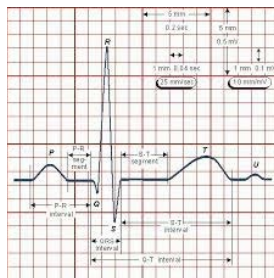




Efficacité et tolérance de la DHA-Pipéraquine dans le paludisme importé de l'adulte



C. Rapp, Le Garlantezec P, Ficko C, Giraud J, Andriamanantena D, Flateau C, V. Lamand

HIA Bégin, Saint-Mandé

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI



Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents



Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations



Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

NON



CONTEXTE

- **La dihydroartémisinine-pipéraquine (DHA-PQ)** est l'une des options thérapeutiques recommandées par l'OMS pour le traitement des formes non compliquées du paludisme
- En dépit de la description de cas d'allongements de l'intervalle QTc sans conséquence clinique, son profil de tolérance est excellent
- En France, la molécule est disponible depuis **juin 2012** et les données de pharmacovigilance sont limitées.

RECOMMANDATIONS EUROPEENNES

	Adult Patients Drug	Dosage	Comment
First line	Artemether/Lumefantrine (Riamet™)	Twice daily for three days >35 kg: 4 tablets each 20 mg/120 mg for 6 doses (0–8–24–36–48–60 hours)	Take with fatty food, reduced efficacy in Cambodia and border regions of Thailand
	Dihydroartemisinin/Piperaquine (Eurartesim™)°	Once daily for three days 36 <75 kg: 3 tablets each 320 mg/40 mg, 75-100 kg: 4 tablets each 320 mg/40 mg, daily for three days	Administration without food, at least 3 hours from any meal
	Atovaquone/Proguanil (Malarone™)	Once daily for 3 days >40 kg: 4 tablets each 250/100 mg	Administration with fatty food
Second line	Quinine*/Doxycycline	Thrice daily 10 mg/kg quinine plus daily 200 mg doxycycline for 7 days	Loose drug combination, off-label use
	Quinine*/Clindamycin	Thrice daily 10 mg/kg quinine plus twice daily 10 mg/kg clindamycin for 7 days	Loose drug combination, off-label use
	Mefloquine (Lariam™)	Split total dose in 2–3 doses 6–8 hours apart 45-60 kg: 5 tablets (3 + 2 tablets) >60 kg: 6 tablets (3 + 2 + 1 tablets)	Administration after food intake monotherapy, which is not suitable for regions with multidrug resistant falciparum malaria (SE-Asia)

Askling et al. Management of imported Malaria in Europe. Malaria Journal 2012, 11:328

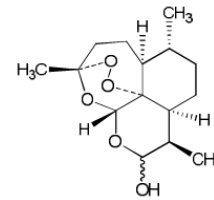
ASSOCIATION DHA - PQ

■ DHA

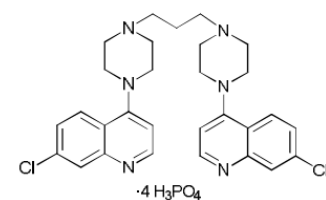
- Métabolite actif artemisinine
- $\frac{1}{2}$ vie courte
- actif sur les 4 espèces plasmodiales
- Schizontes et gamétocytes

■ Pipéraquline

- Amino-4-quinoléine
- $\frac{1}{2}$ vie longue (22j)



Dihydroartemisinin



Piperaquine

Le Garlantezec P., Richard C., Broto H., Rapp C. Treatment of imported plasmodium falciparum malaria: role of the combination dihydroartemisinin - piperaquine. Med Sante Trop. 2014 Oct 8

POSOLOGIE DE L'ASSOCIATION DHA-PQ

Poids corporel(kg)	Dosage du comprimé et nombre de comprimés par prise
5 à <7	½ comprimé 160/20 mg
7 à <13	1 comprimé 160/20 mg
13 à <24	1 comprimé 320/40 mg
24 à <36	2 comprimés 320/40 mg
36 à <75	3 comprimés 320/40 mg
75 à 100	4 comprimés 320/40 mg
>100	Il n'existe pas de données permettant d'établir la posologie adaptée chez les patients pesant plus de 100 kg

**à prendre quotidiennement à heure fixe, en une prise unique pendant 3 j
à jeun ou à distance d'au moins 3 h des repas.**

