



Suppositoires à base d'artémisinine

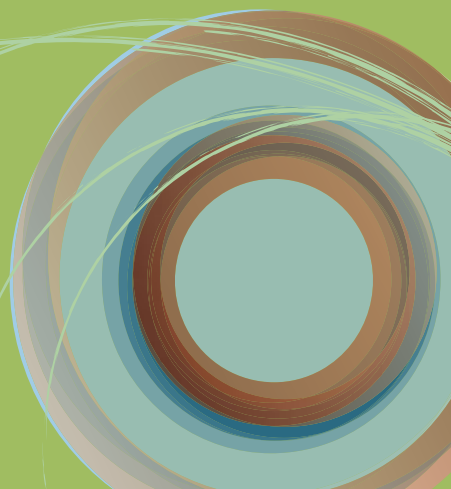
Utilisation des suppositoires à base d'artémisinine
dans la prise en charge du paludisme grave



Rapport d'une consultation informelle de l'OMS



Organisation
mondiale de la Santé



Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS:

Suppositoires à base d'artémisinine : utilisation des suppositoires à base d'artémisinine dans la prise en charge du paludisme grave : rapport d'une consultation informelle de l'OMS.

1. Paludisme - chimiothérapie. 2. Artémisinines - administration et posologie.
3. Suppositoire. I. Organisation mondiale de la Santé. Programme mondial de lutte antipaludique.

ISBN 978 92 4 259560 4

(NLM classification: WC 770)

© **Organisation mondiale de la Santé, 2007**

Tous droits réservés

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

Si l'Organisation mondiale de la Santé a pris raisonnablement toutes les précautions nécessaires pour vérifier les informations données dans la présente publication, le document est cependant distribué sans garantie d'aucune sorte, ni explicite ni implicite. Le lecteur est seul responsable de l'interprétation et de l'utilisation qu'il en fait. L'Organisation mondiale de la Santé ne saurait en aucun cas être tenue responsable d'éventuels préjudices qui pourraient résulter de son utilisation. Les opinions exprimées dans la présente publication n'engagent que les auteurs cités nommément.

Programme mondial de lutte antipaludique

Suppositoires à base d'artémisinine

**Utilisation des suppositoires à base d'artémisinine
dans la prise en charge du paludisme grave**

Rapport d'une consultation informelle de l'OMS, 27–28 Mars 2006



**Organisation
mondiale de la Santé**

SOMMAIRE

1. Informations générales	1
2. Examen des faits	3
2.1 Constatations générales	3
2.2 Efficacité	4
2.3 Innocuité	6
3. Conclusions	10
4. Recommandations	12
5. Lacunes de la recherche	13
Références	14
Annexe – Liste des participants	17

1. Informations générales

La voie rectale représente une voie d'administration prometteuse pour les médicaments antipaludiques sur le terrain. Elle est particulièrement utile quand les patients sont incapables de déglutir ou quand les présentations injectables ne sont pas disponibles ou qu'elles sont impossibles à administrer. On associe au paludisme à *Plasmodium falciparum* une lourde morbidité et, sans diagnostic précoce et en l'absence d'un traitement efficace, il peut être mortel. La probabilité cumulative de décès croît pour chaque heure de retard dans la mise en route du traitement (1).

Le traitement du paludisme sévère a pour objectif immédiat de sauver la vie du patient et de réduire le risque de complications graves. On peut y arriver en faisant diminuer rapidement la charge parasitaire totale et les dérivés de l'artémisinine sont particulièrement précieux à cet égard puisqu'ils permettent d'obtenir une réduction plus rapide de la parasitémie par leur action portant principalement sur les jeunes parasites. Ils empêchent leur développement vers les stades de maturité ultérieurs pathologiques qui adhèrent à l'endothélium vasculaire pour être retenus dans les vaisseaux de petits calibres des organes vitaux (2).

L'utilisation correcte des médicaments antipaludiques efficaces ne vise pas seulement à raccourcir la durée de l'épisode morbide et à réduire l'incidence des complications et le risque mortel, mais aussi à éviter l'apparition des pharmacorésistances. L'administration des antipaludiques par voie rectale est simple et peut être facilement assurée par des personnes qui ne sont pas des professionnels de santé, notamment en zone rurale, dans des structures périphériques à divers niveaux des soins de santé (communauté ou établissement de soins). De plus, même lorsqu'on peut administrer le médicament par voie intraveineuse, la gêne et l'inconfort pour le patient, le temps consacré par le personnel et les risques, comme l'hyperhydratation et la thrombophlébite, rendent cette possibilité moins attractive que l'administration rectale.

Dans les pays d'endémie du paludisme, les patients se présentent fréquemment avec des accès graves et requièrent un traitement d'urgence. Pourtant, il arrive que les établissements de santé, notamment au niveau périphérique mais aussi à celui du district, ne disposent pas des structures nécessaires pour l'administration parentérale alors que l'altération de la conscience du patient ou ses vomissements répétés excluent la possibilité d'une administration per os. Dans ce type de situations, on peut instituer un traitement d'urgence avec des suppositoires à base d'artémisinine en attente du transfert vers un hôpital.

Cette procédure peut prendre plusieurs heures, voire plusieurs jours (3). Si le transfert à un niveau de référence supérieur est impossible, ce traitement peut devenir la seule option possible pour les patients gravement atteints.

