le paludisme en seulement une journée de voyage. En effet, certains patients ne sont partis que quelques jours (une à deux semaines) alors que d'autres y séjournent pendant plusieurs mois. On peut conclure alors que toutes les personnes partant dans une zone à risque doivent être protégées des piqûres de moustiques même si c'est pour une très courte durée. Dans certains pays, il n'y a aucun risque en zone urbaine mais il suffit d'une seule excursion en zone à risque pour se faire infecter.

Neuf de ces patients étaient partis visiter leur famille qui habite à l'étranger. Certains de ces malades (six) étaient en train de faire du tourisme lors de la piqûre du moustique qui leur a donné le paludisme. Et seulement quatre de ces patients étaient à l'étranger pour des raisons professionnelles.

Tableau 5 : Comparaison entre les différents patients selon leur sexe, leur âge, leur origine ethnique, leur lieu de naissance et leur pays de résidence

Patient (numéro)	Sexe	Age	Origine ethnique	Pays de naissance	Pays de résidence
1	H	45	Caucasienne	France	France
2	H	29	Caucasienne	France	France
3	H	50	Caucasienne	Côte d'ivoire	France
4	H	50	Africaine	Côte d'ivoire	France
5	H	61	Caucasienne	France	France
6	H	50	Africaine	Cameroun	France
7	H	62	Caucasienne	France	France
8	H	59	Africaine	Cameroun	France
9	H	38	Asiatique	Philippines	Philippines
10	H	55	Africaine	Guinée	France
11	H	44	Caucasienne	France	France
12	F	27	Caucasienne	France	France
13	F	65	Africaine	Cameroun	France
14	H	47	Africaine	Cameroun	France
15	H	13	Africaine	Guinée	France
16	F	21	Africaine	Tchad	Tchad
17	F	38	Africaine	Gabon	Gabon
18	H	1	Africaine	France	France
19	F	58	Africaine	Congo	Congo
20	F	7	Africaine	Côte d'ivoire	France
21	H	27	Africaine	Côte d'ivoire	Côte d'ivoire
22	H	62	Africaine	Sénégal	France

Ce sont des paludismes d'importations contractés la plupart du temps par des résidents français dont la destination est l'Afrique. Ces différentes données s'expliquent, d'une part car en France il existe une plus forte population d'origine africaine que d'Amérique du sud ou d'Asie du Sud Est, d'autre part ces paludismes pris en charge en France sont contractés par des résidents français car il existe beaucoup plus d'échange de France vers l'Afrique que le contraire.

La moyenne d'âge calculée est d'environ 38 ans. On compte trois enfants dans ces cas. En soustrayant les enfants, la moyenne d'âge augmente à 46 ans.

On comptabilise 16 hommes contre 6 femmes.

64% de ces patients sont d'origine africaine et 64% d'entre eux sont nés en Afrique.

Tableau 6 : Comparaison de la date du retour du séjour, de la date des symptômes, de la date de la consultation et de la date du diagnostic pour les 22 patients.

Patient	Date de retour du pays d'endémie	Délai entre les premiers symptômes et le retour (ou date des premiers symptômes)	Délai entre la consultation et les premiers symptômes	Délai entre le diagnostic et la consultation
1	23/04/2011	11 jours	aucun	aucun
2	NR	04/02/2011	8 jours	aucun
3	NR	22/10/2011	aucun	2 jours
4	15/08/2012	2 jours avant	4 jours	aucun
5	27/07/2012	8 jours	2 jours	2 jours

6	28/04/2013	11 jours	aucun	3 jours
7	09/05/2013	1 jour	1 jour	aucun
8	28/04/2013	7 jours	5 jours	aucun
9	19/10/2013	13 jours	5 jours	aucun
10	25/02/2013	2 jours	8 jours	aucun
11	06/12/2012	14 jours	aucun	13 jours
12	06/11/2013	4 jours	2 jours	2 jours
13	19/04/2014	12 jours	4 jours	aucun
14	19/04/2014	10 jours	3 jours	aucun
15	01/09/2014	2 jours avant	4 jours	aucun
16	10/09/2014	11 jours	5 jours	1 jour
17	13/12/2014	8 jours	3 jours	aucun
18	23/02/2015	48 jours	2 jours	1 jour
19	17/04/2015	9 jours	1 jour	aucun
20	08/05/2015	3 jours	18 jours	aucun
21	09/09/2015	9 jours	3 jours	1 jour
22	30/09/2015	7 jours	Aucun	3 jours

