

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

UN peuple - Un But - Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO



FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

N°.....

THESE

L'ANEMIE POST TRAITEMENT PAR ARTESUNATE CHEZ
LES ENFANTS DE 1 MOIS A 15 ANS ADMIS POUR
PALUDISME GRAVE AU DEPARTEMENT DE PEDIATRIE
DU CHU GABRIEL TOURE

Présentée et soutenue publiquement le .09..../...02.../2021 devant la
Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

Par **M. SANGARE Moussa**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'Etat).**

Jury

Président: Pr Mahamadou Ali THERA

Membre: Dr Seydina DIAKITE

Co-directeur: Dr Belco MAIGA

Directeur de thèse: Pr Abdoul Aziz DIAKITE

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail

A ALLAH

Le Tout Puissant, le Tout-Miséricordieux et le Très Miséricordieux pour m'avoir donné la longévité, la santé et le courage de mener à bien ce travail et pour m'avoir fait voir ce jour si important. Qu'Allah guide encore mes pas vers le droit chemin.

Au Prophète MOHAMED (Paix et Salut sur lui) ainsi qu'à sa famille.

A la mémoire de mon feu père Sangaré Souleymane : toutes mes pensées en ce jour important de ma vie sont pour toi papa. Tu es à l'origine de ce que je sois aujourd'hui car c'est toi qui m'as inscrit à l'école et tu as suivi mes pas jusqu'à maintenant. Ta rigueur, ta persévérance et ton courage dans le travail ont été pour nous une source d'inspiration inépuisable. Ce travail est le tien. Puisse ton âme reposer en paix et que LE TOUT PUISSANT T'accorde le firdaws.

A la mémoire de mes défuntes mères Konaté Sita et Konaté Sanata

Chères mères, vous m'avez mis au monde et m'avez couvert d'amour. Vous avez toujours cru et investi en moi pour que je sois ce que je suis aujourd'hui. J'aurais bien aimé que vous soyez parmi nous aujourd'hui mais Dieu en a décidé autrement. Mamans, je ne cesserai point de vous remercier et de prier que le bon DIEU vous pardonne et qu'il vous accueille dans son paradis. Reposez en paix mes mamans chéries, Amine !

A ma mère SANGARE AWA

Mah, ce travail est le fruit de tes efforts consentis. Tu m'as toujours soutenu dans toutes mes entreprises. Sois assurée de ma profonde affection. Tes Conseils, tes encouragements, tes bénédictions et surtout ta patience m'ont permis d'atteindre ce résultat. Que le bon Dieu t'accorde longue vie afin que tu puisses bénéficier du fruit de tes peines.

A ma très chère épouse, Cissé Rokia

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé en toi la femme de ma vie, mon âme sœur et la lumière de mon chemin. Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises. Tes sacrifices, ton soutien moral, ta gentillesse sans égale, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Que Dieu réunisse nos chemins pour une longue vie sereine et que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A mes enfants, ABDOUL AZIZ et SOULEYMANE : recevez par la présente tout mon amour, que Dieu vous bénisse.

A mes frères et sœurs

Mariam, Dramane, Soumaila, Abi, Siaka, Daouda, Ramatou, Matou, Youssef, Korotoum, Fatoumata, Lassina, Affou, vous qui êtes toujours préoccupés de mes résultats, ceci est l'occasion pour moi de vous manifester toute mon affection et ma reconnaissance. Je vous dis un grand merci pour votre soutien de tout genre et pour vos nombreux conseils à mon égard. Que DIEU vous donne longue vie, santé et vous récompense au-delà de vos souhaits.

Aux familles Koné et Doumbia

Vous avez été pour moi des familles d'accueil. Je ne cesserai de vous rendre grâce pour le soutien dont vous avez fait preuve. Que DIEU vous donne tout ce qui est profitable pour vous ici-bas et dans l'autre monde.

Trouvez en ce travail toute ma gratitude.