Les résultats de diverses études cliniques ont établi que les suppositoires à base d'artémisinine pouvaient être utilisés dans le traitement initial d'urgence et le traitement curatif du paludisme simple (4–6), de gravité modérée (7, 22), sévère (9–17) et du neuropaludisme (accès pernicieux) (18–20). Les composés présentant un intérêt thérapeutique sont l'artésunate, l'artémisinine et l'arthéméther, ainsi que leur métabolite commun, la dihydroartémisinine. Ils permettent tous d'obtenir une diminution de la parasitémie sensiblement plus rapide qu'avec la quinine ou tout autre médicament utilisé par voie parentérale, orale ou rectale. Compte tenu du niveau élevé de la mortalité paludique, notamment chez l'enfant en Afrique, ces composés sous forme de suppositoires pourraient représenter un progrès majeur s'ils sont administrés dans le cadre d'un traitement préalable, avant le transfert du malade, en évitant l'évolution de la maladie vers sa forme grave et ses complications. Cela permettrait de sauver la vie du patient et rendrait possible l'instauration d'un traitement curatif complet.

Toutefois, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ne recommande pas l'usage exclusif des dérivés de l'artémisinine, sauf pour le traitement de patients souffrant de formes sévères du paludisme à *falciparum*. Les principes thérapeutiques établis par l'OMS soulignent la nécessité d'un traitement de suivi du paludisme sévère à l'aide d'un schéma thérapeutique efficace complet, faisant appel à une association médicamenteuse comportant de l'artémisinine (ACT), afin de réduire le risque d'abrèger la durée de vie thérapeutique des dérivés de l'artémisinine qui risquent de se produire avec des monothérapies.

Au vu de ce qui précède, l'OMS a organisé une consultation informelle sur l'utilisation des suppositoires à base de dérivés de l'artémisinine pour la prise en charge du paludisme sévère. Celle-ci a eu lieu au Siège de l'OMS à Genève les 27 et 28 mars 2006. Les participants relevaient de domaines de compétences variés, avec des experts de la pharmacologie clinique, dont des cliniciens, des pharmaciens et des chercheurs sur le terrain. Elle avait pour but de permettre à un groupe d'experts scientifiques et cliniques de passer en revue toutes les données connues sur l'efficacité et l'innocuité des suppositoires à base d'artémisinine, administrés en dose unique ou en plusieurs doses et de faire des recommandations sur leur utilisation en clinique contre le paludisme sévère, tout en se souciant du développement des résistances de *P. falciparum* à l'artémisinine lorsque ces médicaments sont utilisés en monothérapie. La liste des participants figure en annexe.

2. Examen des faits

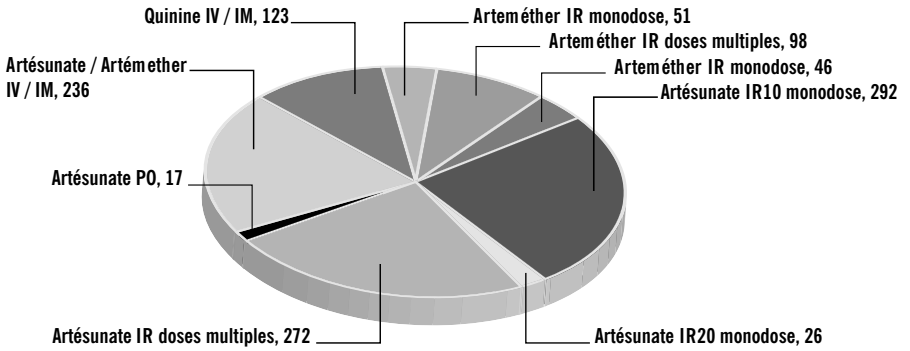
2.1 Constatations générales

2.1.1 Les dérivés de l'artémisinine sont efficaces contre le paludisme à *P. falciparum* multirésistant et, dans le traitement des formes sévères. Ils ont montré une efficacité équivalente ou supérieure à celle de la quinine par voie parentérale. Il a été aussi démontré qu'administrés par voie rectale, ils étaient absorbés rapidement et, malgré de grandes variations interindividuelles de la pharmacocinétique, ils sont efficaces contre le paludisme (5, 15, 17, 21–24). L'artésunate par voie rectale a été principalement utilisée en Asie du Sud-Est, plus particulièrement en Chine, en Thaïlande et au Viet Nam, mais on a observé ces dernières années une expansion rapide dans d'autres régions, notamment en Afrique (7, 15, 20, 22, 23, 28).

2.1.2 La dihydroartémisinine par voie rectale, en association avec d'autres antipaludiques, a aussi été utilisée pour traiter des cas de paludisme sévère (25, 26). L'artémisinine et l'arthéméther par voie rectale se sont avérés sûrs et efficaces par rapport à la quinine injectable pour le traitement du paludisme sévère, que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte (10, 11, 18–20, 26–28).

2.1.3 Le diagnostic clinique du paludisme a ses difficultés intrinsèques mais les informations obtenues lors de l'utilisation à grande échelle de suppositoires à base d'artémisinine en Afrique, dans le cadre d'essais à base communautaire à grande échelle avec une définition clinique pratique d'administration per os impossible (vomissements répétés, impossibilité de manger/boire/téter, convulsions récurrentes, absence de réactions à la douleur, coma, absence de réactions psychomotrices) ont montré une corrélation élevée (> 75%) entre le paludisme à *P. falciparum* et ces signes.

