

Mise en place de l'artésunate IV en France pour le traitement des accès graves de paludisme à *P. falciparum*

Stéphane Jauréguiberry

Pierre Buffet

Département des maladies infectieuses, tropicales et parasitaires

Hôpital Pitié Salpêtrière

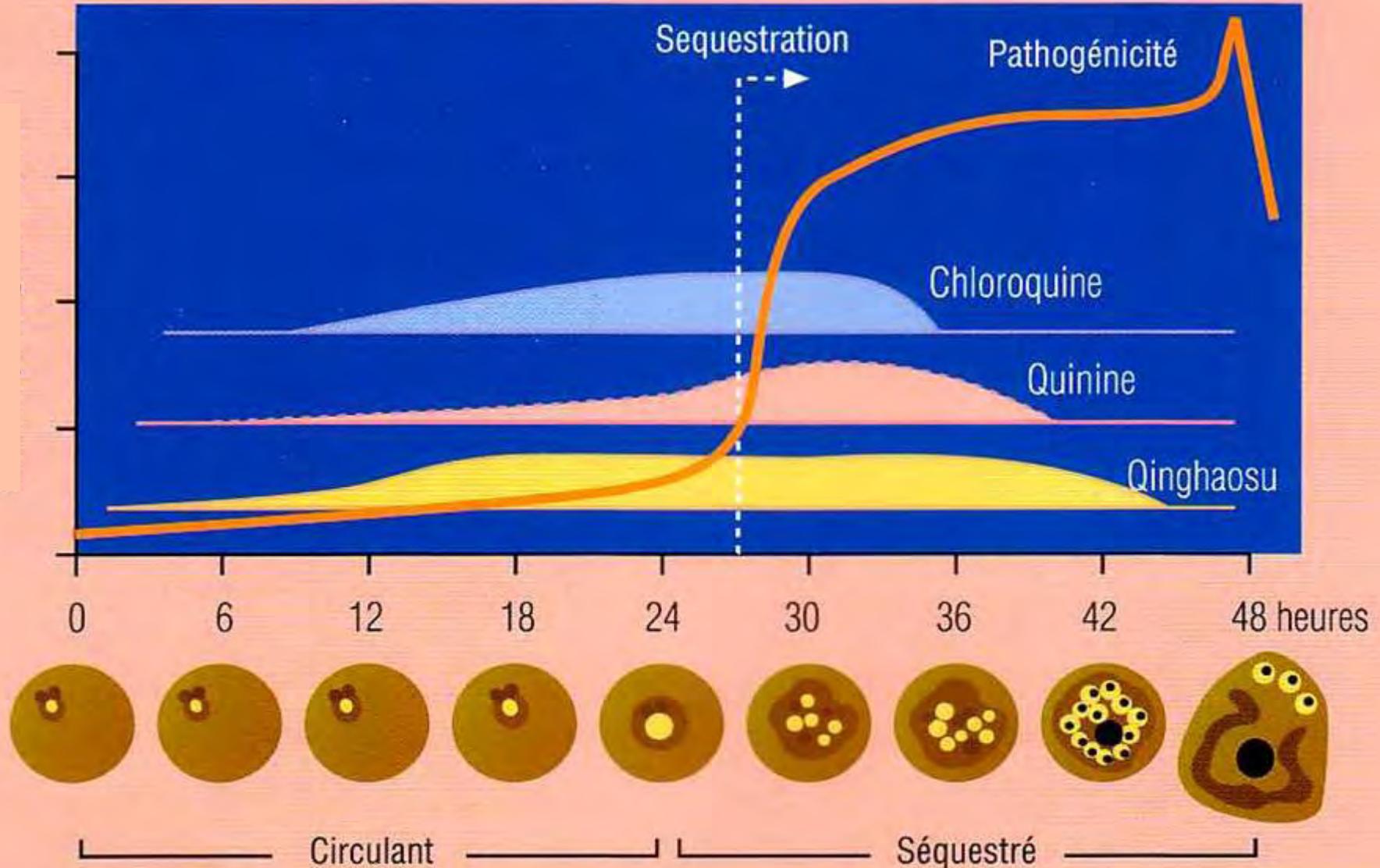
Paris



ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

UPMC
1825 PARIS UNIVERSITAS

Phases auxquelles 3 antipaludiques sont actifs en fonction du cycle érythrocytaire de *P. falciparum* (White NJ et al. 1989)



