

COMMUNICATION

Le paludisme grave à *P. falciparum* en France, 2000-2011 : évolution épidémiologique et nécessité d'une nouvelle prise en charge thérapeutique

MOTS-CLÉS : ÉPIDÉMIOLOGIE. FRANCE. PALUDISME À PLASMODIUM FALCIPARUM. ARTÉMISSININES. ANTIPALUDIQUES

Imported severe falciparum malaria in France in 2000-2011: epidemiological trends and the need for new treatments

KEY-WORDS (Index medicus): EPIDEMIOLOGY. FRANCE. PLASMODIUM FALCIPARUM MALARIA. ARTEMISININS. ANTIMALARIALS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Martin DANIS *, Marc THELLIER *, Stéphane JAURÉGUIBERRY **, François BRICAIRE **, Pierre BUFFET * et le groupe d'étude du CNR Paludisme et artésunate IV ***.

RÉSUMÉ

*Le paludisme en France est surveillé par le Centre National de Référence (CNR) du Paludisme. L'incidence annuelle du paludisme d'importation varie de 4 800 à 3 500 et diminue régulièrement depuis 2000. Le pourcentage d'accès graves à *P. falciparum* augmente en revanche (2,5 % en 2000, 7 % en 2011), en particulier chez les sujets originaires d'Afrique subsaharienne vivant en France et ne suivant pas ou mal les mesures de prévention. La létalité globale reste stable à 0,4 %, mais celle des accès graves diminue. Les Africains survivent plus fréquemment que les Européens. Dix à vingt patients meurent cependant de paludisme chaque année en France.*

* Parasitologie Mycologie, CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP et Université P. & M. Curie-Paris 6, 47-83 Bd de l'Hôpital 75013 Paris ; e-mail : martin.danis75@gmail.com

** Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP et Université P. & M. Curie-Paris

*** Liste à la fin du texte, à la suite des « Remerciements »

Tirés à part : Professeur Martin DANIS, 7 rue Garancière 75006 Paris

Article reçu le 27 novembre 2012, accepté le 4 février 2013

Un nouveau traitement des paludismes graves à P. falciparum, l'artésunate IV, a fait la preuve de son efficacité au cours de deux études contrôlées publiées en 2005 et 2010, induisant une réduction de mortalité de 22 à 38 % par rapport à la quinine. Cet antipaludique qui n'a pas d'AMM en Europe a été mis à disposition en France depuis mai 2011 grâce à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de l'AFSSAPS. Les quatre-vingt-dix-neuf premiers patients traités jusqu'en septembre 2012 en ont bénéficié avec des résultats d'efficacité et de tolérance satisfaisants. Des anémies persistantes ou tardives ont été observées chez treize patients, de façon comparable à ce qui a été rapporté dans des publications sur le paludisme d'importation en Europe. Cet effet indésirable inattendu doit être étudié plus complètement. L'artésunate IV doit désormais être le traitement de première intention des paludismes graves à P. falciparum.

SUMMARY

In France malaria is monitored by the Centre National de Référence (CNR) du Paludisme (French National Malaria Reference Centre). The annual incidence of imported malaria currently ranges from 4 800 to 3 500 cases and has fallen gradually since 2000. However, the proportion of patients with severe P. falciparum malaria is increasing (2.5 % in 2000, 7 % in 2011), particularly among French residents from sub-Saharan Africa who neglect preventive measures. Overall mortality remains stable at 0.4 %, but survival is improving in severe cases. The survival rate is higher among patients of African origin than among Europeans. Nonetheless, between 10 and 20 patients die of malaria every year in France.

Two large controlled trials published in 2005 and 2010 showed that IV artesunate, a new treatment for severe falciparum malaria, is associated with a 22-38 % absolute reduction in mortality relative to quinine. Artesunate is not licensed in Europe but has been available in France since May 2011 through a named-patient program controlled by the French Agency for Drug Safety [ANSM]. The first 99 patients treated with artesunate up to September 2012 experienced satisfactory efficacy and tolerability. Delayed, sometimes persistent anemia was observed in 13 patients, a rate similar to that noted in recent reports on imported malaria in Europe. This unexpected adverse effect requires further investigation. IV artesunate is now recommended as the first-line treatment for severe falciparum malaria in France.

INTRODUCTION

Le paludisme d'importation en France fait l'objet d'une surveillance par un Centre National de Référence (CNR) créé en 1986, sous la tutelle de la Direction Générale de la Santé puis de l'Institut de Veille Sanitaire. Depuis l'année 2000, et davantage au cours de la dernière mandature (2006-2011) ce CNR, s'appuie sur un réseau de correspondants volontaires, hospitaliers essentiellement, associant dans chacun des 80 à 90 centres participants un biologiste et un clinicien. Ce réseau, dont la représentativité a été mesurée à plusieurs reprises lors d'enquêtes nationales exhaustives, capture 52 à 53 % du total des cas de paludisme survenant en France métropolitaine. Le nombre de cas notifiés par le CNR chaque année, avec des données épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques détaillées, a varié de 2 773 en 2006 à 1 891 en 2011 et a permis d'extrapoler un nombre de cas

pour la France entière de 4 800 à 3 500, marquant une diminution importante de cette pathologie ; la France reste cependant le pays non endémique le plus touché d'Europe et probablement du monde.

Certaines caractéristiques de ce paludisme d'importation sont stables : 93 % des cas sont contractés en Afrique sub-saharienne, l'espèce *Plasmodium falciparum* est responsable de 84 % des accès. Soixante-seize pourcent des patients sont d'origine africaine, migrants vivant en France ou nés en France et voyageant dans le pays de leur ascendants, proportion qui augmente régulièrement depuis 1995, alors que les européens caucasiens voyageurs sont de moins en moins nombreux (22 % en 2011) [1]. Le paludisme tue toujours 10 à 20 personnes par an en France [2], faible reflet de la létalité de la maladie parasitaire la plus meurtrière dans le monde. Cependant le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2011 [3] et l'article de C.J. Murray en 2012 [4] conviennent que le nombre de morts a enfin diminué de 26 % selon l'OMS sur la période 2000-2010 ou de 32 % selon Murray sur la période 2004-2010. Le nombre annuel de morts est estimé à 655 000 selon l'OMS pour l'année 2010 [3]. Réduire l'incidence et la létalité des accès graves est un objectif prioritaire. L'un des moyens d'y parvenir, identifié depuis 2005 [16], est de substituer à la quinine l'artésunate intraveineux d'action antiparasitaire plus rapide.

ÉPIDÉMIOLOGIE DES PALUDISMES GRAVES A *P. FALCIPARUM*

La tendance générale, de 2000 à 2011, est à l'augmentation de l'incidence des accès graves de 2 % à 8,5 % en France métropolitaine (Figure 1). En 2010 et 2011, le nombre et la proportion de cas de paludisme grave sont passés de 181 et 7,5 %, à 135 et 7,2 %. Cette pause dans la tendance à l'augmentation ne semble malheureusement pas se confirmer en 2012 (142 cas déjà déclarés en septembre 2012). La proportion d'accès graves définis par un seul critère et pouvant être considérée comme associées à un taux de létalité modéré (hyperparasitémie isolée, hypoglycémie isolée, anémie grave isolée, ictère ou hyperbilirubinémie) est faible, de 2 % en 2011, en diminution par rapport à 2010 (6 %). L'augmentation constatée, en proportion, des accès graves est accompagnée de manière surprenante d'une diminution significative de la létalité dans cette population, alors qu'elle reste stable pour l'ensemble des cas (Figure 2).