2.1.4 Il est probable que le traitement précoce en cas d'infection par une charge parasitaire importante présente des avantages en terme de survie. L'intervention rapide en cas de paludisme sévère modifie le pronostic et l'issue du cas. Les suppositoires à base d'artémisinine ont été largement utilisés en Asie du Sud-Est, plus particulièrement au Viet Nam, pour faire baisser la mortalité imputable au paludisme et un certain nombre d'études avec les suppositoires d'artémisinine ont eu lieu au cours des années dans la plupart des régions d'endémie. Des données individuelles de patients, publiées ou non, ont été étudiées et analysées pour valider scientifiquement l'utilisation clinique des suppositoires à base d'artémisinine (Fig. 1).



IR = Intrarectal ; IV = Intraveineux ; PO = per os (voie orale) ; IV/IM = intraveineux/intramusculaire

Figure 1. Données individuelles fournies pour l'analyse, réparties selon le groupe de traitement

2.2 Efficacité

2.2.1 Les experts ont passé en revue un grand nombre de données sur l'efficacité et l'innocuité, provenant des essais cliniques menés en Asie et en Afrique (Fig. 2). L'analyse intégrée a démontré que les suppositoires à base d'artémisinine induisaient, 12 heures après le début du traitement, une réaction parasitaire équivalente à celle des artémisinines administrées par injection. La

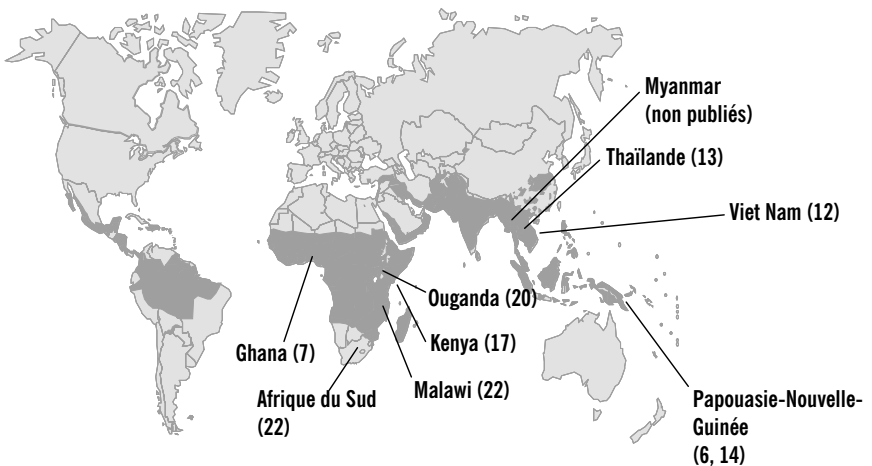


Figure 2. Études incluses dans les analyses intégrées

réduction de la parasitémie à 12 et à 24 heures a été constamment supérieure à celle obtenue avec la quinine, quels que soient la voie d'administration ou le nombre des doses de dérivés d'artémisinine administrés.

2.2.2. Le plus grand nombre de données d'efficacité et d'innocuité disponibles concernent les suppositoires d'artésunate (591 patients) et ceux d'artémisinine (144 patients). Les données analysées montrent que les schémas thérapeutiques à doses multiples sur une période de 24 heures n'offrent pas d'avantage supplémentaire par rapport à un traitement monodose sur la même période de temps, qu'il s'agisse des suppositoires d'artésunate ou d'artémisinine (Fig. 3).

