



Traitement de pré transfert du paludisme grave avec de l'artésunate par voie rectale

OCTOBRE 2017

NOTE D'INFORMATION

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Le paludisme grave est une urgence médicale : la mortalité due au paludisme grave lorsque celui-ci n'est pas traité (notamment celle due au paludisme cérébral) est proche de 100 %. Toutefois, avec un traitement antipaludique et une prise en charge rapides et efficaces, ce taux chute à 10–20 % globalement. Dans les zones où un traitement et des soins complets ne peuvent être dispensés, un certain nombre d'options thérapeutiques peuvent être utilisées avant le transfert, en fonction de l'âge du malade et de la disponibilité des médicaments. L'artésunate par voie rectale est une de ces options : il est recommandé pour le traitement de pré transfert du paludisme grave chez les enfants de moins de 6 ans vivant dans des zones reculées, par exemple au niveau communautaire, afin de traiter sans délai les cas suspects de paludisme en attendant un transfert immédiat dans un établissement de niveau supérieur où une prise en charge complète pourra être prodiguée.

Malgré leur rôle extrêmement bénéfique, les formulations rectales de dérivés de l'artémisinine sont souvent mal utilisées dans les pays d'endémie palustre. Dans le secteur privé notamment, l'artésunate par voie rectale est employé à des doses sous-optimales pour traiter le paludisme simple, ce qui conduit à des concentrations sanguines infrathérapeutiques de ce médicament et accroît ainsi les risques d'apparition et de propagation d'une résistance aux artémisinines.¹

Dans les pays africains en particulier, le taux de mortalité imputable au paludisme grave reste inacceptablement élevé. L'accès au traitement est encore insuffisant dans de nombreuses zones, et une utilisation rationnelle de l'artésunate par voie rectale est indispensable pour réduire la mortalité due au paludisme grave et, dans le même temps, protéger les artémisinines du risque de développement d'une résistance à leur égard. Une telle éventualité aurait des conséquences dévastatrices sur la santé des populations dans les pays d'endémie et pourrait inverser les progrès accomplis dans la lutte contre le paludisme dans de nombreux pays pendant la dernière décennie. Aucun médicament de remplacement n'est prêt à entrer sur le marché dans les prochaines années pour se substituer aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA), la principale option thérapeutique pour le traitement du paludisme.

Une première formulation d'artésunate rectal a été approuvée pour des achats sur une période limitée par le groupe d'examen technique dans le cadre du mécanisme d'évaluation du Fonds mondial en décembre 2016. Les recommandations du Fonds mondial relatives aux achats sont mises à jour régulièrement et jointes à la liste du Fonds mondial des produits pharmaceutiques antipaludiques, accessible à l'adresse : https://www.theglobalfund.org/media/4756/psm_products_malaria_list_en.pdf. En raison des efforts consentis par l'industrie pharmaceutique pour répondre aux exigences de préqualification de l'OMS, on s'attend à ce que des formulations rectales de qualité garantie soient bientôt disponibles dans le commerce pour des achats à grande échelle par le secteur public.²

Cette note d'information s'appuie sur les recommandations actuelles de l'OMS. Elle vise à préparer les pays au déploiement à grande échelle de l'artésunate par voie rectale pour le traitement de pré transfert du paludisme grave chez l'enfant.

PALUDISME GRAVE À FALCIPARUM – SIGNES ET SYMPTÔMES

Le paludisme grave se manifeste par un certain nombre de signes et de symptômes, qui peuvent apparaître de manière isolée, mais surviennent le plus souvent sous forme combinée chez le même malade (voir Encadré 1).

Le risque de décès par paludisme grave chez l'enfant est maximal au cours des premières 24 heures. L'intervalle entre l'apparition des premiers signes d'une maladie grave et l'admission dans un établissement de soins où un traitement parentéral approprié peut être administré est généralement long dans la plupart des pays d'endémie palustre. L'évolution du paludisme grave vers le décès pouvant être très rapide, l'accès sans délai à un traitement de pré transfert peut sauver des vies.