Les méthodes d'analyse, en particulier les critères de définition de l'accès grave, n'ont pas varié [5]. Parmi les principaux facteurs de risque de gravité le délai diagnostique est resté stable depuis 2002 (médiane de 4 jours, IC 95 % entre 2 et 6 jours). L'âge des patients n'a pas varié non plus de manière statistiquement significative sur l'ensemble de la période. Les cas graves proviennent en 2011 comme à l'habitude presque exclusivement d'Afrique subsaharienne. On observe en revanche, ces cinq dernières années, une diminution régulière de la proportion des cas graves au retour d'Afrique Australe et des îles de l'Océan Indien (Comores et Madagascar), et une augmentation en miroir des cas graves au retour d'Afrique de l'Ouest et

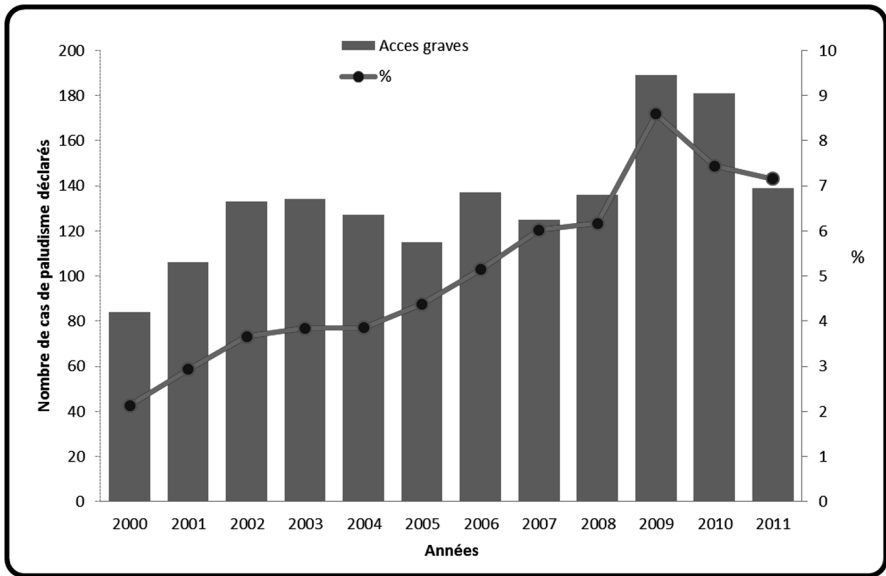


FIG. 1. — Évolution du nombre et du pourcentage des cas graves de paludisme d'importation en France de 2000 à 2011 dans le réseau du CNR.

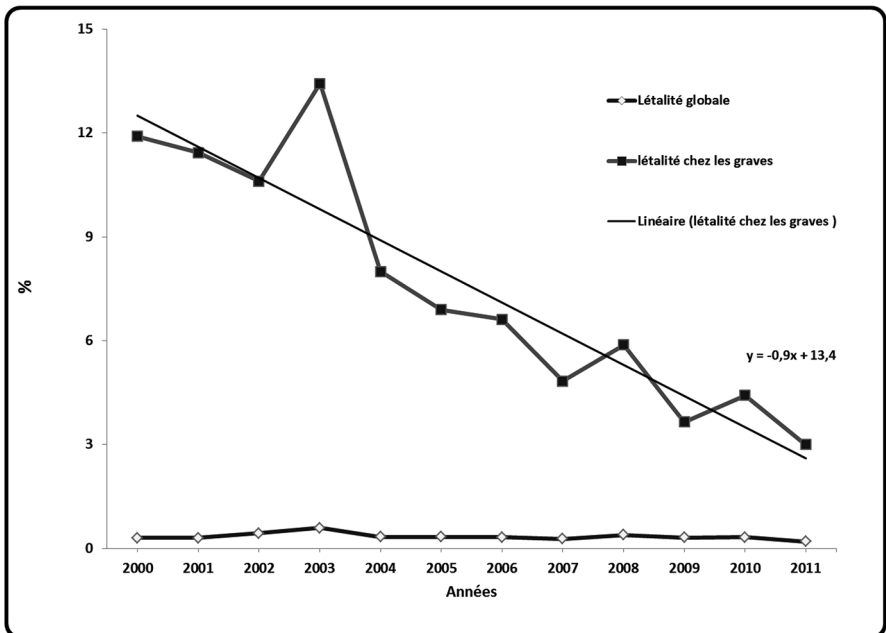


FIG. 2. — Évolution du pourcentage de la létalité globale et de celle des cas graves du paludisme d'importation en France métropolitaine dans le réseau du CNR de 2000 à 2011.

Centrale. Ceci est en adéquation partielle avec les zones de contamination observées pour l'ensemble des cas déclarés, graves et simples : moins de cas contractés en Afrique de l'Ouest et dans les îles de l'Océan Indien *versus* plus de cas en provenance d'Afrique Centrale.

Plusieurs phénomènes sont susceptibles de rendre compte de cette évolution des cas graves. Il a été noté une baisse significative et régulière de la proportion de personnes alléguant une prise de chimioprophylaxie, qui protège d'une évolution sévère [6, 7], passant de plus de 40 % en 2000 à moins de 30 % en 2011. Dans les accès graves, le pourcentage survenant chez les sujets d'origine africaine évolue de 25,2 % en 2000 à 56,7 % en 2011, avec une diminution en miroir de ces accès chez les caucasiens. Les origines ethniques, caucasienne ou africaine, semble donc jouer un rôle majeur dans l'explication de ce phénomène (Figure 3). Comme on pouvait l'attendre [8, 9], la létalité des accès graves est nettement plus forte chez les caucasiens (13 %) par rapport aux africains (4 à 5 %), même pour ceux nés en France et y résidant qui voyagent en Afrique et qui ne sont pourtant pas semi-immuns.

On constate que la prise alléguée de chimioprophylaxie, même mal suivie, est un facteur de protection vis-à-vis de l'accès grave chez les caucasiens alors que ce rôle n'est pas mis en évidence chez les africains. La proportion de fausses déclarations, partiellement évaluée lorsqu'un dosage sanguin du médicament indiqué a pu être pratiqué, limite cependant la portée de cette observation. L'origine africaine subsaharienne aurait aussi un rôle protecteur vis-à-vis des accès graves [8]. Ce phénomène serait indépendant de l'acquisition antérieure d'une prémunition (facteurs génétiques protecteurs comme les hémoglobinoses, un déficit en enzymes érythrocytaires, certains groupes HLA, ... ou comportemental à identifier). L'augmentation constante de la proportion des sujets d'origine africaine dans les cas de paludisme d'importation en France métropolitaine pourrait aussi relever d'une différence de comportement pour la prise d'une chimioprophylaxie, notamment de la combinaison atovaquone-proguanil (Malarone®) mise sur le marché au début des années 2000. En effet, elle est devenue la référence pour la chimioprophylaxie des voyageurs en zone de chimiorésistance (toute l'Afrique subsaharienne). Elle est bien tolérée et ne nécessite la poursuite du traitement qu'une semaine après le retour au lieu des 4 semaines pour les autres ; d'où son succès. Cependant, le coût du traitement et son non-remboursement par l'assurance maladie la rendent en grande partie inaccessible aux populations ayant des moyens économiques limités, qui sont en outre celles qui séjournent le plus longtemps en zone d'endémie et qui en ont le plus besoin.