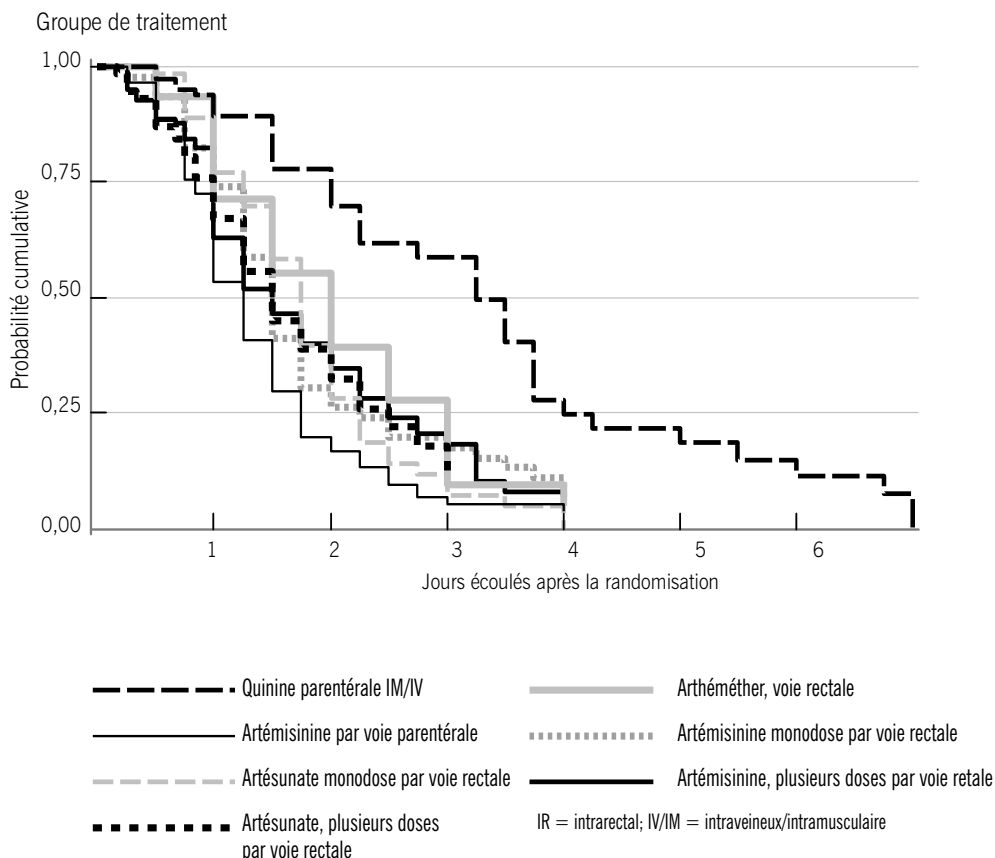


Figure 3. Probabilité cumulée de la présence de la parasitémie avec la quinine et avec les dérivés artémisniques

2.2.3 Dans toutes les études portant sur des doses multiples pour les suppositoires d'artésunate, une dose totale moyenne de 7,9 mg/kg a été administrée en 12 heures, soit une dose plus faible que celle utilisée dans les études portant sur l'artésunate en traitement monodose, à savoir 8,5 mg/kg. La baisse parasitaire obtenue en 12 heures a été de 32,7% avec des doses multiples et de 57,7% avec une dose unique moyenne plus élevée. Un modèle ajusté par régression logistique a permis de déterminer que la dose journalière totale (24 heures) était une variable influençant indépendamment la probabilité d'obtenir une diminution de 90% de la parasitémie à 24 heures (odds ratio [OR] 1,14, $p = 0.000$) pour un cas de modérément sévère à sévère de paludisme à falciparum.

2.2.4 Une dose unique d'artésunate rectale a une action supérieure sur les parasites en 24 heures que la quinine par voie parentérale (risque relatif 2,98, $p < 0.0001$; intervalle de confiance 95% [IC] 1,79 – 4,95). Ces résultats sont retrouvés quels que soient l'âge, la gravité du cas, la parasitémie de départ et la région d'utilisation. De même, une dose unique d'artémisinine par voie rectale a une action supérieure sur le parasite en 24 heures par rapport à la quinine par voie parentérale (risque relatif 2,96, $p = 0.005$; IC 95% 1,37–6,27).

2.2.5 Aucune différence n'a été observée au niveau de l'issue clinique – tant pour la reprise de conscience que pour le retour à un traitement per os, la disparition de la fièvre ou pour s'asseoir sans aide – entre un traitement avec un suppositoire à base d'artémisinine et un traitement parentéral à la quinine.

2.3 Innocuité

2.3.1 Les données passées en revue par les experts pour juger de l'innocuité pour le patient individuel étaient avant tout d'ordre clinique. Lorsqu'il y avait des informations fournies par des laboratoires, les systèmes d'évaluations n'étaient pas harmonisés entre les études, ce qui rendait les comparaisons difficiles. Etant donné que la méthodologie des essais inclus dans l'analyse groupée n'avait pas été standardisée au préalable, il y avait des différences sensibles entre les essais dans les définitions, l'évaluation, l'enregistrement et la classification des événements indésirables. De plus, il est souvent difficile de faire une distinction fiable entre les effets secondaires des médicaments et les manifestations de l'infection palustre (notamment en cas d'atteinte sévère) et cette distinction dépend largement de l'évaluation clinique subjective faite au moment où se produit l'événement. Ces difficultés ont été en partie résolues en prenant contact avec les chercheurs principaux et en réévaluant les don-

nées individuelles des patients notées sur leur dossier, lorsqu'on avait accès à des données archivées. Chaque événement signalé a donc été reclassé par le chercheur clinique en évaluant le lien avec le traitement comme improbable, possible, probable ou certain. Les événements pour lesquels on a considéré que le lien avec le traitement médicamenteux était possible, probable ou certain ont ensuite été reclassés dans une catégorie appelée « potentiellement liés au médicament » pour les besoins de l'analyse groupée.

2.3.2 Au total, 306 événements indésirables ont été notifiés chez 194 patients (16,7%) sur les 1 162 adultes, adolescents et enfants exposés aux divers médicaments couverts par les analyses groupées. En excluant les 5 patients ayant reçu simultanément de l'artésunate par voie rectale et de la quinine, et les 253 patients ayant reçu des artémisinine par voie parentérale ou orale, on a observé 196 événements indésirables chez 140 des 786 patients exposés à des suppositoires d'artémisinine et 67 événements indésirables chez 30 des 123 patients à qui on a administré de la quinine par voie parentérale.