REMERCIEMENTS

Je remercie sincèrement le Tout Puissant ALLAH car il n'y a de force ni de puissance qu'en Lui.

Un vif remerciement au prophète MOHAMED que la paix et le salut d'Allah soient sur lui, qui nous a permis de sortir les ténèbres de l'ignorance à la lumière de la foi.

A tous le corps professoral de la FMOS : Merci pour la qualité de vos enseignements.

A mes parents, à toutes les familles Sangaré, Koné, Doumbia, Ba

A mes amis et **aînés** : Falé Traoré, Siaka Diarra, Bakary Dembélé, Amadou Sissoko, Adama Sidibé, Issa SANOU, Korotoumou Traore, Nassira DANSOGO, Mariam Tangara, Moctar Coulibaly, Dr Nouhoum SANOGO, Dr Mahamadou Keita. Vous avez été des amis, nous avons vécu des bons moments ensemble. Merci pour votre soutien et vos conseils.

Aux internes et externes de la Pédiatrie : merci pour la bonne ambiance du travail.

A tous les infirmiers et infirmières de la pédiatrie : je vous dis un grand merci.

A tous les médecins de la Pédiatrie : merci chers Maîtres, pour votre disponibilité constante, être un de vos élèves a été une grande fierté pour moi.

Aux personnels du service des urgences pédiatriques ;

Merci pour votre sympathie et pour tout ce que vous m'avez appris.

A Dr Belco MAIGA, Dr Mohamed EM CISSE, Dr DEMBELE Adama

Merci pour votre soutien. Ce travail est le vôtre.

*HOMMAGES AUX
MEMBRES DU JURY*



HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maitre et Président du jury

Professeur Mahamadou Ali THERA, MD, MPH, PhD, FAAS

- **Professeur des Universités**
- **Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à la FMOS/USTTB**
- **Directeur Scientifique du BMP (Bandiagara Malaria Project) /MRTC/DEAP**
- **Membre de l'Académie des Sciences du Mali**
- **Fellow de l'Académie Africaine des Sciences**
- **Chevalier de l'Ordre National du Mali**

Cher Maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Votre rigueur scientifique, votre disponibilité, votre modestie, votre combat de tous les jours et surtout votre dynamisme font de vous un maître admiré et respecté. Acceptez ici cher Maître notre sincère remerciement.

A notre maître et Membre

Dr Seydina A S DIAKITE

- **Docteur en pharmacie**
- **PhD en immunologie**
- **Maître-Assistant en Immunologie à la Faculté de Pharmacie / USTTB**

Cher Maître,

Votre simplicité, votre gentillesse et surtout votre esprit de collaboration nous ont beaucoup marqué. Les mots nous manquent pour qualifier tout ce que vous avez fait pour nous. Merci pour l'instruction reçue, merci pour les conseils que vous n'avez cessés de nous prodiguer. Pour nous, vous êtes un chercheur de référence. QU'ALLAH le tout puissant vous donne longue vie et pleine de santé.

A notre maître et co-directeur

Docteur Belco MAIGA

- **Maître assistant à la FMOS ;**
- **Chef de service des urgences pédiatriques au CHU Gabriel Touré**

Cher Maître,

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez faite en nous confiant ce travail. En aucun moment nous n'avons manqué de votre assistance. Nous avons admiré au cours de la réalisation de ce travail, vos qualités d'homme de sciences, votre sens critique, votre amour du travail bien fait et surtout vos qualités humaines, qui font de vous un exemple à suivre. Veuillez trouver ici cher maître, le témoignage de notre profonde gratitude. Puisse le tout Puissant vous aider à aller jusqu'au bout de vos ambitions professionnelles.