Ainsi cette hypothèse rend compte de la diminution des cas de paludismes en France métropolitaine depuis les années 2000 et de l'augmentation progressive des patients d'origine africaine dans la population globale. L'augmentation du nombre d'accès graves dans cette population pourrait être liée à une diminution de la prémunition des patients d'origine africaine (sujets d'origine africaine nés ou résidents en France depuis de nombreuses années) et/ou à une diminution du risque d'infection palustre dans les grandes cités africaines.

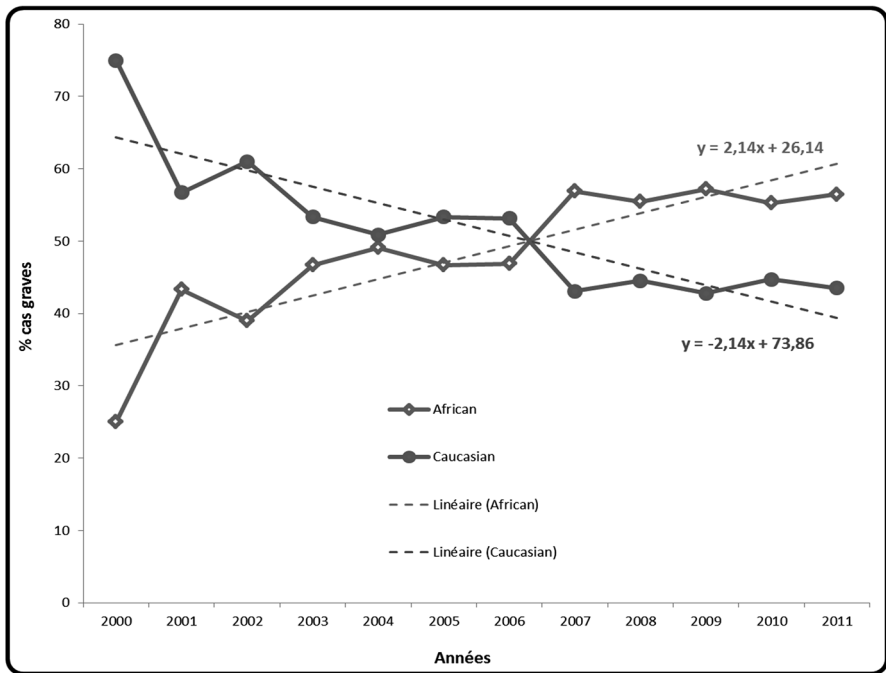


FIG. 3. — Cas graves de paludisme d'importation en France : évolution du pourcentage en fonction des origines ethniques, européennes caucasiennes et africaines subsahariennes, de 2000 à 2011, dans le réseau du CNR.

En conclusion, même si l'augmentation progressive de la proportion et du nombre de patients atteints de paludisme grave observé entre 2000 et 2009 s'atténue en 2010-2011, la tendance semble s'accroître en 2012. Ce phénomène préoccupant doit être plus étroitement surveillé et mieux compris pour orienter des actions de lutte spécifiques. Une meilleure information sur la prévention des populations et voyages les plus à risque [10] et la prise en charge par l'assurance maladie d'une chimioprophylaxie [11] afin d'éviter des hospitalisations, bien plus coûteuses, pourraient avoir un impact positif immédiat.

NOUVELLE THÉRAPEUTIQUE DU PALUDISME GRAVE À *P. FALCIPARUM*

La prise en charge thérapeutique d'un accès palustre à *P. falciparum* est une urgence vitale absolue. Jusqu'en 2004 le traitement des formes graves était la quinine intraveineuse. En France la mortalité des accès graves restait jusqu'en 2006 autour de 10 % [7-9], certes bien inférieure à celle observée en zone d'endémie (20 à 30 %), mais néanmoins préoccupante.

Au début des années 1990, en Asie du Sud-Est (Thaïlande, Vietnam) la constatation de polychimiorésistances de *P. falciparum*, y compris à la méfloquine, amène à tenter d'utiliser les artémisinines [12]. Cette nouvelle classe d'antipaludiques identifiée en Chine (qinghaosu), extrait d'une armoise, *Artemisia annua*, avait conduit, par hémisynthèse, à la préparation de plusieurs sesquiterpènes lactones peroxydes, utilisables par voie orale, l'artémisinine, la dihydroartémisinine, ou par voie orale et parentérale, l'artéméter, l'artésunate. Leurs caractéristiques sont originales : rapidité et intensité de l'activité antiparasitaire, dès le stade trophozoïte jeune en anneaux de *P. falciparum*, entravant la séquestration du parasite dans les petits vaisseaux viscéraux et amplifiant le rôle de la rate [13]. Le temps de disparition des parasites du sang est le plus bref jamais observé (30-36 heures). Ces artémisinines, combinées à un autre antipaludique d'une classe différente, ont fait la preuve d'une efficacité persistante plus de 10 ans plus tard. Ces bithérapies, qualifiées de « combinaison thérapeutique à base d'artémisinine » (CTA ou ACT en anglais), ont été recommandées par l'OMS dès le début des années 2000 dans le traitement des paludismes à *P. falciparum* non compliqués.

Les paludismes graves et compliqués ont fait l'objet d'essais comparatifs, artéméter intramusculaire versus quinine intra veineuse, en Asie et en Afrique, publiés en 1996 [14, 15]. Ils montraient une équivalence d'activité, mais pas de supériorité sur la disparition des signes cliniques ni sur la létalité. La mauvaise biodisponibilité sanguine de l'artéméter chez des patients ayant des défaillances tensionnelles était en cause dans ce résultat décevant.