Essais randomisés quinine vs artésunate

Concordance qualitative des courbes de survie actuarielles (Note: Code couleur inversé)

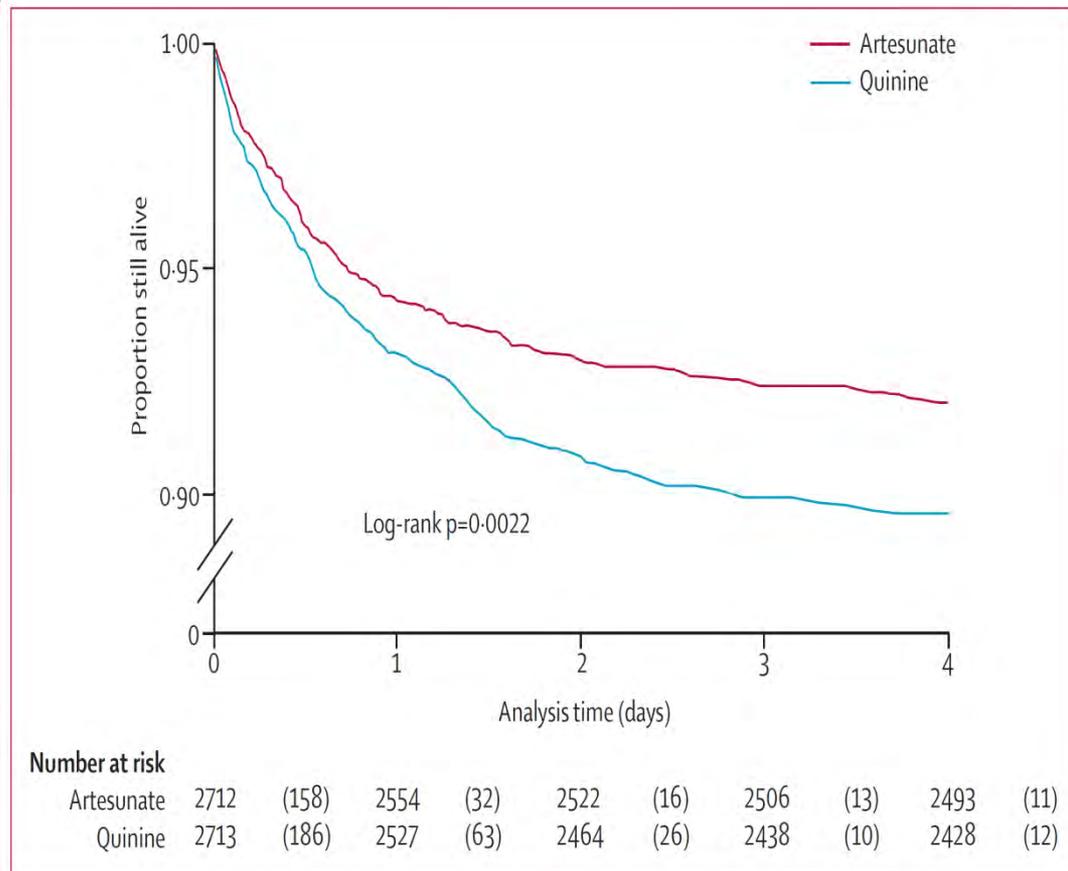
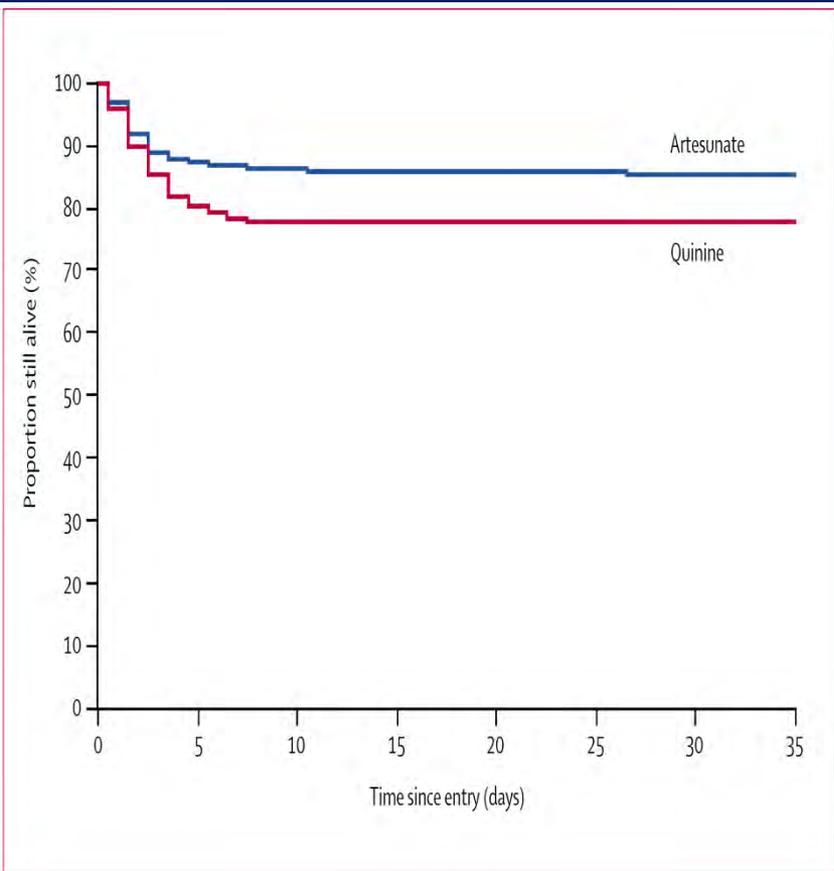