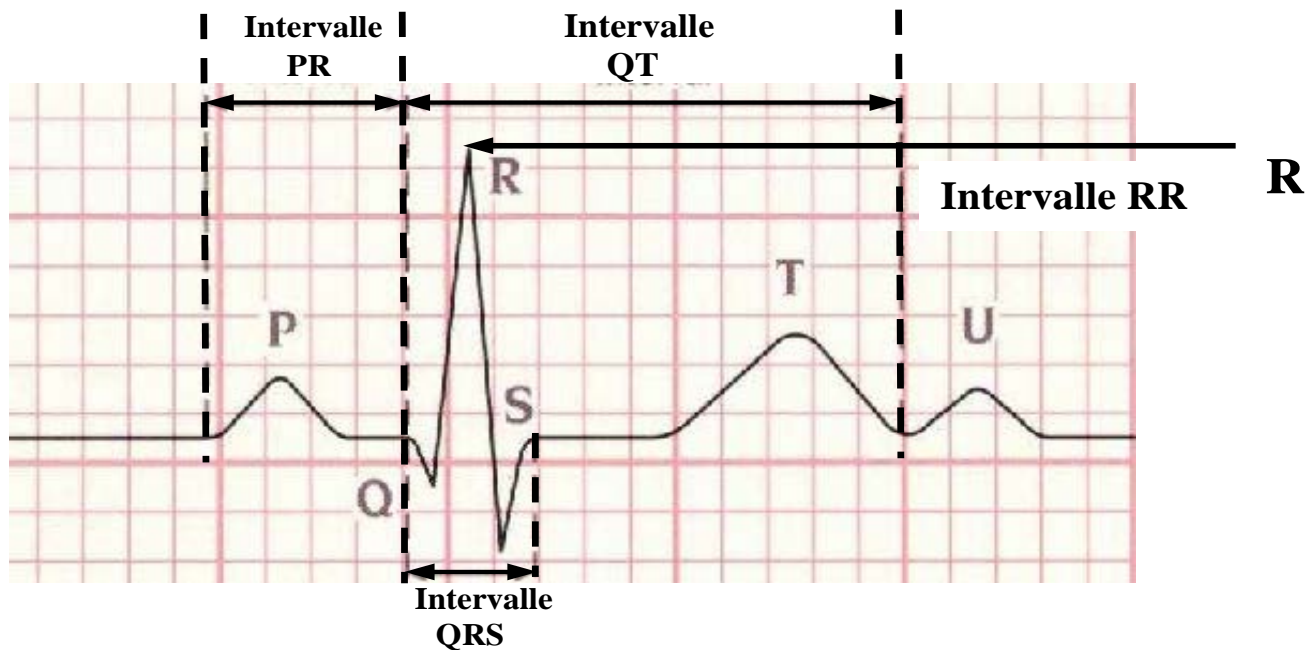
OBJECTIFS

**Evaluer l'efficacité et la tolérance de la DHA-PQ
dans le paludisme importé dans la vraie vie**

METHODES

- Tous les cas de paludisme confirmés par un diagnostic parasitologique et traités par au moins une dose de DHA-PQ (3 ou 4 cps/jours pendant 3 jours selon le poids), de novembre 2013 à mars 2015 ont été inclus.
- Suivi clinique, parasitologique (J3, J7, J28). Réalisation d'un **ECG** à l'admission, lors de la troisième prise de DHA-PQ et 4 à 6 heures après, avec calcul du QTC (formule de Bazett) et recueil des effets secondaires à J3, J7, J28

METHODES



QT corrigé (QTc) donné par la formule de Bazett $QTc = QT / \sqrt{RR}$
QTc allongé : chez l'homme > 450 msec ;
chez la femme > 470 msec
on considère le QTc à risque si QTc > 500 msec

RESULTATS (1)

- 40 patients inclus (36 H/ 4F), âge médian 32 (18-73)
- Espèces : *P. falciparum* 37, *P. vivax* 2, *P. ovale* 1
- Afrique subsaharienne : 90 %
- 1ere ligne : 22
- 2nd ligne : 18 après quinine IV ou artesunate IV

RESULTATS (2)

- Clairance fièvre : 20/21 (90 %) à J3
- Clairance parasitaire :
 - 20/22 (93 %) à J3,
 - 100 % FGE négatifs à J7 et J28
- Effets secondaires
 - 27/40 (68 %) ont signalé au moins un AE
 - Un arrêt de traitement pour QTc > 500ms

RESULTATS (3)

Effets secondaires	J 3	J 7	J 28
General weakness	6	2	1
Abdominal pain	4		
Nausea / Vomiting	3		
Diarrhea	3		
Headache	2	1	
Dizziness	1		
Rash/ pruritis	1		
AST /ALT elevation	2		
QTc prolongation	1		
Total (n / %)	23	3	1

DHA - PQ et efficacité

- Non infériorité par rapport aux autres dérivés d'artémisinine
- Taux de ré-infection moindre à J28 (PCR)
- Méta-analyse 2014 :
Efficacité équivalente à ART - LUM et AS - AQ
- Pas de données chez I. rénal, I. hépatique et enfant < 6 mois

Zani B, Gathu M, Donegan S et al. DHA-PQ for treating uncomplicated *P. falciparum* malaria. Cochrane Data base Of systemic reviews 2014

Valecha N, Phyo AP, Mayxay M, et al. An open-label, randomised study of dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-mefloquine for *P. falciparum* malaria in Asia. PLoS One. 2010 30 ; 5:e11880

Bassat Q, Mulenga M, Tinto H, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine and artemether-lumefantrine for treating uncomplicated malaria in African children: a randomised, non-inferiority trial. PLoS One. 2009 17 ; 4:e7871

DHA - PQ et sécurité

- Les principaux AE signalés sont digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales) et neurologiques (céphalées, acouphènes), plus rarement cutanés.
- Fréquence des effets digestifs, vomissements en particulier, inférieure aux ACT et à l' atovaquone-proguanil (4 %, Cordel et al)
- L'association DHA-PQ est associée à une fréquence plus élevée de l' allongement de l' espace QT de l' électrocardiogramme (ECG) sans conséquence clinique.