2.3.3 Sur les 196 événements indésirables signalés pour les patients traités avec des suppositoires à base d'artémisinine, 37 chez 21 patients ont été considérés comme potentiellement liés au médicament, 105 chez 69 patients comme n'ayant pas de lien avec le médicament et pour 54 événements indésirables chez 50 patients, on n'a pu établir ni cause, ni causalité. Il en résulte donc que 2,7% (21/786) de tous les patients traités à l'artémisinine par voie rectale ont eu un événement indésirable que l'on estime potentiellement lié au médicament, 8,8% (69/786) un événement indésirable sans rapport avec le médicament et 6,4% (50/786) un événement indésirable de causalité incertaine. En comparaison, il a été attribué un lien avec le médicament pour 27 événements indésirables chez 11 des 123 patients traités à la quinine, ce qui veut dire que 8,9% (11/123) des patients traités à la quinine ont eu un événement indésirable que l'on estime potentiellement lié au médicament.

2.3.4 Pour les dérivés d'artémisinine administrés par voie rectale, il a été estimé que 29,7% (11/37) des événements indésirables affectaient l'ensemble de l'organisme (fièvre, céphalées, douleurs non précisées), 2,7% (1/37) le système nerveux (vertiges), 8,1% (3/37) les organes sensoriels (troubles de l'audition) et 48,6% (18/37) le système digestif (vomissements, nausées, diarrhées, constipation, douleurs abdominales). Pour la quinine, il a été estimé que 25,9% (7/27) des événements indésirables affectaient le système nerveux, 29,6% (8/27) le système digestif, 18,5% (5/27) les organes sensoriels/l'audition et 14,8% (4/27) le système hématopoïétique.

2.3.5 Cette analyse ne permettait pas de faire une comparaison valable des profils d'innocuité entre les différents produits dérivés de l'artémisinine. On notera que presque toutes les données sur l'innocuité ont été obtenues à partir de patients traités avec des suppositoires soit d'artésunate (591), soit d'artémisinine (144). Toute extrapolation à partir de ces données devra donc être faite avec prudence.

2.3.6 Malgré les limites méthodologiques de l'analyse, les problèmes d'innocuité des suppositoires à base d'artémisinine semblent bénins dans l'ensemble pour les études analysées. L'incidence totale des événements indésirables considérés comme ayant un lien possible avec le médicament a été estimée entre 2,7 et 9,0% pour l'ensemble des patients traités avec de l'artémisinine rectale, contre 8,9% pour ceux traités à la quinine. Dans leur majorité, les événements indésirables pouvant être associés à l'artémisinine rectale ont affecté le système digestif ou ont été générales, de nature non spécifique et n'ont pas été graves. En général, le profil d'innocuité des médicaments dérivés de l'artémisinine (administrés par d'autres voies) semble excellent (30, 31). Les données résultant de l'analyse conduisent à penser qu'il n'y aurait aucun motif supplémentaire de préoccupations spécifiques pour l'administration par voie rectale (tableau 1).

Table 1. Événements indésirables observés chez les patients traités par suppositoires ou injections, en fonction du groupe de traitement

	Artemisinine rectale	Comparateur, artemisinine par d'autres voies d'administration	autres médicaments Comparateur, (quinine)	TOTAL
Nombre total de patients inclus dans l'analyse	786	253	123	1162
Nombre total (%) de patients pour lesquels on a signalé au moins un événement indésirable	140 (18)	24 (9)	30 (24)	194
Nombre total d'événements indésirables	196	43	67	306
Classification (étiologie)				
Lien possible avec le médicament	37	14	27	78
Lien improbable	105	28	40	173
Impossible à classer	54	1	0	55
Classification des événements ayant un lien possible avec le médicament selon le système organique impliqué				
Généralisé	11	1	0	12
Neurologique	1	1	7	9
Digestif	18	10	8	36
Uro-génital	1	1	0	2
Hématopoïétique	3	1	4	8
Sensoriel (audition)	3	0	5	8
Autres	0	0	3	3

3. Conclusions

3.1 Les suppositoires à base d'artémisinine, notamment ceux d'artésunate et d'artémisinine, sont sûrs et efficaces en premier traitement du paludisme sévère avant le transfert du malade. Les données cliniques ressortant des informations analysées plaident de manière convaincante pour leur utilisation en raison de l'élimination rapide des parasites et de leur innocuité, même si l'on n'a pas encore de preuve que cette intervention réduise la mortalité. La plupart des données cliniques proviennent d'études sur les suppositoires d'artésunate et d'artémisinine. On ne peut donc pas, pour l'instant, extrapoler ces informations sur l'efficacité et l'innocuité aux suppositoires contenant d'autres dérivés de l'artémisinine ou ayant des compositions différentes.

3.2 Moins d'informations sont disponibles sur la biodisponibilité des suppositoires à l'artémisinine par rapport aux suppositoires d'artésunate. On aura besoin davantage d'informations sur les suppositoires d'artéméther et de dihydroartémisinine avant de pouvoir tirer des conclusions pour ceux-ci, ainsi que pour toute autre formulation de suppositoires à base d'artémisinine. De plus, il n'y a eu aucune étude fournissant des données pour comparer la biodisponibilité entre les différents dérivés de l'artémisinine administrés par voie rectale.

Il faudra procéder à une évaluation des données pharmacocinétiques (pour toutes les voies d'administration) pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices qu'il est nécessaire d'obtenir pour permettre la comparaison des différentes formulations de suppositoires à base d'artémisinine. Cette évaluation suppose d'avoir des orientations sur les normes minimales pour tous les suppositoires, aussi bien ceux à base d'artésunate que d'autres dérivés de l'artémisinine.