Figure 2: Survival curve of in-hospital mortality

Figure 2: Kaplan-Meier curves comparing survival in African children with severe falciparum malaria treated with either parenteral artesunate or quinine

Les intervenants...

- Rédécouverte 1972
- Conférence de consensus 2007
- Groupe expert-CNR Paludisme
- Guilin®
- OMS : automne 2010 (GMP)
- ACE Pharmaceuticals ® :
 - Importateur pour l'Europe
 - Vérificateur
- AFSSAPS : ATU nominative différée !



**DEMANDE D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
NOMINATIVE D'UN MÉDICAMENT**

Code de la Santé Publique Article. L. 5121-12 b) - **Articles** R. 5121-70, R.5121-73 et R.5121-74

À remplir par le Pharmacien de l'établissement de santé		
Date de la demande _ _ _ _ _ _ _ _ J J M M A A A A	Renouvellement d'ATU ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui : N° ATU précédente _____	Cachet de la Pharmacie d'établissement
DOCUMENT à FAXER à l'unité ATU : FAX : 01 55 87 36 12 TÉL : 01 55 87 36 11/36 13 atu@afssaps.sante.fr	Nom du Pharmacien :	
	Email :	
	Tél :	
	Fax :	
	Signature	

À remplir par le Médecin prescripteur responsable				
Médicament concerné		Patient	Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	
Nom de la spécialité pharmaceutique ou Dénomination Commune Internationale ou Code (en majuscules) :		Forme :	Nom : (3 prem. lettres) _ _ _	Âge :
Dosage :	Posologie :	Durée du traitement :	Prénom : (2 prem. lettres) _ _	Poids :
Justification de la demande (notamment : histoire clinique du patient et traitements antérieurs) :				

En cas de demande de renouvellement d'ATU (article R.5121-74 du CSP) :

- données relatives à l'efficacité du traitement instauré :

- données relatives à la tolérance du traitement instauré :

Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'Afssaps toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.	Nom du médecin prescripteur :	Cachet du Médecin
	Service :	
	Tél :	
	Email : _____ @ _____	
	Signature :	
Date : _ _ _ _ _ _ _ _ J J M M A A A A		