ENCADRÉ 1.

Caractéristiques cliniques du paludisme grave³

- troubles de la conscience (pouvant atteindre un coma aréactif) ;
- prostration, c'est-à-dire faiblesse généralisée de sorte que le malade est incapable de s'asseoir, de se tenir debout ou de marcher sans assistance ;
- convulsions répétées : plus de deux épisodes en 24 heures ;
- respiration profonde et détresse respiratoire (respiration acidotique) ;
- œdème pulmonaire aigu et syndrome de détresse respiratoire aigu ;
- collapsus circulatoire ou choc, tension artérielle systolique < 80 mm Hg chez l'adulte ou < 50 mm Hg chez l'enfant ;
- lésion rénale aiguë ;
- ictère clinique, avec mise en évidence d'autres dysfonctionnements d'organes vitaux ;
- anomalies hémorragiques.

RECOMMANDATIONS DE L'OMS

Afin de réduire la mortalité, en particulier dans les zones reculées, il est recommandé d'administrer au malade un traitement de pré transfert. Le choix du traitement doit prendre en compte l'âge du malade et la disponibilité des médicaments (Encadré 2). Quel que soit le traitement de pré transfert choisi, il est essentiel que le malade soit orienté rapidement vers un établissement où un traitement complet du paludisme grave (incluant l'administration de médicaments par voie parentérale et orale, voir Encadré 3) peut être prodigué. Le diagramme ci-après présente les diverses options thérapeutiques de pré transfert face à un cas de paludisme grave.

ENCADRÉ 2.

Recommandations de l'OMS pour le traitement pré transfert du paludisme grave⁴

Options thérapeutiques de pré transfert pour les adultes et les enfants de plus de 6 ans

- Pour les cas suspects de paludisme grave où le traitement complet de cette forme de paludisme n'est pas possible mais où des injections sont disponibles, les adultes et les enfants devront recevoir une dose intramusculaire (i. m.) unique d'artésunate et être transférés immédiatement dans un établissement approprié pour la poursuite des soins.
- Lorsque de l'artésunate i. m. n'est pas disponible on utilisera de l'artémether i. m. ou, si cette option n'est pas non plus disponible, de la quinine i. m.

Administration pré transfert d'artésunate par voie rectale chez les enfants de moins de 6 ans

- Pour les cas suspects de paludisme grave où le traitement complet de cette forme de paludisme n'est pas possible mais où des injections sont disponibles, les enfants de moins de 6 ans devront recevoir une dose intramusculaire (i. m.) unique d'artésunate et être transférés immédiatement dans un établissement approprié pour la poursuite des soins.
- Lorsque de l'artésunate i. m. n'est pas disponible, les enfants de moins de 6 ans devront être traités avec une dose rectale unique (10 mg/kg de poids corporel) d'artésunate et être transférés immédiatement dans un établissement approprié pour la poursuite des soins.
- Les options thérapeutiques de pré transfert recommandées, par ordre de préférence décroissant (la plus privilégiée > la moins privilégiée) sont : artésunate i. m. > artésunate par voie rectale > artémether i. m. > quinine i. m.
- L'artésunate par voie rectale ne devra pas être employé chez les enfants plus âgés ou les adultes.

ENCADRÉ 3.

Recommandations de l'OMS pour le traitement du paludisme grave

Traiter les adultes et les enfants présentant un paludisme grave (y compris les nourrissons, les femmes enceintes à tous les trimestres de grossesse, et les femmes allaitantes) avec de l'artésunate i. v. ou i. m. pendant au moins 24 heures et jusqu'à ce qu'ils puissent tolérer une médication par voie orale. Une fois que le patient a reçu au moins 24 heures de traitement parentéral et qu'il peut absorber un médicament par voie orale, compléter le traitement avec 3 jours sous CTA (ajouter une dose unique de primaquine dans les zones de faible transmission).