NR : Non renseigné

Pour le patient numéro 5, la première consultation s'est faite en libéral et le médecin n'a pas demandé de diagnostic pour le paludisme. Le patient arrive directement aux urgences du CHU le 08/08/2012.

Pour le patient numéro 6, la première consultation a eu lieu le 09/05/2013 chez un médecin libéral et aucune recherche de paludisme n'a été faite. La consultation au CHU s'est effectuée le 12/05/2013.

Pour le patient numéro 11, la consultation libérale du 20/12/2012 n'a pas donné lieu à une recherche de paludisme. Elle sera faite au CHU lors de l'arrivée du patient le 02/01/2013.

Le patient numéro 12 consulte un médecin généraliste deux jours après le début des symptômes, aucune recherche de paludisme n'est faite à ce moment. Cela reporte alors encore à deux jours plus tard la recherche du

paludisme qui s'effectuera au CHU.

Critères de gravité cliniques :

- Troubles de la conscience minimes (obnubilation, confusion, somnolence, prostration),
- Coma avéré (score de Glasgow < 11 ou score de Blantyre < ou = 2),
- Convulsions répétées (>ou = 2 par 24h),
- État de choc (défaillance cardio-circulatoire),
- Syndrome hémorragique (saignement anormal y compris CIVD),
- Détresse respiratoire (SDRA, œdème pulmonaire),
- Hémoglobinurie macroscopique,
- Ictère.

Critères de gravité biologiques :

- Parasitémie > 4% (chez le sujet non-immun ou associé à au moins un autre signe de gravité),
- Hémoglobine < 5 g/dl, hématocrite < 15% (critère OMS strict),
- Hémoglobine < 7 g/dl, hématocrite < 20% (patient voyageur résidant hors zone endémique),
- Créatininémie > 265 µmol/l ou insuffisance rénale aiguë grave,
- Glycémie < ou = 2,2 mmol/l,
- Bilirubine totale > ou = 50 µmol/l,
- Hyperlactatémie,
- Acidose métabolique (pH < 7,35).

Tableau 7 : Liste des critères de gravité clinique et biologique déclarés par les 22 patients

Patient	Critères de gravité clinique	Critères de gravité biologique
1	Coma avéré (score de Glasgow < 11)	Parasitémie > 4% Créatininémie > 265 µmol/l ou insuffisance rénale aiguë grave Bilirubine totale > ou = 50µmol/l
2	Syndrome hémorragique	

	(saignement anormal y compris CIVD) Hémoglobinurie macroscopique	
3	Ictère	Parasitémie > 4% Bilirubine totale > ou = 50µmol/l
4	Ictère	Parasitémie > 4% Bilirubine totale > ou = 50µmol/l
5	Détresse respiratoire (SDRA, oedème pulmonaire)	Parasitémie > 4% Bilirubine totale > ou = 50µmol/l
6	Troubles de la conscience minimales (obnubilation, confusion, somnolence, prostration) Ictère	Hémoglobine < 7 g/dl, hématocite < 20% (patient voyageur résidant hors zone endémique) Créatininémie > 265 µmol/l ou insuffisance rénale aiguë grave Bilirubine totale > ou = 50µmol/l Hyperlactatémie
7	Troubles de la conscience minimales (obnubilation, confusion, somnolence, prostration)	Parasitémie > 4%
8	Troubles de la conscience minimales (obnubilation, confusion, somnolence, prostration)	Parasitémie > 4% Bilirubine totale > ou = 50µmol/l
9	Ictère	Parasitémie > 4% Bilirubine totale > ou = 50µmol/l
10		Bilirubine totale > ou = 50µmol/l
11	Etat de choc (défaillance cardio-circulatoire) Detresse respiratoire (SDRA, oedème pulmonaire)	Créatininémie > 265 µmol/l ou insuffisance rénale aiguë grave
12		Syndrome hémorragique (saignement anormal y compris CIVD)