Le premier grand essai utilisant l'artésunate intraveineux sera publié en 2005 par le groupe « SEAQUAMAT » [16]. Il s'agit d'une étude ouverte randomisée contrôlée, dans 4 pays d'Asie (Bangladesh, Inde, Myanmar, Indonésie) réalisée en 2 ans (2003-05). Elle compare chez des patients, adultes en majorité (86 %), ayant un accès grave (critères OMS et parasitémie ≥ 10 %), l'artésunate IV en bolus: 2,4 mg/kg à 0, 12 et 24 h, puis 1 fois par jour, per os dès que possible : 2 mg/kg (dose totale 17-18 mg/kg en 7 jours) chez 730 sujets, au dichlorhydrate de quinine IV : dose de charge 20 mg/kg en 4 h dans 500 ml de soluté glucosé à 5 % ou salé physiologique, puis 10 mg/kg 3 fois par jour, per os dès que possible, pendant 7 jours, chez 731 sujets. Un traitement de doxycycline (risque de sensibilité diminuée à la quinine en Asie) a ensuite été administré pendant 7 jours dans les 2 bras. Le critère principal de jugement était la létalité, analysée en intention de traiter. Les résultats ont été : artésunate, létalité 15 % (107 sur 730) ; quinine, létalité 22 % (164 sur 731), avec une réduction relative du risque de mort dans le bras artésunate de 34,7 % (IC 95 %: 18,5-47,6 % ; p = 0,0002). La tolérance de l'artésunate était bonne, celle de la quinine montrait l'hypoglycémie attendue (RR = 3,2 p = 0,009). Il existait peut-être des différences de qualité dans la réanimation selon les centres qui pouvait faire nuancer les résultats.

Les auteurs concluaient que la preuve indiscutable de la supériorité de l'artésunate IV dans l'accès grave était apportée. Mais l'artésunate parentérale, préparé dans la seule usine de Guilin Pharmaceuticals en Chine, restait non disponible aux « bonnes

pratiques de fabrication » occidentales en 2005. Une confirmation de ces résultats était souhaitable en Afrique et chez un plus grand nombre d'enfants.

En France, au vu de ces premiers résultats, les « Recommandations pour la pratique clinique 2007 : prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* », révision de la conférence de consensus 1999 [17], signalaient l'intérêt de l'artésunate IV dans le traitement de l'accès grave et concluaient qu'il serait donc vivement souhaitable de pouvoir en disposer plus facilement pour traiter le paludisme grave de l'adulte.

En 2010 était publié le deuxième grand essai artésunate IV versus quinine par le groupe AQUAMAT, en Afrique chez des enfants [18]. Il s'agit d'une étude ouverte randomisée contrôlée dans 9 pays d'Afrique, réalisée en 5 ans (2005-10), ayant inclus 5 425 enfants en accès grave (critères OMS 2000 modifiés). Le protocole d'administration est le même que dans SEAQUAMAT : — artésunate IV ou IM : 2 712 enfants en intention de traiter (ITT), 2 563 en per protocole (PP), — quinine IV ou IM : 2 713 enfants en ITT, 2 552 en PP. Une administration d'artéméther-luméfántrine (Coartem®) en 3 jours, a été réalisée après le traitement parentéral, dans les 2 bras. Le critère principal de jugement était la létalité hospitalière, les critères secondaires la tolérance, les séquelles neurologiques au jour 28. Les résultats ont été : artésunate 230 décès (8,5 %), quinine 297 décès (10,9 %) et la réduction relative du risque de mort dans le bras artésunate est de 22,5 % (IC à 95 % : 8,1-36,9 ; p = 0,0022).

L'artésunate est bien toléré chez ces enfants. Cependant on n'observe aucune différence pour les séquelles neurologiques à J28, mais la détérioration neurologique pendant le traitement est moins fréquente dans le bras artésunate. La conclusion de cet essai remarquable qui complète l'étude SEAQUAMAT, est que l'artésunate IV doit être le traitement de première intention des paludismes graves à *P. falciparum* partout dans le monde.

Une méta-analyse de 8 essais contrôlés, dont les 2 précédents, totalisant 1 664 adultes et 5 765 enfants a été réalisée par la « Cochrane Collaboration » en 2012 : elle confirme que l'artésunate parentéral réduit significativement le risque de mort par rapport à la quinine dans les paludismes graves dans différentes régions du monde [19]. L'observation en 2008-2009 d'un retard à l'efficacité antiparasitaire des artémisinines en Asie du Sud Est, certes inquiétant [20], n'a pas d'impact actuellement sur le traitement des accès graves par l'artésunate IV, toujours complété par une bithérapie antipaludique orale.

L'OMS qui avait dès 2006 dans ses « Directives pour le traitement du paludisme », préconisé l'artésunate parentéral en première intention, a renouvelé cette recommandation en 2010 [21] et a, de plus, préqualifiée aux « bonnes pratiques de fabrication » l'usine chinoise de Guilin pour l'artésunate parentéral en novembre 2010 [22]. Rien ne s'oppose plus en principe à l'utilisation de cette formulation médicamenteuse en France, sauf d'en obtenir l'approvisionnement pour un produit qui n'a d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ni en Europe, ni aux États-Unis [23].

L'artésunate IV en France

Bien que l'intérêt de l'artésunate IV pour le traitement des paludismes graves ait déjà été signalé en France en 2007 [17], il faudra attendre 2010 et la constitution d'un groupe de travail pour le rendre disponible. Ce groupe comprenant des parasitologues (dont 2 des signataires de cet article), des infectiologues (dont 2 autres signataires de cet article), un réanimateur et un pharmacologue, a entamé la discussion avec les autorités du médicament pour cet objectif. Cette démarche, en collaboration avec deux membres de l'Unité des Autorisations Temporaires d'Utilisations (ATU) de l'AFSSAPS (devenue depuis Agence Nationale de Sécurité Sanitaire des Médicaments [ANSM] en 2012), a abouti à l'obtention d'une autorisation de l'AFSSAPS le 3 janvier 2011 pour utilisation de l'artésunate IV dans le cadre d'une ATU nominative différée. Le laboratoire chinois Guilin Pharmaceutical Factory fournit le médicament à ACE Pharmaceuticals BV, laboratoire néerlandais, qui pratique des contrôles de qualité. L'AFSSAPS a désigné le site de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière du CNR Paludisme et le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) du même hôpital pour participer à la surveillance nationale de cette mise en œuvre.

Depuis fin mai 2011, la spécialité MALACEF® (ACE Pharmaceuticals B.V.) artésunate 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable est mise à disposition en France dans le cadre d'une ATU nominative différée pour le traitement des accès palustres graves à *P. falciparum* remplissant les critères de gravité de l'OMS. L'utilisation de l'artésunate IV dans ce cadre fait l'objet d'une procédure de surveillance étroite mise en place par l'AFSSAPS dont les modalités sont définies dans un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) (<http://cnrpalu-france.org/pages/protocoles-projets/>). Les flacons du médicament sont prépositionnés dans les pharmacies hospitalières qui en ont fait la demande, afin de pouvoir répondre à une dispensation urgente 24 heures sur 24. Le CNR du Paludisme — site Pitié Salpêtrière- et le CRPV du même hôpital recueillent les informations concernant cette utilisation et le suivi des patients traités et fournissent à l'unité d'ATU de l'ANSM une analyse régulière des données.

Répartition géographique des demandes

Fin septembre 2012, 99 patients ont été traités par l'artésunate IV dans le cadre des ATUs. Les demandes émanaient de structures hospitalières, CHU essentiellement, réparties sur 21 départements de 10 régions : Ile de France 70 cas (71 %) soit la majorité des patients, Haute et Basse Normandie 2, Bretagne 4, Pays de Loire 3, Aquitaine 6, Midi Pyrénées 1, PACA 4, Rhône Alpes 5, Auvergne 1 et Départements Français d'Amérique 3 cas.