Les pièces jointes éventuelles devront être identifiées uniquement avec les trois premières lettres du nom du patient et les deux premières lettres de son prénom. Conformément à l'article 34 et 35 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

ATU nominative
MALACEF® (artésunate) 60mg, poudre et solvant pour solution injectable
 Fiche de demande initiale de traitement 1/2

Identification du patient

Nom (3 premières lettres) : Prénom (2 premières lettres) :

Date de Naissance :/...../..... Pays de naissance : Poids :kg

Sexe M F

Pays de contamination :

Date d'arrivée dans ce pays :

Date de retour en France :

Situation clinique

1- Diagnostic de paludisme Température : °C

Le diagnostic du paludisme à *P. falciparum* est-il formel? oui non
 La méthode ayant permis la confirmation du diagnostic : Test de diagnostic rapide (TDR)
 (plusieurs choix possibles) Goutte épaisse
 Frottis mince

2- Forme grave de paludisme :

Au moins **1 des 13 critères de gravité** suivants (signalés en gras) est **requis** pour l'utilisation du **MALACEF®**

Critères de gravité (1 seul critère formel suffit)	Détail de l'examen (facultatif)
1 <input type="checkbox"/> Défaillance neurologique <input type="checkbox"/> obnubilation, confusion, somnolence, prostration <input type="checkbox"/> coma avec score de Glasgow < 11	Confusion Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/> Convulsion Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/> Nombre depuis 24h : Score de Glasgow :/15
2 <input type="checkbox"/> Convulsions répétées : au moins 2 par 24 h	
3 <input type="checkbox"/> Défaillance respiratoire <input type="checkbox"/> PaO ₂ /FIO ₂ < 300 mmHg, si VM ou VNI <input type="checkbox"/> PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 90 % en air ambiant et/ou FR > 32/mn si non ventilé <input type="checkbox"/> signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	Saturation :% FR :/mn PaO ₂ :mmHg O ₂ nasal :/mn PCO ₂ :mmHg FiO ₂ :% Bruits surajoutés à l'auscultation (préciser) :
4 <input type="checkbox"/> Défaillance cardio-circulatoire : <input type="checkbox"/> pression artérielle systolique <80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire <input type="checkbox"/> patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle <input type="checkbox"/> signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension	TA :/..... Pouls :/mn Drogues vasopressives Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/>
5 <input type="checkbox"/> Hémorragie : définition clinique	Saignement spontané Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/>
6 <input type="checkbox"/> Hémoglobinurie macroscopique	Purpura Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/>
7 <input type="checkbox"/> Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	Ictère clinique Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/> Splénomégalie Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/> Splénectomie Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/> Bilirubine T (micromol/l) : PA : GGT : AST/ALT (U/l) :/.....
8 <input type="checkbox"/> Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl, hémocrite < 20%	Hb (g/dl) : Ht (%) : Plaquettes :giga/l GB :giga/l
9 <input type="checkbox"/> Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l	Glycémie (avant traitement) :(g/l ou µmol/l)
10 <input type="checkbox"/> Acidose : <input type="checkbox"/> bicarbonates plasmatiques <15 mmol/l <input type="checkbox"/> acidémie avec PH < 7,35	pH : HC03- :mmol/l Diurèse (ml/24h) :
11 <input type="checkbox"/> Insuffisance rénale : <input type="checkbox"/> créatininémie > 265 µmol/l ou urée sanguine > 17 mmol/l <input type="checkbox"/> diurèse < 400 ml/24 h malgré réhydratation	Créatininémie (micromol/l) : Urée sanguine (mmol/l) : Lactates (mmo/l) :
12 <input type="checkbox"/> Toute hyperlactatémie	
13 <input type="checkbox"/> Hyperparasitémie : > 4%	Parasitémie :% d'hématies parasitées

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

Commentaires :

ATU nominative
MALACEF® (artésunate) 60mg, poudre et solvant pour solution injectable
Fiche de demande initiale de traitement 2/2

Traitements antérieurs

Date des premiers symptômes :J.....J.....