		Parasitémie > 4%
13		Parasitémie > 4%
14		Parasitémie > 4% Bilirubine totale > ou = 50µmol/l
15	Troubles de la conscience minimes (obnubilation, confusion, somnolence, prostration)	Parasitémie > 4%
16		Bilirubine totale > ou = 50µmol/l Hyperlactatémie
17	Convulsions répétées (>ou = 2 par 24h)	Bilirubine totale > ou = 50µmol/l Hémoglobine < 7 g/dl, hématocite < 20% (patient voyageur résidant hors zone endémique)
18	Etat de choc (défaillance cardio-circulatoire)	Hémoglobine < 5 g/dl, hématocrite < 15% (critère OMS strict)
19		Bilirubine totale > ou = 50µmol/l Créatininémie > 265 µmol/l ou insuffisance rénale aiguë grave
20	Ictère	Parasitémie > 4% Bilirubine totale > ou = 50µmol/l Hyperlactatémie
21	Ictère Hémoglobinurie macroscopique Convulsions répétées (>ou = 2 par 24h)	Bilirubine totale > ou = 50µmol/l Créatininémie > 265 µmol/l ou insuffisance rénale aiguë grave
22		Parasitémie > 4% Hyperlactatémie

Pour chacun de ces cas, il y a au moins un critère de gravité clinique ou biologique qui place alors le patient dans les cas d'accès grave de paludisme.

Tableau 8 : Traitement, relais, effets secondaires et évolution des cas des 22 patients

Patient	Traitement	Effets II	Relais	Effets II	Évolution
1	Quinine IV 2000mg/j 4 jours	Non	Chloroquine/ Primaquine 2250 mg/j 5 jours	Grave Anémie	Guérison
2	Quinine IV 1 jour	Mineur	Chloroquine 500 mg/j 3 jours	Non	Guérison
3	Quinine IV 3 jours	Non	Artésunate IV 210 mg/j	NR	Décès
4	Artésunate IV 211 mg/j 2 jours	Non	Artémether/ Luméfantrine	Non	Guérison
5	Quinine IV 7 jours	Mineur Hypo- acousie	NR	NR	Guérison
6	Artésunate IV 180 mg/j 3 jours	Non	NR	NR	Guérison
7	Artésunate IV 180 mg/j 3 jours	Non	Artémether/ luméfantrine 8 jours	Non	Guérison
8	Artésunate IV 180 mg/j 3 jours	Mineur Anémie	Artémether/ Luméfantrine 4 jours	Non	Guérison
9	Artésunate IV 120 mg/j 3 jours	Non	Artémether/ Luméfantrine	Non	Guérison
10	Artésunate IV 200 mg/j	Mineur Cutané	Artémether/ Luméfantrine	Non	Guérison

	2 jours	e	3 jours		
11	Quinine IV 1 jour	Non	Quinine per os 7 jours	Non	Guérison
12	Artésunate IV	Non	Arthémeter/ Luméfantrine	Mineur Céphalées	Guérison
13	Artésunate IV 180 mg/j 3 jours	Non	Artémether/ Luméfantrine 3 jours	Non	Guérison
14	Artésunate IV 180 mg/j 1 jour	Non	Artémether/ Luméfantrine 3 jours	Non	Guérison
15	Quinine IV 1500 mg/j 3 jours	Non	Artésunate IV 120 mg/j 3 jours	Mineur Anémie	Guérison
16	Artésunate IV 120 mg/j 3 jours	Non	Dihydroartémisinine /pipéraquline 3 jours	Non	Guérison
17	Artésunate IV 130 mg/j	Non	Dihydroartémisinine/ pipéraquline	Non	Guérison
18	Aucun		Aucun		Décès
19	Artésunate IV 240 mg/j 3 jours	Non	Artémether/ Luméfantrine	Non	Guérison
20	Artésunate IV 3 jours	Non	Artémether/ Luméfantrine 4 jours	Non	Guérison
21	Artésunate IV 180 mg/j 3 jours	Non	Dihydroartémisinine/ pipéraquline 3 jours	Non	Guérison
22	Artésunate IV 210 mg/j 3 jours	Non	Dihydroartémisinine/ pipéraquline 3 jours	Non	Guérison

NR : Non renseigné.