Caractéristiques des patients lors de la demande initiale

- Pays de contamination : 93 patients se sont contaminés en Afrique subsaharienne (94 %), dont 43 % dans 3 pays, la Côte d'Ivoire, le Mali et le Cameroun, 5 à Madagascar et 1 en Guyane.

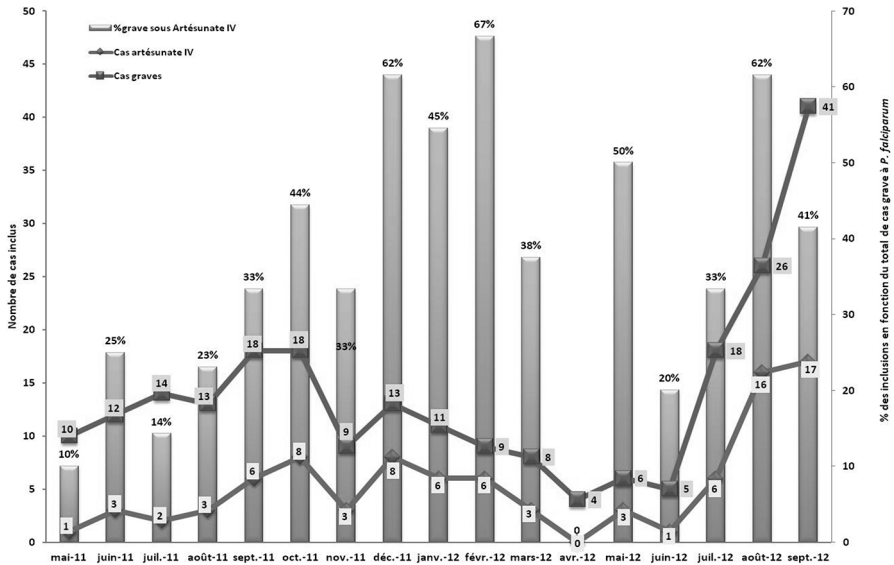


FIG. 4. — Évolution du nombre de cas traités par Artésunate IV (n = 92) en fonction des mois (années 2011-2012) et en pourcentage par rapport aux cas graves notifiés par le réseau du CNR en France.

- Données démographiques : l'âge moyen est de 40,6 ans avec des extrêmes compris entre 3 et 82 ans (36,5 % de plus de 50 ans). Les hommes sont majoritaires : n = 52 (56 %).
- Données cliniques : les critères de l'ATU étaient vérifiés pour tous les patients sauf dans deux cas :
 - un patient allergique à la quinine et sans critères de gravité a reçu de l'artésunate pour un accès palustre avec vomissements ne permettant pas la voie d'administration orale.
 - un patient présentait un accès grave à *P. ovale* (cf. infra).
- Données de parasitémie : la parasitémie médiane initiale était de 6,2 % avec un intervalle interquartile de 2 %-20 %.

Données de suivi des patients traités

Le délai moyen de traitement par l'artésunate IV après le début des symptômes était de 4 jours (2-6 jours). Sur les 99 patients traités, 41 ont reçu l'artésunate IV comme seul traitement antipaludique initial, 58 ont reçu de la quinine IV ou un autre antipaludique per os pendant 8 à 24 heures avant l'artésunate IV.

Suivi clinique :

- 37 patients ont présenté une évolution clinique favorable sans séquelles sous traitement.
- Une patiente a présenté des séquelles fonctionnelles graves liées à son accès palustre (CIVD majeure avec amputation des doigts et des jambes, état pauci-relationnel).
- 6 patients sont décédés, sur 97 dont l'évolution est disponible :
 - un patient de 10 ans, drépanocytaire homozygote, a été traité par quinine intraveineuse puis à titre exceptionnel par artésunate IV pour un accès à *Plasmodium ovale* avec signes respiratoires et neurologiques. Ce patient est décédé 12 heures après le début du traitement par l'artésunate par engagement sur hématome extra dural, sans rapport avec le traitement et vraisemblablement sans rapport direct avec ce paludisme dû à une espèce habituellement responsable d'accès simples.
 - cinq patients sont décédés au cours de leur accès palustre avec défaillance multiviscérale. La responsabilité de l'artésunate, qui a été introduit tardivement et en deuxième ligne thérapeutique après la quinine dans 2 cas, semble très peu probable.
 - le taux de mortalité sur les 97 patients vérifiant les critères de l'ATU (paludisme grave à *P. falciparum* traité par artésunate) s'élève à 6,1 %.

Suivi parasitologique :

Aucun échec parasitologique n'a été signalé. Chez les patients traités par artésunate IV seul, la clairance parasitaire a été complète en moins de 48 heures (négativation du frottis sanguin). Cinquante-huit patients ont reçu d'autres médicaments antipaludiques avant l'artésunate ce qui ne permet pas une évaluation spécifique de son efficacité. Au total, le frottis sanguin 3 jours après le début du traitement était : négatif pour 21 patients, positif pour 5 patients avec parasitémie <0,001 %, non encore renseigné pour 17 patients en septembre 2012. Sur la base de ces données, l'efficacité de l'artésunate IV est conforme aux données publiées.

Données de pharmacovigilance

Hormis les 6 décès détaillés plus haut, les effets indésirables rapportés chez les patients traités sont les suivants :

- une patiente a présenté des séquelles graves : amputations multiples et altération profonde des fonctions supérieures (état pauci-relationnel) qui sont plus probablement liées à la gravité de l'accès palustre (traité avec un retard de 18 heures) qu'à l'administration de l'artésunate.
- une patiente a présenté des troubles visuels (rétinopathie hypertensive) partiellement réversibles. D'après l'ophtalmologiste en charge de la patiente, la respon-

sabilité de l'artésunate semble peu probable. Celle-ci ne peut toutefois être exclue. Au moment de la dernière évaluation disponible, les troubles oculaires étaient en voie d'amélioration. La responsabilité de la quinine est en revanche possible. Cet effet n'a pas engagé le pronostic vital ni entraîné d'hospitalisation prolongée.

- treize patients ont présenté un épisode d'**anémie** (dont 4 cas de grade 4 de l'OMS) sur 44 pour lesquels des contrôles hématologiques jusqu'à J28 sont disponibles (29 %). Pour les cas clarifiés, l'anémie semble être de 2 types principaux :
 - anémie hémolytique régénérative ou pas (8 cas), persistante dans les suites de l'accès et après la fin du traitement par artésunate, parfois très à distance, à J28 ;
 - anémie non régénérative multi factorielle (5 cas, carencielle, drépanocytose hétérozygote, insuffisance rénale) ;
 - enfin, un cas d'anémie est survenu après un intervalle libre de 5 jours, avec test de Coombs positif en IgM de type complément, pouvant correspondre à des agglutinines froides.

Dans un cas, une corticothérapie générale a été prescrite et dans 5 cas au moins une transfusion (soit 11,6 % de transfusion sur la totalité des patients traités). Une patiente a été transfusée dans les suites d'une fausse couche spontanée. L'évolution a, d'après les informations recueillies, été favorable dans tous les cas. Il n'a pas toujours été possible de préciser le type d'anémie. La nécessité de transfusion au cours de paludisme grave n'est pas exceptionnelle puisqu'une publication concernant 400 patients français, tous traités par quinine pour un paludisme grave, recense 114 patients transfusés (28,5 %) [9].