- Chimio prophylaxie utilisée : OUI NON NSP
Si oui, laquelle : atovaquone proguanil (MALARONE®)
 doxycycline (DOXYPALU®, ou autre)
 méfloquine (LARIAM®)
 chloroquine proguanil (SAVARINE®)
 autre (à préciser) :

● Traitement curatif initié depuis moins d'1 mois : OUI NON NSP
Si oui, lequel :

● Traitement en cours lors de l'admission OUI NON NSP
Si oui, lequel :
Posologie : Date et heure de début :

*Si le patient reçoit de la quinine depuis moins de 24 heures, un relai par MALACEF® * est possible*

Traitement par MALACEF®

Posologie envisagée :Durée envisagée :

Je soussigné Dr _____ m'engage à fournir à l'Afssaps et au CNR du paludisme de la Pitié Salpêtrière la fiche de fin de traitement dès que possible

Nom de l'établissement :

Médecin prescripteur

Pharmacien

Nom :

Nom :

Service :

Nombre de flacons délivrés :

Date/heure :

Tél :

mail :

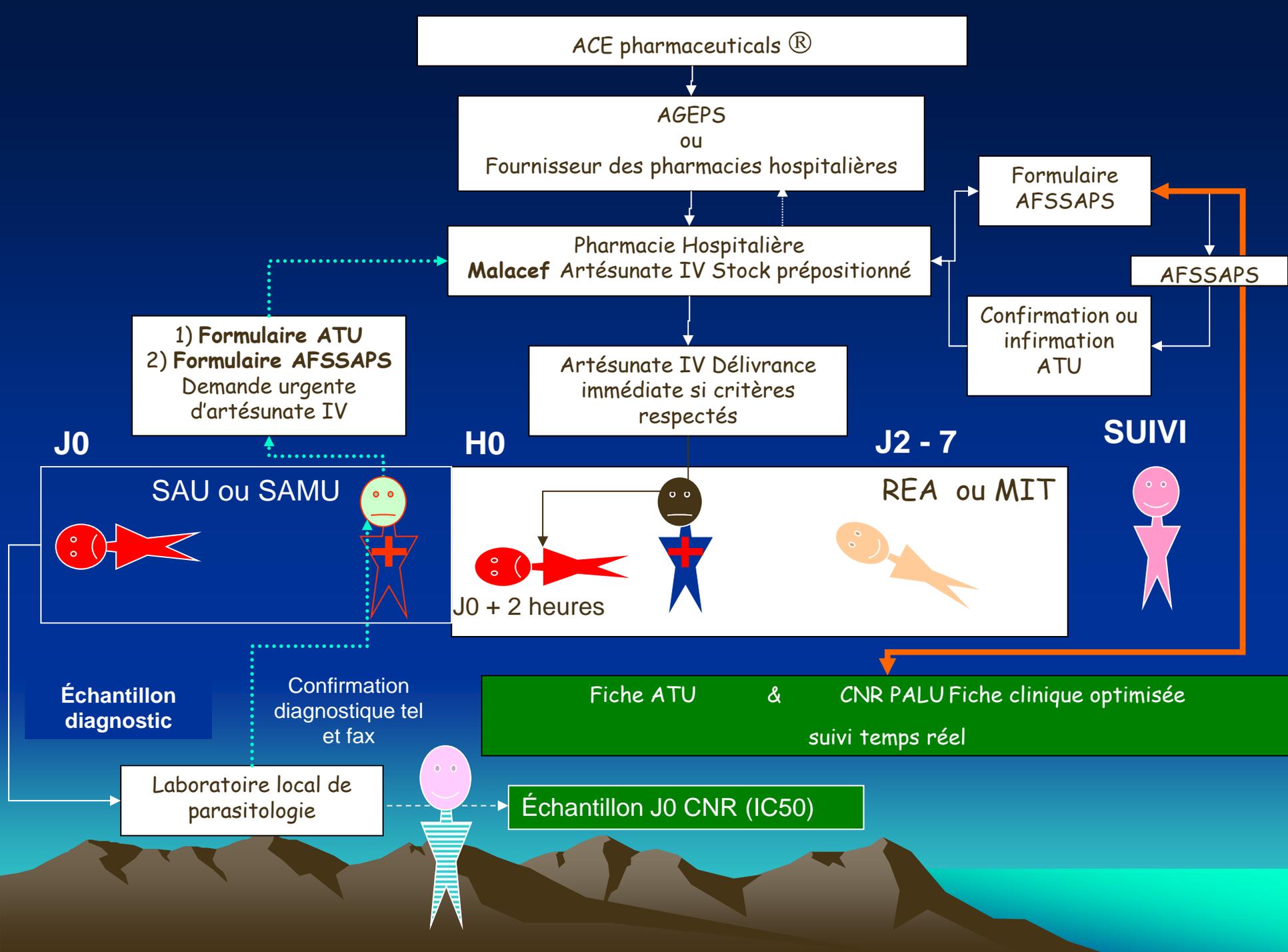
Date et signature:

Date et signature:

Merci de bien vouloir adresser la fiche de demande initiale avec le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à :

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Unité ATU
143, 147 boulevard Anatole France
93285 Saint Denis Cedex
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11

Une copie de cette fiche accompagnée d'une copie de l'ATU nominative délivrée par l'AFSSAPS devra être adressée au Centre de Référence du Paludisme (site Hôpital Pitié Salpêtrière) dans les meilleurs délais par fax au 01 42 16 13 28



ACE pharmaceuticals ®

AGEPS
ou
Fournisseur des pharmacies hospitalières

Pharmacie Hospitalière
Malacef Artésunate IV Stock prépositionné

Artésunate IV Délivrance
immédiate si critères respectés

Formulaire
AFSSAPS

AFSSAPS

Confirmation ou infirmation
ATU

1) **Formulaire ATU**
2) **Formulaire AFSSAPS**
Demande urgente
d'artésunate IV

J0

H0

J2 - 7

SUIVI

SAU ou SAMU

REA ou MIT

J0 + 2 heures

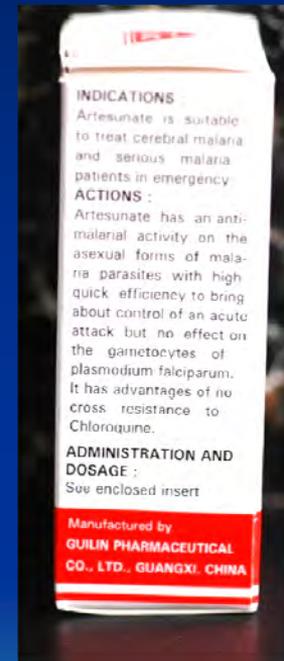
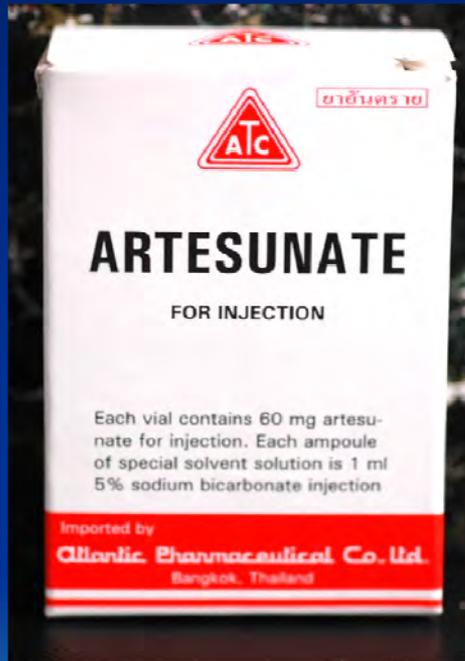
Échantillon
diagnostic