C'est pour le patient numéro 3 que l'on voit pour la première fois l'utilisation d'un dérivé de l'artémisinine.

Le traitement a débuté par de la quinine qui en 2011 était dans les recommandations de l'OMS lors d'un accès palustre grave accompagnés de critères de gravité.

Après 3 jours de traitement et une aggravation de la pathologie, le personnel soignant entame un traitement par artésunate. Le patient décède tout de même.

A partir de ce cas, la plupart des patients seront traités par artésunate et auront en relais des dérivés de l'artémisinine comme l'arthémeter et la dihydroartémisinine.

Pour le cas suivant, le patient numéro 4, le traitement institué est directement de l'artésunate.

Le patient numéro 11 est le seul à ne pas revenir d'Afrique. Sa zone de voyage n'indiquait sûrement pas la prise d'artésunate.

Pour le patient numéro 18, la recherche de paludisme s'est faite post-mortem. Ce patient âgé d'un an est décédé le jour de son transfert à l'hôpital. Aucun traitement n'a donc été mis en place.

Tableau 9 : Les différentes formes de protection employées par les patients, le suivi de la protection, savoir si elle était appropriée ainsi que la zone de séjour

Patient	Protection anti-moustique	Chimioprophylaxie	Suivi de la prophylaxie	Zone	Protection appropriée ?
1	Non	Non		3	
2	NR	Atovaquone/ Proguanil	Régulier	3	Oui
3	Non	Chloroquine/ Proguanil	Régulier	3	Non
4	Non	Chloroquine/	Arrêt	3	Non

		Proguanil	prématuré (effets II)		
5	Non	Non		3	
6	Non	Non		3	
7	Non	Non		3	
8	Non	Non		3	
9	Non	NR		3	
10	Moustiquaire la nuit	Non		3	
11	NR	NR		3	
12	Oui	Non		3	
13	NR	Non		3	
14	NR	Non		3	
15	Non	Méfloquine	Arrêt prématuré	3	Oui
16	Non	Non		3	
17	Non	Non		3	
18	Non	Non		3	
19	Non	Oui	NR	3	
20	NR	Non		3	
21	Moustiquaire/ spray anti- moustique	Non		3	
22	Moustiquaire e spray antimoustique ue vêtements	Non		3	

NR : Non renseigné

Seulement quatre des patients, dont nous avons les renseignements, se sont protégés des piqûres de moustiques à l'aide de moustiquaires ou de spray insecticide (parfois même à l'aide des deux).

Cinq patients ont utilisé une chimioprophylaxie lors de leur voyage sur 19 patients, ce qui est très peu. Il existe peut-être un réel frein économique car les traitements préventifs contre le paludisme coûtent relativement cher. Sur ces cinq patients, on sait que deux ont arrêté le traitement de façon prématurée. En dépit des recommandations, la chimioprophylaxie employée n'étaient pas toujours appropriée notamment pour deux des patients.

Sur les 22 patients, ils ont tous séjourné en zone d'endémie 3, là où on observe une multirésistance des parasites contre les molécules anti-paludiques.

Conclusion

En 2001, les dirigeants du monde entier ont décidé d'intensifier la lutte contre le paludisme.