DIAGRAMME

Traitement de pré transfert et transfert immédiat pour recevoir un traitement complet du paludisme grave

Options thérapeutiques de pré transfert et traitement du paludisme grave

Une action **immédiate** ainsi qu'un traitement et des soins **complets** sont nécessaires pour prévenir le décès, obtenir la guérison et prévenir l'apparition d'une résistance

Options thérapeutiques pré transfert contre le paludisme grave en fonction de l'âge du malade et de la disponibilité des médicaments

Enfants et adultes
 Dose unique d'artésunate i.m.

- *Par ordre de préférence* : lorsqu'on ne dispose pas d'artésunate i.m., utiliser de l'arthéméthér i.m. ou sinon de la quinine i.m.

Enfants < 6 ans

- Dose unique d'artésunate i.m.
- Dans les zones où l'artésunate i.m. n'est pas disponible : dose unique d'artésunate rectal
 - L'artésunate rectal ne doit pas être utilisé chez les enfants plus âgés et les adultes.
 - *Par ordre de préférence* : lorsqu'on ne dispose pas d'artésunate i.m., utiliser de l'artésunate rectal. Si l'artésunate n'est disponible ni sous forme injectable, ni sous forme rectale, utiliser de l'arthéméthér i.m., ou si ce dernier médicament est indisponible, de la quinine i.m.

Transfert immédiat dans un établissement où un traitement complet peut être administré

Traitement du paludisme grave chez les enfants comme chez les adultes

Enfants et adultes

- Étape 1. Artésunate injectable** (pendant au moins 24 heures)
- Étape 2. ACT** (cure complète sur 3 jours une fois que le malade tolère un traitement oral)

CONSIDÉRATIONS CONCERNANT LA MISE EN ŒUVRE ET L'UTILISATION CORRECTE DE L'ARTÉSUNATE PAR VOIE RECTALE

Fenêtre d'indication étroite

- Lorsque des injections i. m. sont possibles, on administrera de l'artésunate par cette voie en tant que traitement de pré transfert de choix aux adultes comme aux enfants (Encadré 2).
- Si l'on ne dispose pas d'artésunate i. m., on administrera ce médicament en formulation rectale aux enfants de moins de 6 ans chez lesquels on suspecte un paludisme grave, car ils ne sont généralement pas en mesure de tolérer une médication orale.
- De l'artésunate par voie rectale sera administré aux enfants de moins de 6 ans chez lesquels on suspecte un paludisme grave dans les zones où le temps nécessaire au transfert devrait dépasser 6 heures, comme dans les zones rurales reculées.
- L'utilisation d'artésunate par voie rectale en tant que traitement de pré transfert du paludisme grave chez des enfants plus âgés et des adultes a été associée à une augmentation de la mortalité ; c'est pourquoi l'OMS ne recommande cette intervention que pour les enfants de moins de 6 ans.
- L'artésunate par voie rectale – ainsi que les formulations injectables – ne devra être utilisé que pour traiter les cas de paludisme grave ; il ne devra en aucun cas servir au traitement du paludisme simple.

Administration intrarectale, transfert immédiat et achèvement du traitement complet

- On administrera une dose unique de 10 mg/kg de poids corporel d'artésunate sous forme de suppositoires par voie rectale dès qu'un diagnostic présomptif de paludisme grave aura été porté.
- Pour les agents de santé communautaires et dans les situations où les capacités de diagnostic du paludisme grave sont limitées, il conviendra de suivre l'algorithme OMS pour l'administration d'artésunate par voie rectale en tant que traitement de pré transfert des maladies fébriles graves chez les enfants de moins de 5 ans comme décrit ci-dessous.⁵

En présence de fièvre ET

- de convulsions ou
- d'un sujet anormalement endormi, inconscient ou
- incapable de boire ou d'avaler quoi que ce soit ou
- qui vomit tout

Administrer de l'artésunate rectal en suppositoire (100 mg)

- Âge compris entre 2 mois et 3 ans :
1 suppositoire
- Âge compris entre 3 ans et 5 ans :
2 suppositoires