A notre Maitre et Directeur de thèse

Professeur Abdoul Aziz Diakité

- **Professeur Agrégé en pédiatrie ;**
- **Chef de service de la pédiatrie générale au CHU Gabriel Touré ;**
- **Spécialiste en hématologie pédiatrique ;**
- **Diplômé universitaire en surveillance épidémiologique des maladies infectieuses tropicales ;**
- **Responsable de l'Unité de Prise en Charge des enfants atteints de la drépanocytose au CHU Gabriel Touré ;**
- **Président de la commission médicale d'établissement du CHU Gabriel Touré.**

Cher Maitre,

Nous tenons à vous remercier pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail malgré vos multiples occupations et sollicitations. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos enseignements et de vos conseils tout le temps que nous avons eu à passer à vos côtés. Votre rigueur dans la démarche scientifique, votre simplicité et votre amour pour le travail bien fait, forcent l'admiration. Veuillez accepter cher Maître, nos sentiments de reconnaissance et de respect. Puisse le Seigneur vous récompenser de vos bienfaits.

*SIGLES
ET
ABREVIATIONS*



ABREVIATION

AHAI : Anémie hémolytique auto-immune
AHIM : Anémie hémolytique induite par le médicament
AQUAMAT : African Quinine Artesunate Malaria Trial
AS : Artésunate
BMP : Bandiagara Malaria Project
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIVD : Coagulation intra veineuse disséminée
CNR : Centre national de référence
CPAP : Continuous Positive Airways Pressure
CRP : Protéine C réactive
CVD : Centre pour le Développement des Vaccins
DHA : Dihydroartémisinine
FBH : Fièvre bilieuse hémoglobinique
FMOS : Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie
G6PD : Glucose 6 phosphate déshydrogénase
HbA : Hémoglobine A
HbF : Hémoglobine foetale
HGT : Hôpital Gabriel Toure
IL1 : Interleukine 1
IM : Intra Musculaire
IR : Intra rectale
GR parasité : Infected Red Blood Cell
IV : Intra Veineuse
LDH : Lactate déshydrogénase
MRTC: Malaria Recherch Training Center
GR pitté : One-infected Red Blood Cell
OMS : Organisation mondiale de la santé
PAHD: Post Artesunate Delayed Hemolysis
PECAM: Platelet endothelium cell adhesion molecule
PfEMP1 : *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1
PV : Vacuole parasitophore
PVM : Membrane de la vacuole parasitophore
RBC: (Red Blood Cell)

RESA: Ring erythrocyte surface antigen

RPI : Index de production réticulocytaire

S/V : Ratio surface/volume

SEAQUAMAT: South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial

SEM : Erreur standard à la moyenne

SMA: Severe Malaria African

SMAC: Severe Malaria African Children

TNF : Tumor necrosis factor

TNR : Taux normalisé de rétention

TR : Taux de rétention

USTTB : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

GR non infecté : Uninfected Red Blood Cell

*TABLE
DES
ILLUSTRATIONS*



ILLUSTRATION DES FIGURES

Figure 1 : Pays d'endémie palustre en 2016	8
Figure 2 : Répartition des patients selon leur résidence	31
Figure 3: Evolution du taux d'hémoglobine chez les sujets ne présentant pas d'anémie à l'entrée.....	39
Figure 4: Evolution du taux d'hémoglobine chez les sujets présentant une anémie modérée à l'entrée.....	40
Figure 5: Evolution du taux d'hémoglobine chez les sujets présentant une anémie sévère à l'entrée.....	41

ILLUSTRATION DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe.....	30
Tableau II : Répartition des patients selon les motifs de consultation	31
Tableau III : Répartition des patients selon les signes cliniques.....	32
Tableau IV : Répartition des patients selon les tranches d'âge et les taux moyens d'hémoglobine (g/dl) à l'entrée.	33
Tableau V : Répartition des patients selon la parasitemie à l'entrée et les tranches d'âge.....	33
Tableau VI : Répartition des patients selon le groupe sanguin et le taux moyen d'hémoglobine (g /dl).....	34
Tableau VII : Répartition des patients selon le groupe sanguin et la parasitémie à l'entrée..	34
Tableau VIII : Répartition des patients selon le traitement adjuvant.....	35
Tableau IX : Répartition des patients selon leur devenir et l'âge.	35
Tableau X : Répartition des patients selon le groupe sanguin et la présence de l'anémie à l'entrée.....	36
Tableaux XI : Répartition des patients selon la tranche d'âge et la présence de l'anémie à l'entrée.....	37
Tableau XII : Répartition des patients selon le sexe et le type d'anémie à l'entrée.....	38