La chronologie et l'existence de cas publiés d'**anémies inhabituelles** post traitement par artésunate, lors de paludisme d'importation en Europe (Zoller 6 cas sur 25 [24], Kreeftmeijer-Vegter 7 cas sur 68 [25]), incitent à attribuer cet effet indésirable au moins en partie à l'artésunate, en particulier en cas de parasitémie élevée [26]. Le mécanisme de cet effet indésirable est actuellement inconnu. La négativation du frottis sanguin en moins de 48 h n'est pas en faveur de la responsabilité d'une parasitémie persistante dans la survenue de l'anémie. La réticulocytopénie est un évènement indésirable connu de l'artésunate (RCP Guilin Pharmaceutical) mais sa fréquence n'a pas été précisée par le fabricant. Deux patients avaient une réticulocytose trop basse pour le niveau d'anémie, mais cette réponse médullaire insuffisante ne peut expliquer à elle seule une anémie aussi aiguë et intense. Chez les patients dont le taux d'hémoglobine a baissé de plus de 40 % en moins d'une semaine, il est probable qu'il existe une perte simultanée de globules rouges non parasités dont le mécanisme reste à préciser.

- Deux cas d'hépatite cytolitique (ALAT >8 N) ont été rapportés. Il s'agit d'un effet indésirable potentiel de l'artésunate (cf. RCP). Dans un cas, d'autres cofacteurs médicamenteux hépatotoxiques étaient présents. L'évolution a été favorable dans les 2 cas.
- Un cas d'éruption cutanée (urticair ?) a été notifié, spontanément résolutif en quelques jours.

Conclusion sur les anémies post thérapeutiques

Une anémie parfois sévère a été rapportée chez 13 patients sur 44 (soit 29 %). Cet effet indésirable potentiel, probablement au second plan par rapport aux autres manifestations de l'accès palustre grave, n'a pas toujours été rapporté spontanément par les cliniciens en charge des patients. Il n'a pas été signalé dans les 2 grands essais réalisés en zone d'endémie, qui ne comportaient pas de surveillance hématologique tardive systématique [16, 18]. Le PUT a été modifié en décembre 2011 afin d'améliorer le suivi de cet effet indésirable. En cas d'observation d'une anémie, un bilan étiologique doit être réalisé (électrophorèse de l'hémoglobine, recherche d'un déficit en G6PD, test de Coombs, sérologie bactérienne,...) afin de mieux appréhender le ou les mécanismes en cause.

Au total, et sur la période considérée, le rapport bénéfice/risque de l'artésunate IV dans le traitement des accès palustres graves à *P. falciparum* en France est conforme aux données publiées, mais seulement 40 à 50 % des accès graves notifiés au CNR pendant la période ont bénéficié de l'ATU, pourtant réglementaire depuis plus d'un an.

CONCLUSION

L'évolution épidémiologique du paludisme d'importation en France pendant la décennie 2000-2011 révèle une augmentation régulière du pourcentage d'accès graves, essentiellement dus à *P. falciparum*. Cette évolution est principalement la conséquence d'une modification de la proportion d'accès palustres chez des sujets d'origine africaine, mal informés des mesures préventives nécessaires pour un voyage, ou incapables d'en assumer le coût. Le paludisme tue toujours en France 13 à 20 patients par an, nombre qui devrait diminuer. La mise à disposition en 2011 en France d'un nouvel antipaludique, l'artésunate IV qui a fait preuve d'une indiscutable efficacité supérieure à celle de la quinine parentérale, impose de faire connaître à l'ensemble des personnels de santé ce changement de traitement. **L'artésunate IV est désormais le traitement de première intention de tous les paludismes graves à *P. falciparum*** et cette recommandation doit être largement diffusée.

REMERCIEMENTS

À Eric Kendjo, Sandrine Houzé, Jacques Le Bras, Dominique Mazier, Fiona McBrearty, Eric Caumes et Marc Gentilini, pour leur participation au recueil de données, à l'analyse statistique, leurs conseils rédactionnels et leur soutien.

Liste des membres du groupe d'étude du CNR Paludisme et artésunate IV :

Amiens : P Agnamey, A Borel ; **Angers** : M Pihet, L De Gentile, E Pichard, P Bourgoïn, P Asfar, N LeRolle ; **Aulnay-sous-Bois** : A Delaval, D Lusina ; **Besançon** : L Millon, AP Bellanger, JF Faucher ; **Bobigny** : R Durand, O Bouchaud, Y Cohen, A Chabrol ; **Bondy** : I Poilane, D Bemba ; **Bordeaux** : MC Receveur, D Malvy, L Raffray, F Camou ;