- Le paludisme grave étant une urgence médicale potentiellement mortelle, le traitement des enfants devra être plutôt surdosé que sous-dosé, de sorte que ceux pesant jusqu'à 10 kg devront recevoir un suppositoire de 100 mg d'artésunate et ceux pesant entre 10 et 20 kilos devront recevoir 2 suppositoires de 100 mg.
- Pour administrer le médicament, retirer le suppositoire de son emballage et l'introduire par voie rectale ; puis couvrir les fesses de l'enfant pendant 1 à 2 minutes. Si le suppositoire est éjecté et ressort encore intact, le réintroduire. S'il est écrasé ou a partiellement fondu, mettre en place un nouveau suppositoire.
- Si le suppositoire est expulsé du rectum dans les 30 minutes suivant son introduction, en mettre en place un nouveau et maintenir les fesses de l'enfant serrées pendant 10 minutes pour garantir une rétention de la dose.
- Après l'administration de l'artésunate par voie rectale, il est indispensable que l'enfant soit immédiatement transféré dans un établissement de niveau supérieur où de l'artésunate par voie intramusculaire ou intraveineuse pourra lui être injecté pendant au moins 24 heures et où une prise en charge adéquate du paludisme grave est disponible. Une fois que l'enfant sera en mesure d'absorber une médication orale, il devra recevoir une cure thérapeutique complète sur 3 jours d'une CTA appropriée pour garantir une guérison totale de l'infection.
- Si le transfert est impossible, il faudra poursuivre le traitement par voie rectale jusqu'à ce que l'enfant puisse tolérer une médication orale. Dès qu'il le pourra, il devra recevoir une cure thérapeutique complète sur 3 jours d'une CTA appropriée pour garantir une guérison totale.
- Pour plus de précisions, se référer au document Medicines for Malaria Venture tool kit on rectal artesunate (<https://www.mmv.org/access/tool-kits/rectal-artesunate-tool-kit>), qui fournit également des modules pratiques et des guides à l'intention des agents de santé communautaire en anglais, français et portugais. Le document *Traitement pré-transfert par l'artésunate rectal dans le paludisme infantile - Manuel de formation pour les agents de santé communautaires pour l'évaluation des signes de danger et l'administration d'un traitement préalable transfert immédiat vers une structure de santé* peut être consulté sur la page Web du TDR à l'adresse : http://www.who.int/tdr/publications/rectal_artesunate/en/.

Qualité du produit

- Seules des formulations d'artésunate de qualité attestée devront être utilisées. Récemment, le Fonds mondial a inclus des suppositoires d'artésunate rectal de 100 mg sur la liste des produits examinés par le groupe d'examen technique pour des achats sur une période limitée auprès d'un fabricant dont la qualité des produits est garantie. La liste complète des produits évalués sur le plan de la qualité (y compris les CTA) peut être consultée à l'adresse : https://www.theglobalfund.org/media/4756/psm_products_malaria_list_en.pdf.⁶

Qualité des soins et du suivi

- **L'accès aux soins devra être amélioré conformément aux recommandations de l'OMS.** Pour préserver les bienfaits vitaux de l'artésunate par voie rectale et éviter son utilisation inappropriée en tant que monothérapie, l'usage correct de ce médicament devra faire l'objet d'une promotion et d'une surveillance étroite. Les programmes devront établir un système de supervision et de mentorat structuré aux différents niveaux du système de soins où des suppositoires d'artésunate sont disponibles (y compris le secteur privé et les communautés), ainsi qu'une évaluation périodique de la qualité des soins.⁷ Cette supervision devra comprendre un mentorat sur site de manière à ce que tout écart avec les bonnes pratiques soit

immédiatement corrigé. Dans tous les lieux où l'on utilisera de l'artésunate par voie rectale, les systèmes de transfert et les capacités de prise en charge du paludisme grave des sites d'admission devront être renforcés, le cas échéant, pour garantir la disponibilité des produits requis (artésunate injectable et CTA efficaces) et la continuité des soins entre le niveau communautaire et l'établissement de niveau supérieur.