TABLE DES MATIERES



Table des matières

I.INTRODUCTION	2
II. OBJECTIFS.....	5
1. Objectif général	5
2. Objectifs spécifiques.....	5
III. GENERALITES	7
1. Le Paludisme	7
1.1. Epidémiologie	7
1.1.1. Le paludisme dans le monde	7
1.1.2. Au Mali	8
2. Aspect clinique du paludisme	8
2.1. Le paludisme simple ou non compliqué.....	8
2.2. Le paludisme grave	8
2.3. L'anémie au cours de l'infection à Plasmodium falciparum.....	9
2.4. Prise en charge du Paludisme.....	12
2.4.1 Prise en charge du Paludisme simple ou non compliqué	12
2.4.2. Prise en charge du Paludisme grave	12
3. L'Artésunate (AS) et le paludisme grave	13
3.1 Pharmacocinétique de l'AS	13
3.2. La pharmacodynamique de l'AS	14
3.3. Le « <i>pitting</i> » et le paludisme sous AS : une spécificité	15
3.4. AS et Hémolyse différée :	15
4. Définition de la PADH.....	15
5. EPIDEMIOLOGIE DE LA PADH	15
6. LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PADH	19
7. DIAGNOSTIC DU PADH.....	22
8. LA PRISE EN CHARGE DE LA PADH ET EVOLUTION	22
IV. METHODOLOGIE.....	24
1. Cadre et lieu d'étude :	24
2. Période d'étude.....	25
3. Type d'étude.....	25
4. Population d'étude.....	26
5. Echantillonnage.....	26
6. Déroulement de l'étude :	26
7. Définition opérationnelle d'anémie.....	26

8. Taille de l'échantillon.....	27
9. Aspects éthiques :.....	27
10. Plan d'analyse	27
V. RESULTATS	30
VI COMMENTAIRES ET DISCUSSION	43
VII. CONCLUSION.....	46
VIII. RECOMMANDATIONS	47
X. ANNEXES	57
SERMENT D'HIPPOCRATE	62

INTRODUCTION



I. INTRODUCTION

Le paludisme est l'un des rares fléaux de santé publique qui ait traversé des siècles qui aujourd'hui a légèrement perdu sa gravité. Il sévit dans la ceinture de pauvreté du monde et représente la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde intertropical [1].