En observant les chiffres nous constatons le net recul du paludisme en Afrique. En effet, en l'an 2000, il y a eu 173 millions de personnes infectées. En 2013, ce chiffre n'est plus que de 128 millions. Au niveau mondial, on considère qu'il y a eu 4,3 millions de décès qui ont été évités ces dix dernières années et à plus forte raison chez les enfants de moins de cinq ans.(12)

Entre l'année 2000 et l'année 2015, la contamination par ce parasite a baissé de 37% dans le monde. Le taux de mortalité a quant à lui reculé de 60% pour tous âges confondus et de 65% pour les enfants de moins de cinq ans qui étaient les plus nombreuses victimes de ce fléau. (5)

Depuis 2000, pour les quinze pays les plus touchés par cette maladie la baisse de l'incidence a été de 32% alors que l'on trouve des baisses de 53% dans les autres pays. (1)

Ces dernières années, l'éradication a été certifiée aux Emirats arabes unis en 2007, au Maroc en 2010, au Turkménistan en 2010 et en Arménie en

2011. En 2014, 16 pays n'ont signalé aucun cas de paludisme sur leur territoire.

Plusieurs facteurs sont à l'origine de cette diminution :

- la lutte renforcée contre l'anophèle à l'aide de moustiquaires imprégnées (44% de la population à risque possède aujourd'hui ce genre de moustiquaire contre 2% en 2004) et de pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides,
- le test de diagnostic rapide dont le nombre est passé de 200 mille en 2005 à 160 millions en 2013,
- des traitements plus efficaces (CTA, traitements présomptifs intermittents des femmes enceintes et des enfants),
- des changements dans l'urbanisation, dans le climat et le niveau de développement de certains pays,
- des financements en augmentation. (1) (12)

En 2015, 88% des cas de paludisme et 90% des décès ont encore lieu en Afrique subsaharienne. (5)

D'autres initiatives sont en développement dans le monde pour atteindre ce but. En effet, la *Malaria Vaccine Initiative* qui est sponsorisée par la fondation Bill-et-Melinda Gates tente de créer un vaccin antipalustre. Le Mosquirix, produit par le laboratoire GSK, a été testé sur des enfants dans sept pays africains. Ces essais ont pour le moment montré que le vaccin n'assure qu'une protection modeste contre *P. falciparum* et que son efficacité diminue au bout d'un an. Il n'existe donc aucun vaccin homologué contre le paludisme à l'heure actuelle. (27) (28)

Il faut impérativement se poser la question d'une réelle autorisation de mise sur le marché de l'artésunate en France et même dans toute l'Europe. En effet, après de nombreuses études et plusieurs patients traités depuis ces dernières années, ce médicament a montré sa supériorité thérapeutique vis à vis de la quinine.

Selon l'OMS, une surveillance fiable de la maladie ainsi que la qualité des réponses apportées permettra aux programmes mis en place d'agir de façon optimale. Des systèmes de surveillance plus solides sont nécessaires pour répondre au moins à l'urgence.

Pour cela il faut :

- déterminer si les objectifs programmatiques ont été atteints et tirer des enseignements afin de concevoir des programmes plus efficaces et plus efficaces,
- tenir compte de l'impact du financement reçu et permettre à la population, à ses représentants élus et aux donateurs de déterminer si ce financement est rentable,
- vérifier régulièrement si la mise en œuvre des plans avance comme prévu ou s'il faut ajuster l'échelle ou la combinaison des interventions,
- allouer des ressources aux populations qui en ont le plus besoin ainsi qu'aux interventions les plus efficaces afin d'obtenir un impact maximal en terme de santé public.

L'Assemblée mondiale de la santé a adopté en mai 2015, la stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme qui s'applique à tous les pays d'endémie. Elle doit orienter et soutenir tous les programmes régionaux et nationaux de lutte contre ce fléau.

Ce plan veut permettre de :

- réduire de 90% l'incidence du paludisme au plan mondial d'ici 2030,
- réduire de 90% les taux de mortalité palustre d'ici 2030,
- éliminer le paludisme dans au moins 35 pays d'ici 2030,
- empêcher la réapparition du paludisme dans tous les pays exempts.