- **Résistance.** Des marqueurs moléculaires de la résistance aux artémisinines ont été identifiés : il s'agit de mutations spécifiques au sein du domaine en hélice de la protéine Kelch localisée sur le chromosome 13, associées à une clairance retardée de la parasitémie *in vivo* et *in vitro*. Une surveillance de la résistance aux artémisinines en conformité avec les recommandations de l'OMS devra être exercée dans les zones et dans les pays où de l'artésunate par voie rectale ou injectable est utilisé.
- **Mortalité.** Les pays devront surveiller étroitement les effets de l'utilisation d'artésunate par voie rectale en tant que traitement de pré transfert sur le taux de létalité des cas attribuables au paludisme grave dans les établissements de niveau supérieur où le traitement est complété par des formulations injectables, ce taux étant stratifié selon les tranches d'âge.

L'encadré 4 récapitule sous forme d'une liste de contrôle les principaux points à respecter pour un usage rationnel de l'artésunate rectal.

ENCADRÉ 4.

Liste de contrôle pour l'utilisation d'artésunate par voie rectale en tant que traitement de pré transfert du paludisme grave

- N'administrer qu'à des **enfants de moins de 6 ans** chez lesquels on **suspecte** un paludisme grave ou souffrant d'une maladie fébrile grave, lorsque de d'artésunate i. m. n'est pas disponible.
- Après administration de l'artésunate par voie rectale, **transférer immédiatement** le patient vers un niveau supérieur du système de santé, où une prise en charge complète du paludisme grave peut être prodiguée.
- Confirmer le diagnostic de paludisme grave et administrer un **traitement complet avec des antipaludiques injectables pendant au moins 24 heures**, puis une **cure thérapeutique complète de 3 jours** d'une **CTA** efficace dès que le malade est capable de tolérer une médication orale. Ajouter une dose unique de primaquine (sauf pour les nourrissons de moins de 6 mois) dans les zones de faible transmission.
- Ne pas** utiliser d'artésunate par voie rectale (ou d'artésunate injectable) sans avoir achevé le cycle thérapeutique complet nécessaire tel que décrit ci-dessus.
- N'utiliser que de l'artésunate rectal acheté auprès de sources de **qualité garantie**.
- S'assurer de la qualité des soins et du suivi :**
 - Améliorer l'accès à l'artésunate par voie rectale conformément aux recommandations de l'OMS.
 - Suivre la résistance.
 - Suivre le taux de létalité des cas attribuables au paludisme grave au niveau de l'établissement de niveau supérieur.
- Ne jamais** utiliser d'artésunate rectal pour traiter un paludisme simple.

Notes

1. En avril 2017, le Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS a publié son dernier rapport de situation sur la résistance aux artémisinines (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/artemisinin-resistance-april2017/en/>). Des foyers où se concentre cette résistance ont été identifiés en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud.
2. Actuellement, deux entreprises pharmaceutiques ont soumis pour examen des dossiers concernant leurs produits au Programme de préqualification de l'OMS. La dernière liste des produits préqualifiés par l'OMS est disponible à l'adresse : <https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines>.
3. Organisation mondiale de la Santé. La prise en charge du paludisme grave – guide pratique. Troisième édition, Genève ; 2017 ([http:// apps.who.int/iris/bitstream/10665/87012/1/9789242548525_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87012/1/9789242548525_fre.pdf)).
4. Guidelines for the treatment of malaria, 3rd edition. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015 (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>).
5. Caring for newborns and children in the community: a training guide for community health workers. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44398/1/9789241548045_Manual_eng.pdf).
6. Une fois qu'une formulation d'artésunate par voie rectale aura obtenu le statut de médicament préqualifié par l'OMS, des informations sur les sources seront disponibles sur la page Web du Programme de préqualification de l'OMS : <http://apps.who.int/prequal>.
7. Cardemil CV, Gilroy KE, Callaghan-Koru JA, Nsona H, Bryce J. Comparison of methods for assessing quality of care for community case management of sick children: an application with community health workers in Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 2012;87(Suppl 5):127–36.