Boulogne-A Paré : J Dunand, **Brest** : G Nevez, D Quinio, M Danguy des Déserts, C Sarda, P Leguen ; **Cayenne** : L Musset, F Djossou, D Hommel, B Carme, M Aba ; **Chambéry** : D Raffenot, P Barbe ; **Clermont-Ferrand** : D Pons, J Beytout, B Souweine ; **Colombes** : H Ichou, N Parez, S Jean-Baptiste ; **Creil** : M Lefevre, CV Batten ; **Créteil-H Mondor** : F Botterel, S Bretagne ; **Dijon** : B Cuisenier, AL Simonet ; **Garches** : V Maxime, D Annane ; **Grenoble** : D Maubon, C Pinel, C Ara Somohano ; **Kremlin-Bicêtre** : P Bourée, A Angoulvant, B Wyplosz, S Rebaudet, R Persichini, B Texier ; **Lille** : E Dutoit ; **Limoges** : ML Dardé, D Ajzenberg ; **Lyon** : S Picot, A Dibari, J Manchon ; **Mantes La Jolie** : ML Bigel, F Moussel ; **Marseille** : B Pradines, F Simon, E Peytel, PY Cordier, E Bosdure, P Parola, P Minodier, JP Auffray, G Perrin, R Piarroux, B Faugère ; **Montpellier** : C Morelle, D Basset ; **Nancy** : M Machouart, **Nantes** : F Morio, M Leterrier ; **Nice** : P Delaunay, P Marty, PE Danin ; **Nîmes** : L Lachaud, N Bourgeois ; **Orléans** : L Bret, C Trinh ; **Paris-Bichat** : E Casalino, S Matheron, M Wolff, A Foucrier, M Lemoine ; **Paris-Cochin** : H Talabani, N Dahane ; **Paris-G Pompidou** : E Dannaoui ; **Paris-HIA Val de Grâce** : N Libert ; **Paris-Hôtel Dieu** : E Mosnier ; **Paris-Lariboisière** : E Klein, E Ronez ; **Paris-Necker** : ME Bougnoux, C Angebault ; **Paris-Pitié Salpêtrière** : A Perignon, O Mouri, G Morizot, A Ndour, L Ciceron, S Biligui, B Henry, P Hausfater, S Delerme, N Dournon, J Mayaux, B Lebrun-Vignes ; **Paris-Robert Debré** : A Faye, JY Siriez, C Madre, L Pull, J Naudin ; **Paris-Saint Antoine** : G Belkadi, C Hennequin ; **Paris-Saint Louis** : C Sarfati, F Derouin, V Lemiale, E Azoulay, JM Molina ; **Paris-Tenon** : M Develoux, S Dautheville, G Pialoux, A Parrot, P Bonnard ; **Paris-Trousseau** : H Lapillonne, M Ayache, N Desuremain, E Grimprel ; **Poitiers** : C Kaufmann-Lacroix, G Lemoal, E Cateau ; **Pontoise** : M Thibault, S Mortaza ; **Reims** : D Toubas, C Strady ; **Rennes** : S Chevrier, M Revest, P Tattevin, S Lavoué, Y Le Tulzo ; **Rouen** : G Gargala, L Favennec, D Carpentier ; **Saint Denis-La Réunion** : J Allyn, BA Gaüzère ; **Saint Denis-CHG Delafontaine** : N Godineau, D Mechali ; **Saint Denis-ANSM** : E Boher, F Mancel ; **Saint Mandé-HIA Bégin** : C Rapp, JE Pilo, C Ficko, C Flateau ; **Saint Malo** : V Botoc, S Chevalier ; **Strasbourg** : A Aboubacar, A Pfaff, D Filisetti ; **Toulouse** : A Berry, F Benoit-Vical, P Delobel, M Genestal ; **Tourcoing** : P Patoz, F Ajana ; **Tours** : G Desoubaux, J Chandener ; **Versailles** : O Eloy, F Bruneel ; **Villeneuve Saint Georges** : O Patey, A Goepf.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CNR du Paludisme — Rapport d'Activités, Année 2011. Institut de Veille Sanitaire. [En ligne] Disponible sur <http://www.cnrpalu-france.org/docs/rapport_activites_cnr_paludisme_2011.pdf>
- [2] INSERM. — Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, CépiDc. Paludisme. [En ligne] Disponible sur <<http://www.cepdc.vesinet.inserm.fr/cgi-bin/broker.exe>>
- [3] WHO GLOBAL MALARIA PROGRAMME — World malaria report 2011. World Health Organization 2011. [En ligne] Disponible sur <http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/en/index.html. 13/12/2011>
- [4] MURRAY C.J., ROSENFELD L.C., LIM S.S., *et al.* — Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet*, 2012, 379, 413-31.
- [5] WORLD HEALTH ORGANIZATION — Communicable Diseases Cluster. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000, 94 Suppl 1, S1-90.

- [6] LEGROS F., PICHARD E., DANIS M. — Formes graves du paludisme d'importation : données épidémiologiques en France 1999-2001. *Med. Mal. Infect.*, 2003, 33, 3-5.
- [7] LEGROS F., BOUCHAUD O., ANCELLE T., *et al.* — Risk factors for imported fatal *Plasmodium falciparum* malaria, France, 1996-2003. *Emerg. Infect. Dis.*, 2007, 13, 883-888.
- [8] SERINGE E., THELLIER M., FONTANET A., *et al.* — Severe imported *Plasmodium falciparum* malaria, France, 1996-2003. *Emerg. Infect. Dis.*, 2011, 17, 807-13.
- [9] BRUNEEL F., TUBACH F., CORNE P., *et al.* — Severe imported falciparum malaria: a cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS One*. 2010, 5, e13236.
- [10] MASSAD E., BEHRENS B.C., COUTINHO F.A., BEHRENS R.H. — Cost risk benefit analysis to support chemoprophylaxis policy for travellers to malaria endemic countries. *Malar J.*, 2011, 10, 130.
- [11] PISTONE T., SCHWARZINGER M., CHAUVIN P., *et al.* — Reimbursement of malaria chemoprophylaxis for travellers from Europe to Sub-Saharan Africa: Cost-effectiveness analysis from the perspective of the French national health insurance system. *Health Policy*, 2008, 88, 186-99.
- [12] NOSTEN F., LUXEMBURGER C., TER KUILE F.O., *et al.* — Treatment of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria with 3-day artesunate-mefloquine combination. *J. Infect. Dis.*, 1994, 170, 971-7.
- [13] BUFFET P.A., SAFEUKUI I., DEPLAINE G., *et al.* — The pathogenesis of *Plasmodium falciparum* malaria in humans: insights from splenic physiology. *Blood*, 2011, 117, 381-92.
- [14] TRAN T.H., DAY N.P., NGUYEN H.P., *et al.* — A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 76-83.
- [15] VAN HENS BROEK M.B., ONYIORAH E., JAFFAR S., *et al.* — A trial of artemether or quinine in children with cerebral malaria. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 69-75.
- [16] DONDORP A., NOSTEN F., STEPNIENSKA K., DAY N., WHITE N. — South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*, 2005, 366, 717-25.
- [17] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française ; Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales ; Société Française de Médecine des Armées ; Société Française de Parasitologie ; Société Française de Pédiatrie ; Société de Médecine des Voyages ; Société de Pathologie Exotique ; Société de Réanimation de Langue Française. Groupe de travail : DANIS M, président, DEBORD T, coordinateur. Recommandations pour la pratique clinique 2007: Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. (Révision de la Conférence de Consensus 1999). *Med. Mal. Infect.*, 2008, 38, 68-117.
- [18] DONDORP A.M., FANELLO C.I., HENDRIKSEN I.C., *et al.* — AQUAMAT group. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet*, 2010, 376, 1647-57.
- [19] SINCLAIR D., DONEGAN S., ISBA R., LALLOO D.G. — Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, 6, CD005967.
- [20] DONDORP A.M., NOSTEN F., YI P., *et al.* — Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 455-67.
- [21] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Global Malaria Programme: Directives pour le traitement du paludisme-2^e éd. 2010. [En ligne] Disponible sur <<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/fr/index.html>>
- [22] WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO — List of prequalified medicinal products, 2011. [En ligne] Disponible sur <<http://apps.who.int/prequal/query/productregistry.aspx>>
- [23] CRAMER J.P., LOPEZ-VELEZ R., BURCHARD G.D., GROBUSCH M.P., DE VRIES P.J. — Treatment of imported severe malaria with artesunate instead of quinine — more evidence needed? *Malar J.*, 2011, 10, 256.

- [24] ZOLLER T., JUNGHANSS T., KAPAUN A., *et al.* — Intravenous artesunate for severe malaria in travelers, Europe. *Emerg. Infect. Dis.*, 2011, 17, 771-7.
- [25] KREEFTMEIJER-VEGTER A.R., VAN GENDEREN P.J., VISSER L.G., *et al.* — Treatment outcome of intravenous artesunate in patients with severe malaria in the Netherlands and Belgium. *Malar J.*, 2012, 11, 102.
- [26] ROLLING T., SCHMIEDEL S., WICHMANN D., WITTKOPF D., BURCHARD G.D., CRAMER J.P. — Post-treatment haemolysis in severe imported malaria after intravenous artesunate: case report of three patients with hyperparasitaemia. *Malar J.*, 2012, 11, 169.