Ce plan s'appuie sur les rapports de 400 experts techniques de 70 états membres.(5)

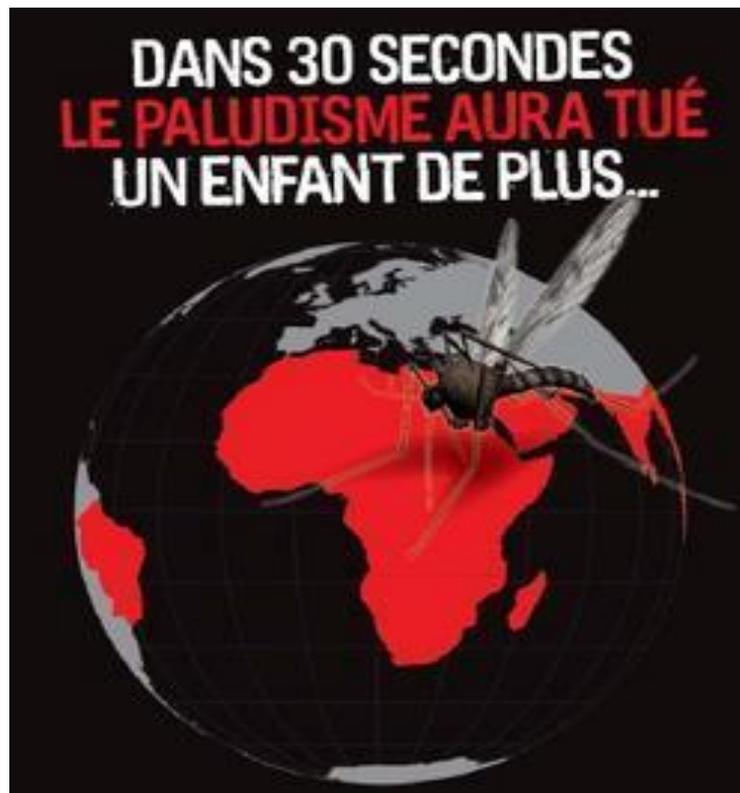


Figure 9: campagne contre le paludisme

Source : CNR paludisme

Bibliographie

1. AUBRY P, GAUZERE B-A. Médecine tropicale [Internet]. Disponible sur: <http://medecinetroropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf>
2. Universalis E. PALUDISME : DÉCOUVERTE DU PARASITE [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/paludisme-decouverte-du-parasite/>
3. ANOFEL. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. In MASSON; 2013
4. ANOFEL. Cours sur le paludisme [Internet]. [cité 6 juin 2016]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/3.html>
5. OMS. OMS | Paludisme [Internet]. WHO. 2016 [cité 17 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>
6. HCSP. Paludisme grave chez l'adulte et chez l'enfant. Place de l'artésunate injectable [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 févr [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=311>
7. HCSP. Paludisme grave : le HCSP recommande l'artésunate en première intention [Internet]. 2013 [cité 18 juin 2016]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/5895/paludisme_grave_le_hcsp_recommande_l_artesunate_en_premiere_intention/
8. Argy N. Accès grave [Internet]. 2015. Disponible sur: https://ssl.voozanoo.net/palu/scripts/reunions_nationales.php
9. OMS. La prise en charge du paludisme [Internet]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87012/1/9789242548525_fre.pdf?ua=1
10. Hôpitaux de Paris. Piqûres d'insectes et acariens [Internet]. Centre de vaccinations internationales et de conseils aux voyageurs. 2013 [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <http://vaccin-voyage-ghparis10.aphp.fr/piqures-dinsectes-2/>
11. Pharmacovigilance Ile de France. Un voyage à l'étranger ? Pensez à vérifier si votre destination est touchée par le paludisme... Et protégez-vous ! [Internet]. 2014 [cité 1 févr 2016]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/detail/items/179.html>
12. Thellier M. Epidémiologie du paludisme [Internet]. 2015. Disponible sur: https://ssl.voozanoo.net/palu/scripts/reunions_nationales.php
13. PERONNET A. France métropolitaine [Internet]. Tela Botanica. [cité 26 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-6765-synthese>
14. Jauréguiberry S. Actualités thérapeutiques [Internet]. 2015. Disponible sur: https://ssl.voozanoo.net/palu/scripts/reunions_nationales.php