3.3 En traitement préalable, avant le transfert du malade, les indications cliniques des suppositoires à base d'artémisinine doivent se limiter aux cas suspects aigus, potentiellement mortels, de paludisme, quand le patient ne peut pas prendre de médicaments par voie orale et lorsque les injections sont impossibles à administrer. On n'a pas encore pu démontrer de manière suffisante que l'artésunate ou l'artémisinine par voie rectale était aussi efficace que par voie intraveineuse ou intramusculaire dans le traitement complet du paludisme sévère.

3.4 Une analyse des données intégrées indique que les schémas thérapeutiques à doses multiples ne sont pas supérieurs aux traitements monodose pour les suppositoires d'artésunate comme pour tous les autres à base d'artémisinine. Le traitement monodose devrait donc suffire avant le transfert immédiat du patient vers un hôpital ou un établissement de soins pour le traitement complet. Si le patient réagit bien et si son transfert n'est pas possible, le traitement par voie rectale se poursuivra à raison d'une fois par jour, jusqu'à ce qu'il supporte de nouveau les médicaments par voie orale, moment à partir duquel la combinaison médicamenteuse comportant de l'artémisinine (ACT) recommandée au niveau national pour le paludisme simple sera administrée.

3.5 Les données obtenues au Bangladesh, Ghana, en Tanzanie et au Viet Nam montrent que les suppositoires peuvent être déployés au niveau communautaire. Au Viet Nam, les médicaments étaient fournis à la suite d'un test de diagnostic rapide; dans un contexte où les ressources sont rares en Afrique, ils ont été fournis sur la base du diagnostic clinique des signes de danger (voir le paragraphe 2.1.3 plus haut), pour lesquels existe une forte corrélation avec le diagnostic en laboratoire du paludisme à *P. falciparum* chez l'enfant. On a donc admis que le déploiement du traitement avant transfert par des suppositoires était faisable et pouvait réussir. Il ne dépend pas du niveau d'instruction de la population.

Toutefois, les expériences au Bangladesh, Cambodge, en Tanzanie et au Viet Nam, pour le déploiement de ces traitements au niveau communautaire ont montré que leur mise en œuvre devait s'accompagner d'un ensemble minimum d'activités comprenant :

- l'engagement des communautés et la sensibilisation non seulement des agents de santé locaux et du personnel médical mais aussi des communautés elles-mêmes ;
- la formation des agents de santé communautaires à la reconnaissance clinique, au diagnostic et au traitement du paludisme ;
- la mise en place d'un système de supervision et de suivi continu des agents de santé communautaires ;
- la mise en place d'aides et de soutien à leur travail ;
- la mise en place d'un lien clair entre les communautés et les établissements de santé.

3.6 L'OMS doit s'engager avec les autorités nationales de réglementation des médicaments qui ont homologué des suppositoires à base d'artémisinine et avec les laboratoires pharmaceutiques à veiller à ce que ces traitements soient utilisés et commercialisés spécifiquement dans le cadre de traitements

préalables au transfert des patients et soient suivis d'un traitement avec une association médicamenteuse comportant de l'artémisinine (ACT). L'utilisation et l'homologation de ces suppositoires en monothérapie isolée doivent être découragées et interdites par les autorités nationales. Une telle utilisation pourrait contribuer au développement des résistances à l'artémisinine. Il est donc essentiel d'utiliser les suppositoires à base d'artémisinine en association avec des combinaisons médicamenteuses comportant de l'artémisinine, conçues pour optimiser les taux de guérison et réduire au maximum possible la sélection de parasites résistants (32).

4. Recommandations

4.1 Les suppositoires à base d'artésunate ou d'artémisinine sont recommandés en traitement préalable au transfert des patients pour le paludisme sévère avec comme suite soit i) le transfert du patient vers un établissement qui peut instituer le traitement à l'artésunate, à la quinine ou à l'artéméter par voie parentérale ; soit ii) l'administration d'une cure complète d'une combinaison médicamenteuse comportant de l'artémisinine.

4.2 Les suppositoires à base d'artésunate ou d'artémisinine doivent être conditionnés pour être commercialisés et utilisés dans le cadre des traitements préalables avant transfert du paludisme sévère, c'est-à-dire un conditionnement monodose (ou si le transfert du patient n'est pas possible, une dose quotidienne unique), jusqu'à ce que l'on puisse instituer le traitement parentéral ou le traitement par voie orale à l'aide d'une combinaison médicamenteuse comportant de l'artémisinine.

4.3 Les suppositoires à base d'artésunate ou d'artémisinine seront déployés dans le cadre des traitements préalables aux transferts pour le paludisme grave lorsque ce type de traitement par voie parentérale se heurte à des difficultés ou est impossible au niveau des établissements périphériques de santé et au niveau communautaire, dans le cadre d'une prise en charge à domicile du paludisme.

5. Lacunes de la recherche

Les participants de la consultation informelle ont noté qu'un certain nombre de lacunes et le manque de données dans certains domaines essentiels les ont empêché de tirer certaines conclusions sur le déploiement des suppositoires à base d'artémisinine. Parmi ces domaines on notera :

5.1 Les implications du déploiement des suppositoires à base d'artémisinine pour le traitement préalable du paludisme sévère sur la stratégie générale de prise en charge du paludisme à domicile.