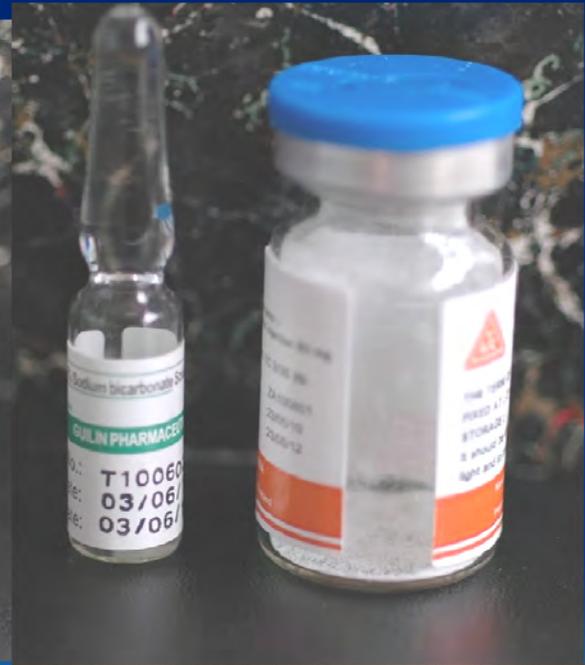
Confirmation
diagnostique tel
et fax

Laboratoire local de
parasitologie

Échantillon J0 CNR (IC50)

Fiche ATU & CNR PALU Fiche clinique optimisée
suivi temps réel





Modalités pratiques

- Dose :
 - 2.4 mg/kg à H0, H12, H24
 - puis tous les jours jusqu'au relais per os
- Préparation :
 - 1ml Bicarbonate de Sodium 5% + flacon 60mg
 - Dissolution complète
 - + 5 ml de G5%
 - 6 ml de solution d'artésunate à 10 mg/ml
 - IVL : 3-4 ml/mn (30-40 mg/mn)
 - EX : patient 67kg, soit 160mg à H0
 - Préparation de 3 flacons (18ml soit 180 mg)
 - 16 ml à 10mg/ml, en IVL sur 4 mn env (4ml/mn)

Conclusion

- Gain pour le malade
- Changement de pratique
- Lourdeur de la procédure

- <http://www.cnrpalu-france.org>
- <http://www.afssaps.fr>

Les experts impliqués dans le processus

Le groupe ayant sollicité l'AFSSAPS en Octobre 2009

Pr. Jacques Le Bras	Expert Parasitologue Thérapeutique	Hal Bichat Co-dir CNR Paludisme CC*
Pr. Martin Danis	Expert Parasitologue Thérapeutique	Hal PSL Co-dir CNR Paludisme CC*
Dr. Fabrice Bruneel	Expert Réanimation Thérapeutique	Hal Mignot Versailles SPILF CC*
Pr. Olivier Bouchaud	Expert Infectiologue Thérapeutique	Hal Avicenne SPILF CC*
Dr. Marc Thellier	Expert Parasitologue Diagnostic	Hal PSL CNR Paludisme
<i>Pr. Robert Farinotti</i>	<i>Expert Pharmacien Thérapeutique</i>	<i>Hal PSL (excusé)</i>
Dr. Jean-Yves Siriez	Observateur Pédiatre	Hal Robert Debré
Eric Kendjo	Observateur Biostatisticien CNR paludisme	Hal PSL CNR Paludisme
Coordinateur	Dr. Pierre Buffet Parasitologue	Hal PSL

Le groupe d'experts accompagnant la mise à disposition à la demande de l'AFSSAPS

Coordinateur sollicité par l'AFSSAPS: Dr. Buffet (Paris)

Société de Réanimation de Langue Française: Dr. Bruneel (Versailles)

Société Française de Médecine d'Urgence: Pr. Soulat (Chateauroux), Pr. Hausfater (Paris)

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française: Pr. Bouchaud (Bobigny), Pr. Parola (Marseille)

Société Française de Parasitologie: Pr. Berry (Toulouse), Dr. Thellier (Paris)

Représentants du CNR : Pr. Danis (Paris), Pr. Le Bras (Paris)

Observateur Biostatisticien : Eric Kendjo (Paris)

Responsables AFSSAPS: Elsa Boher, Françoise Mancel