15. OMS. Suppositoires à base d'artémisinine [Internet]. 2006. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_htm_mal_2006_1118/fr/
16. Rolling T, Agbenyega T, Krishna S, Kremsner PG, Cramer JP. Delayed haemolysis after artesunate treatment of severe malaria – Review of the literature and perspective. *Travel Med Infect Dis.* 2015;13: 143-9.
17. Jauréguiberry S, Thellier M, Ndour PA, Ader F, Roussel C, Sonnevile R, et al. Delayed-Onset Hemolytic Anemia in Patients with Travel-Associated Severe Malaria Treated with Artesunate, France, 2011–2013. *Emerg Infect Dis.* 2015;21: 804-12.
18. ANSM. MALACEF 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2013 [cité 20 juin 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/PUT-Specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/Liste-des-specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/MALACEF-60-mg-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable>
19. Pradines B. Résistance aux dérivés d'artémisinine Polymorphisme du gène K13 [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.thelancet.com/infection%20vol%2014%20june%202014>
20. Houzé S. Données résistance [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.thelancet.com/infection%20vol%2015%20june%202015>
21. OMS. OMS | Plan mondial de maîtrise de la résistance à l'artémisinine (GPARC) [Internet]. WHO. 2011 [cité 4 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241500838/fr/>
22. OMS. Fiches modèles OMS d'information a l'usage des prescripteurs: Médicaments utilisés en parasitologie - Deuxième édition: Protozoaires: Paludisme: Quinine [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2923f/2.5.2.html>
23. VITAL DURAND D, LE JEUNNE C. Dorosz. In: 33ème édition. 2014
24. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *The Lancet.* 2005;366:717-25.
25. Esu E, Effa EE, Opie ON, Uwaoma A, Meremikwu MM. Artemether for severe malaria. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cité 18 juin 2016]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com.ezproxy.normandie-univ.fr/doi/10.1002/14651858.CD010678.pub2/abstract>
26. OMS. OMS | Rentabilité de l'artésunate parentéral administré chez les enfants gravement atteints de paludisme en Afrique subsaharienne [Internet]. WHO. 2011 [cité 25 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/7/11-085878-ab/fr/>
27. GATES. Paludisme [Internet]. [cité 4 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.gatesfoundation.org/fr/What-We-Do/Global-Health/Malaria>
28. Deloron P. Vaccination et paludisme [Internet]. 2015. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/research/development/Rainbow_tables/en/

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



PERRIGAULT Marie

Place de l'artésunate injectable dans la prise en charge du paludisme grave à *P. falciparum* au CHU de Rouen

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 80 p.

Résumé

Le paludisme est la première endémie tropicale mondiale.

Cette parasitose due à un hématozoaire est à l'origine de nombreux morts dans le monde. Elle est transmise par la femelle moustique.

Ce parasite entraîne des accès graves avec des tableaux cliniques et biologiques bien particuliers.

Pendant des années la molécule utilisée pour soigner les patients atteints, était la quinine. Aujourd'hui, l'OMS a désigné comme molécule de première intention l'artésunate et plus largement les dérivés de l'artémisinine. Cette molécule provient d'une plante, l'armoise annuelle.

En France, pour pouvoir utiliser cette molécule, un protocole d'autorisation temporaire d'utilisation nominative est mis en place.

De nombreuses études ont permis de comparer l'action des molécules d'artésunate et de quinine.

L'étude de cas de 22 patients hospitalisés au CHU de Rouen permet, ici, de faire un bilan de cette nouvelle prise en charge.

MOTS CLES : Paludisme- Artésunate- Quinine- Artémisinine- ATU

JURY :

Président : M. GARGALA Gilles, MCU-PH

Membres : M. FAVENNEC Loïc, PU-PH

Mme VANDECANDELAERE Mélanie, Docteur en pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 10 octobre 2016