5.2 L'efficacité, l'innocuité et la biodisponibilité comparées des différents suppositoires à base d'artémisinine.

5.3 La recherche de base au niveau communautaire sur certains aspects comme l'acceptabilité, les meilleurs moyens de délivrance et l'éducation communautaire pour garantir un déploiement efficace de ces suppositoires dans les communautés.

5.4 La mise au point de suppositoires associant plusieurs principes actifs.

5.5 La preuve de l'efficacité et de l'innocuité d'un suppositoire à base d'artémisinine pour le traitement complet du paludisme sévère dans les établissements de santé, en remplacement du traitement parentéral.

5.6 La détermination du schéma thérapeutique lorsque le transfert du patient n'est pas possible.

5.7 La surveillance post-commercialisation, avec le contrôle de l'efficacité, de l'innocuité et des pharmacorésistances.

Références

1. White NJ, Ho M. The pathophysiology of malaria. *Advances in Parasitology*, 1992, 31:83–173.
2. White NJ. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemisinin and derivatives. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1994, 88(Suppl.1):S41–S43.
3. Peterson S et al. Coping with paediatric referral – Ugandan parents' experience. *Lancet*, 2004, 363(9425):1955–1956.
4. Kyaw W et al. Efficacy of artemether and artesunate suppositories (Rectocaps) in the treatment of uncomplicated falciparum malaria. *Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 24(Suppl.1): 55–58.
5. Karunajeewa HA et al. Disposition of artesunate and dihydroartemisinin after administration of artesunate suppositories in children from Papua New Guinea with uncomplicated malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48(8):2966–2972.
6. Karunajeewa HA et al. Safety and therapeutic efficacy of artesunate suppositories for treatment of malaria in children in Papua New Guinea. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003, 22(3):251–255.
7. Krishna S et al. Bioavailability and preliminary efficacy of intrarectal artesunate in Ghanaian children with moderate malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45:509–516.
8. Looareesuwan S et al. Efficacy and tolerability of a sequential artesunate suppository plus mefloquine in the treatment of severe falciparum malaria. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1995, 89(5):469–475.
9. Eduardo A, Gomez-Landires EA. Efficacy of artesunate suppository followed by oral mefloquine in the treatment of severe malaria in endemic areas where resistance to chloroquine exists in Ecuador. *Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 24:17–24.
10. Looareesuwan S et al. Artesunate suppository for treatment of severe falciparum malaria in Thailand. *Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 24(Suppl.1):13–15.
11. Cao XT et al. Comparison of artemisinin suppositories, intramuscular artesunate and intravenous quinine for the treatment of severe childhood malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91(3):335–342.

12. Vinh H et al. Severe and complicated malaria treated with artemisinin, artesunate or artemether in Viet Nam. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91(4):465–467.
13. Looareesuwan S et al. A comparative clinical trial of sequential treatments of severe malaria with artesunate suppository followed by mefloquine in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 57(3):348–353.
14. Karunajeewa HA et al. Artesunate suppositories versus intramuscular artemether for treatment of severe malaria in children in Papua New Guinea. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, 50(3):968–974.
15. Awad MI et al. Descriptive study on the efficacy and safety of artesunate suppository in combination with other antimalarials in the treatment of severe malaria in Sudan. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 68(2):153–158.
16. Li GQ et al. Observation on the efficacy of qinghaosu suppository in 100 cases of falciparum malaria. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 1985, 5(3):159–161.
17. Phuong CX et al. Comparison of artemisinin suppositories, intramuscular artesunate and intravenous quinine for the treatment of severe childhood malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91(3):335–342.
18. Li GQ et al. Clinical trials of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria in China. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1994, 88(Suppl. 1):S5–S6.
19. Hien TT et al. Comparison of artemisinin suppositories with intravenous artesunate and intravenous quinine in the treatment of cerebral malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, 86:582–583.
20. Aceng JR, Byarugaba JS, Tumwine JK. Rectal artemether versus intravenous quinine for the treatment of cerebral malaria in children in Uganda: randomised clinical trial. *British Medical Journal*, 2005, 330(7487):334.
21. Benakis A et al. Pharmacokinetic study of a new pharmaceutical form of artesunate (Plasmotrim-200 Rectocaps) administered in healthy volunteers by rectal route. *Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 24:39–45.

22. Barnes KI et al. Efficacy of rectal artesunate compared with parenteral quinine in initial treatment of moderately severe malaria in African children and adults: a randomized study. *Lancet*, 2004, 363(9421):1598–1605.
23. Halpaap B et al. Plasma levels of artesunate and dihydroartemisinin in children with *plasmodium falciparum* malaria in Gabon after administration of 50 milligram artesunate suppositories. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 58: 365–368.
24. Simpson J et al. Population pharmacokinetic analysis of artesunate and dihydroartemisinin following intrarectal dosing of artesunate in patients with malaria. *PLoS Medicine*, 2006 (in press).
25. Wilairatna P et al. Clinical trial of sequential treatments of moderately severe and severe malaria with dihydroartemisinin suppository followed by mefloquine in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 63(5):290–294.
26. Lin AJ, Klayman DL, Milhous WK. Antimalarial activity of new water-soluble dihydroartemisinin derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1987, 30: 2147–2150.
27. Teja-Isavadharm P et al. Comparative bioavailability of oral, rectal, and intramuscular artemether in healthy subjects: use of simultaneous measurement by high performance liquid chromatography and bioassay. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1996, 42(5):599–604.
28. Birku Y, Makonnen E, Bjorkman A. Comparison of rectal artemisinin with intravenous quinine in the treatment of severe malaria in Ethiopia. *East African Medical Journal*, 1999, 76(3):154–159.
29. Koopmans R et al. The pharmacokinetics of artemisinin suppositories in Vietnamese patients with malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 92(4):434–436.
30. Price R et al. Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 60:547–555.
31. Taylor WRJ, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Safety*, 2004, 27(1):25–61.
32. Krishna S et al. Re-evaluation of how artemisinins work in light of in vitro evidence for emerging resistance. *Trends in Molecular Medicine*, 2006, 12(5): 200–205.