DISCUSSION

M. François-Bernard MICHEL

L'Artemise issue d'une armoise ne coûte quasiment rien. La région du Jura est capable d'en produire des hectolitres. Dès lors, pourquoi un seul fabricant pour l'artémisinine, et en Chine ?

Il existe de nombreuses espèces du genre *Artemisia*. Les armoises d'Europe ne produisent pas d'artémisinine. Seule *Artemisia annua* cultivée en Asie, sur certains sols et dans des conditions climatiques favorables, contient des quantités suffisantes des sesquiterpènes peroxydes à l'origine du médicament. Des essais de culture de cette armoise en Afrique de l'Est sont en cours. Faire sécréter de l'artémisinine par une levure génétiquement modifiée, pour éviter les aléas de la culture en plein champ, vient d'être publié.

M. André VACHERON

Quel est à l'heure actuelle le meilleur antipaludique à utiliser en prévention dans les zones à risques ?

Pour le voyageur séjournant temporairement dans un pays d'endémie palustre, le médicament efficace, assez bien toléré, bénéficiant d'une bonne observance du fait de sa posologie, est l'atovaquone-proguanil (Malarone®) : un comprimé par jour pendant le séjour et 7 jours seulement après le retour. Malheureusement il est coûteux et non remboursé par l'assurance maladie. La méfloquine (Lariam®) ou la doxycycline (Doxypalu®, Granudoxy Gé®, Doxy Gé®) constituent des alternatives efficaces, mais moins bien tolérées et d'observance moins bonne.

M. Pierre GODEAU et M. Jean-Luc de GENNES

Quel est le rôle du retard du diagnostic dans la mortalité des cas graves de paludisme à P. falciparum ?

La mortalité persistante de l'accès palustre pernicieux ne correspond-elle pas aux retards des traitements spécifiques liés aux hésitations diagnostiques ?

Dans la base de données du CNR, pour les paludismes d'importation en France métropolitaine, le retard au diagnostic et à la mise au traitement n'apparaît pas clairement comme un facteur de risque de mortalité. Sur une évaluation partielle, il apparaît-

sait un délai supérieur de 24 heures entre les premiers signes cliniques et le diagnostic pour les accès graves par rapport aux accès simples. Mais le retard au diagnostic n'est pas identifié significativement comme facteur de risque de létalité, alors que l'âge avancé, être un voyageur européen, infecté en Afrique de l'est et ne pas avoir suivi une chimioprophylaxie, le sont. Bien entendu, on observe quelques cas de décès traités à tort pendant 7 jours par un antibiotique ou des antipyrétiques. En zone d'endémie à l'inverse, le retard au diagnostic et à la mise au traitement constituent un risque courant de décès, en particulier chez les enfants et en zone rurale.

M. Charles LAVERDANT

Au sein de la collectivité militaire ont été observés, en 2012, cent soixante-dix cas de P. falciparum, c'est-à-dire 40 % de moins qu'en 2011. Parmi les malades ont été enregistrés sept cas graves (4,11 %), c'est-à-dire un pourcentage voisin du milieu civil. En revanche la létalité palustre est élevée (deux décès sur sept cas). Pourtant le même traitement a été prescrit sous forme d'artésunate IV (médicament bénéficiant depuis mai 2011 de la même ATU). Il n'a pas été observé d'anémie persistante ou tardive.

Merci, mon Général, pour ces données 2012 du Service de Santé des Armées (SSA). Elles sont cohérentes avec celles que le CNR du Paludisme est en train de finir de mettre en ordre pour 2012. Le département d'Épidémiologie du SSA transmet depuis toujours ses données au CNR et cette collaboration est précieuse.

M. Pierre BÉGUÉ

On observe davantage d'accès aujourd'hui chez les personnes originaires de l'Afrique subsaharienne. Le fait nouveau pourrait-il s'amplifier si les personnes de plus en plus jeunes n'ont plus d'immunité préalable comme auparavant ? D'autre part, existe-t-il des résistances à l'artémisinine et ce pourrait-il qu'un jour cette molécule soit moins efficace, obligeant à recourir de nouveau à la quinine IV ?

Le paludisme d'importation en France frappe maintenant majoritairement des africains, moins immuns, qui font donc plus d'accès graves qu'auparavant, mais meurent heureusement moins que les voyageurs européens.

On observe depuis quatre ans en Asie du Sud-Est (Cambodge, Thaïlande) des « résistances » à l'artésunate en traitement oral d'accès simples à *P. falciparum*. Il s'agit en fait de retard à la disparition des parasites du sang, sans résistance complète la plupart du temps, actuellement. Cette constatation est inquiétante pour l'avenir, mais aucune diminution de sensibilité aux artémisinines n'a été à ce jour observée en Afrique subsaharienne où sont contaminés plus de 95 % des paludismes vus en France. Cela ne remet pas en cause l'utilisation de l'artésunate IV dans l'accès grave, qui est toujours complété, dès que la voie orale est possible, par une bithérapie antipaludique limitant l'émergence de résistance.

M. Jacques FROTTIER

Le traitement par l'artésunate IV est-il disponible dans tous les hôpitaux français ?

L'ATU nominative qui régit depuis 2011 la mise à disposition de l'artésunate IV en France prévoit que tous les hôpitaux peuvent faire auprès de l'Agence Nationale de

Sécurité du Médicament (ANSM) une demande d'approvisionnement d'un ou plusieurs traitements complets qui seront stockés dans la pharmacie de l'hôpital et disponibles immédiatement en faxant au pharmacien de service la demande d'ATU.

M. Marc GENTILINI

Pouvez-vous préciser, parmi les faux médicaments en circulation en Afrique, la place des anti-paludiques, notamment de l'artésunate ? D'autre part, la presse quotidienne ou hebdomadaire annonce régulièrement, depuis plusieurs décennies, l'arrivée imminente du vaccin anti-paludique. Où en sommes-nous réellement ?

Les antipaludiques sont probablement en Afrique les médicaments les plus falsifiés. Dans une revue récente (2012) les tests réalisés dans 21 pays subsahariens, sur la plupart des antipaludiques y compris les dérivés de l'artémisinine, un tiers est non-conforme lors de l'analyse chimique, sous dosé, et 20 % sont de faux antipaludiques. La lutte contre les médicaments falsifiés devrait être une priorité en Afrique.

Pour le vaccin antipaludique le plus étudié, celui ciblant les stades pré-érythrocytaires, ayant le nom de code « RTS,S/ASO1 », les résultats récents de la phase 3, publiés en 2011 et 2012, et ceux examinant la protection en fonction de diverses conditions, sont malheureusement décevants : les enfants de 5 à 17 mois semblent protégés d'un nouvel accès dans 50 à 60 % des cas, mais les plus jeunes de 6 à 12 semaines ne le sont que dans 30 % des cas. Lorsque l'on vaccine en zone de faible transmission du paludisme, la protection atteint 60 %, mais en zone de forte transmission elle n'est plus que de 4 %. De plus la protection devient nulle 3 ans après la vaccination. Il reste manifestement des progrès à faire : la disponibilité d'un vaccin antipaludique n'est pas imminente...