Keating GM. Dihydroartemisinin/Piperaquine: a review of its use in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Drugs*. 2012 ; 72: 937-61

Cordel et al. Atovaquone-proguanil in the treatment of imported uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a prospective

observational study of 553 Cases *Malaria Journal* 2013, 12:399

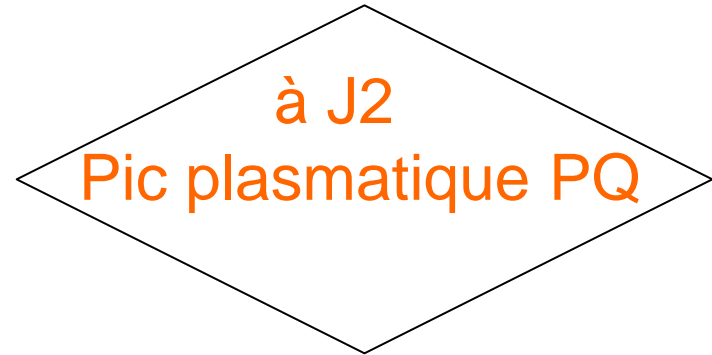
DHA - PQ et sécurité

Etude de phase IV (Afrique)

- 10925 adultes et enfants
5 % d'AE (troubles digestifs 1,4 %)
- 1000 ECG

QT > 500ms, post dose n° 3 : 3/1000 , asymptomatiques

Allongement du QT de plus de 60ms (9 %) sans conséquence



DHA – PQ et QT

- Actuellement, aucune donnée ne montre que les modifications du QT sont corrélées à des événements cliniques significatifs d'arythmie.
- On ne doit pas dépasser chez un même patient plus de deux cures par an et respecter entre eux un intervalle minimal de deux mois du fait de la longue demi-vie de la PQ.
- La DHA-PQ est contre-indiquée chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement.

RECOMMANDATIONS (1)

Utilisation contre-indiquée en présence des conditions suivantes	Oui	Non
1. Le patient est-il hypersensible à l'une des substances actives ou à l'un des excipients ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Le patient est-il atteint d'un paludisme sévère (selon la définition de l'OMS) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Le patient a-t-il des antécédents familiaux de mort subite ou d'allongement congénital de l'intervalle QTc ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Le patient souffre-t-il d'un syndrome du QT long congénital ou de toute pathologie connue pour allonger l'intervalle QTc ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Le patient a-t-il des antécédents d'arythmie cardiaque symptomatique ou de bradycardie cliniquement significative ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Le patient présente-t-il une prédisposition aux arythmies cardiaques telles qu'une hypertension sévère, une hypertrophie ventriculaire gauche (incluant cardiomyopathie hypertrophique) ou une insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Le patient souffre-t-il de déséquilibres électrolytiques connus, en particulier hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Le patient prend-il actuellement des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QTc ? Ces médicaments incluent (mais de façon non exhaustive) : <ul style="list-style-type: none"> • Antiarythmiques (ex : amiodarone, disopyramide, dofétilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol) ; • Neuroleptiques (ex : phénothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, halopéridol, mésoridazine, pimozide ou thioridazine) et antidépresseurs ; • Certains agents antimicrobiens incluant les agents des classes suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Macrolides (ex : érythromycine, clarithromycine), - Fluoroquinolones (ex : moxifloxacine), - Agents antifongiques imidazolés et triazolés, - Pentamidine et saquinavir ; • Certains antihistaminiques non sédatifs (ex : terfénaire, astémizole, mizolastine) ; • Cisapride, dropéridol, dompéridone, bépridil, diphémanil, probucol, lévométhadyl, méthadone, alcaloïdes de la pervenche, trioxyde d'arsenic. 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Le patient a-t-il été traité récemment avec des médicaments antipaludéens connus pour induire un allongement de l'intervalle QTc et susceptibles d'être toujours présents dans la circulation au moment de l'instauration du traitement par Eurartesim® (ex : chloroquine, halofantrine, luméfántrine, méfloquine, quinine) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

RECOMMANDATIONS (2)

- un **ECG est recommandé** chez les patients à haut risque de développer une arythmie associée à l'allongement de l'espace QT ou en cas d'interaction médicamenteuse consécutive à l'association à un inhibiteur du CYP3A4 pouvant augmenter les effets de la PQ.
- Cet ECG doit être réalisé avant le traitement, puis avant la prise de la dernière des trois doses quotidiennes et environ 4 à 6 h après la dernière dose.
- Si $QT > 500$ ms l'ECG doit être surveillé pendant les 24 à 48 h suivantes et le traitement interrompu (relais ATQ-PRO)

CONCLUSION

- Profil de tolérance satisfaisant
- Plan de gestion des risques
- Registre européen