Annexe – Liste des participants

Consultation informelle de l’OMS sur l’utilisation des suppositoires à base d’artémisinine pour la prise en charge du paludisme sévère

Siège de l’OMS, Genève (Suisse), les 27 et 28 mars 2006

• Conseillers techniques

Dr Jane Aceng, Department of Paediatrics and Child Health, Makerere Medical School, P. O Box 7072, Kampala, Ouganda; mél: janeaceng@yahoo.com

Dr Tsiri Agbenyega, Kwame Nkrumah University of Science and Technology, School of Medical Sciences, Kumasi, Ghana; mél: tsiri@ghana.com

Mr Marlon Banda, UNICEF Supply Division, HIV/AIDS & Health Centre, Copenhagen, Danemark; mél: mabanda@unicef.org

Professor Abul Faiz, Department of Medicine, Dhaka Medical College, Dhaka 1000, Bangladesh; mél: mrg@spnetctg.com

Professor Peter Folb (Chair), Medical Research Council, P.O Box 19070, Tyberg 7505, Cape Town, Afrique du Sud; mél: peter.folb@mrc.ac.za

Dr Tran Tinh Hien, Centre for Tropical Diseases, 190 Ben Ham Tu, Ho Chi Minh City, Viet Nam; mél: tthien@hcm.vnn.vn

Dr Harin Karunajeewa, University of Western Australia, Stirling Hw, Nedlands, Western Australia 6009, Australie; mél: harin@cyllene.uwa.edu.au

Professor Sanjeev Krishna, Department of Cellular and Molecular Medicine, St. George’s Hospital Medical School, Cranmer Terrace, Londres SW17 0RE, Royaume-Uni; mél: s.krishna@sghms.ac.uk

Dr Stephen Oguche, Department of Paediatrics, College of Medical Sciences, University of Maiduguri, Maiduguri, Borno State, Nigéria; mél: soguche2001@yahoo.com

Dr Isabella Ribeiro, Rua Verdes Matas 90, Barra da Tijuca - 22793-410, Rio de Janeiro - RJ, Brésil; mél: isabela.q.ribeiro@terra.com.br

Dr Marian Warsame, National Institute of Medical Research, P.O. Box 38594 Upanga, Dar es Salaam, République Unie de Tanzanie; mél: recto-cap-kilosa@kicheko.com

Professor Nick White, Faculty of Tropical Medicine, Wellcome Trust Research Laboratories, Mahidol University, 420/6 Rajvithi Road, 10400 - Bangkok, Thaïlande; mél: nickw@tropmedres.ac

Secrétariat de l'OMS

• Conseillers régionaux

Dr Eva Christophel, Medical Officer, WHO Regional Office for the Western Pacific, Manilles, Philippines; mél: christophele@wpro.who.int

Dr Jackson Sillah, Medical Officer, WHO Regional Office for Africa, Ouagadougou, Burkina Faso; mél: sillahj@tg.afro.who.int

Siège de l'OMS à Genève (Suisse)

Dr Andrea Bosman, Médecin, Programme mondial de lutte antipaludique; mél: bosmana@who.int

Dr Melba Filimina Gomes, Scientifique, Programme Spécial UNICEF/PNUD/BANQUE MONDIALE/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales; mél: gomesm@who.int

Dr Hendrik V. Hogerzeil, Directeur, département Politique et normes pharmaceutiques, mél: hogerzeilh@who.int

Dr Janis Karlin Lazdins-Helds, Coordonnateur, Programme Spécial UNICEF/PNUD/BANQUE MONDIALE/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales; mél: lazdinsj@who.int

Mrs Françoise Mas, Responsable d'achats, services des contrats et des achats, mél: masf@who.int

Dr Lulu Mussa Muhe, Médecin, département Santé et développement de l'enfant et de l'adolescent; mél: muhel@who.int

Dr Peter Olumese, Médecin, Programme mondial de lutte antipaludique; mél: olumese@who.int

Dr Clive Ondari, Coordonnateur, département Politique et normes pharmaceutiques; mél: ondaric@who.int

Dr Franco Pagnoni, Programme Spécial UNICEF/PNUD/BANQUE MONDIALE/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales; mél: pagnonif@who.int

Dr Wilson Milton Were, Médecin, Programme mondial de lutte antipaludique; mél: werew@who.int

Pour davantage d'informations, contacter :

Programme mondial de lutte antipaludique
Organisation mondiale de la Santé
20, avenue Appia – CH-1211 Genève 27
infogmp@who.int
www.who.int/malaria