Selon le dernier rapport de l'OMS en 2020, le nombre de cas de paludisme est estimé à 229 millions dont 409000 décès en 2019, contre 228 millions dont 411000 décès en 2018 [2]. Les enfants de moins de cinq ans, dépourvus d'immunité, en payent le plus lourd tribut [3, 4]. Au Mali, le paludisme demeure un problème majeur de santé publique de par sa morbidité, sa mortalité et les répercussions socio-économiques qu'il occasionne [5]. Cependant en 2010, dans sa deuxième édition des « Directives pour le traitement du paludisme », l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a clairement positionné l'artésunate IV comme le traitement de première intention des formes graves de paludisme chez l'adulte et chez l'enfant [6]. Cependant, des cas d'anémie hémolytique tardive ont été observés en France à la suite du traitement par artésunate injectable. Cette observation a été faite chez 20 à 25% des voyageurs non-immuns présentant un paludisme grave à *Plasmodium falciparum*, en particulier les patients ayant une hyperparasitémie [7]. Les premiers cas européens ont été rapportés par Thomas Zoller en 2011 [8]. En effet, il s'agissait des séries de cas rétrospectives des patients traités en Europe dans les centres TropNet de 2006-2010. Dans cette étude, l'hémolyse associée au traitement par l'artésunate a été définie comme une récurrence ou une persistance de l'hémolyse après l'élimination de la parasitémie et la fin du traitement avec une fréquence d'hémolyse retardée à 6/25 (24%). Dans une analyse rétrospective, des patients néerlandais et belges inclus dans un registre et traités par artésunate, Peter J De Vries a rapporté une fréquence d'hémolyse retardée de 7/55 (13%) [8]. Il ne s'agissait pas d'un essai prospectif et il n'y avait donc pas de critères fixes pour l'indication, cependant l'hémolyse était généralement définie comme une augmentation du nombre de réticulocytes, bilirubine, LDH non conjugués, diminution des valeurs d'haptoglobine et d'Hémoglobine. En Allemagne, Thierry Rolling et Jakob P Cramer, dans une étude prospective menée en 2011 et portant sur tous les cas de paludisme sévère traités par artésunate avec un suivi d'au moins 1 mois ont rapporté une fréquence de 3/3 (100%) d'hémolyse retardée [8]. Dans cette étude, celle-ci n'était pas prédéfinie, mais généralement décrite comme une réapparition de marqueurs biochimiques compatibles avec une anémie hémolytique retardée (augmentation de la LDH et de la bilirubine totale, diminution de l'Hb, faible / absence d'haptoglobine) 1 à 2 semaines après le début de l'artésunate parentéral.

Les données disponibles relatives à l'hémolyse retardée proviennent principalement de rapports de cas et d'études rétrospectives, avec des différences au niveau de la conception, des définitions de cas, des paramètres cliniques et des définitions de l'anémie tardive [9]

Des données beaucoup plus consistantes ont été rapportées par Stéphane Jauréguiberry en France. Dans une étude définissant l'hémolyse retardée comme une diminution du taux d'Hb médiane entre les semaines 2 et 3 plus une augmentation de la LDH médiane entre les semaines 2 et 3, l'auteur a rapporté une fréquence de l'hémolyse retardée de 2/4 (50%) chez les sujets traités par la quinine + i.r. artésunate contre 3/4 (75%) chez les sujets traités uniquement par i.v. artésunate soit une fréquence globale d' l'hémolyse retardée de 5/8 (63%) chez les sujet traités à l'artésunate [8].

Aucune étude sur l'anémie différée post traitement par les dérivés artémisinines n'a été faite au Mali. La présente a pour but d'étudier la survenue de l'anémie hémolytique différée chez patients d'un mois à 15 ans atteints de paludisme traités dans le service des urgences pédiatriques du CHU GABRIEL TOURE.

HYPOTHESES DE RECHERCHE

L'anémie différée est-elle fréquente dans les pays à forte endémicité suite au traitement par artésunate ?

BUT

Le but de notre étude est de mettre en évidence la survenue de l'anémie différée post traitement par artésunate.

OBJECTIFS



II. OBJECTIFS

1. Objectif général

Etudier la survenue de l'anémie différée post traitement par artésunate chez les enfants admis pour paludisme grave dans le département de pédiatrie du CHU GABRIEL TOURE entre le 1^{er} juillet et le 31 décembre 2019.

2. Objectifs spécifiques

Déterminer la fréquence de l'anémie différée après traitement par artésunate chez les enfants de 1mois à 15ans.

Déterminer les caractéristiques sociodémographiques des patients présentant une anémie différée.

Décrire les aspects cliniques de la survenue de l'anémie différée.

Décrire l'évolution du taux d'hémoglobine des patients au cours du suivi.

Déterminer le devenir des patients présentant une anémie différée.

GENERALITES



III. GENERALITES

1. Le Paludisme

1.1. Epidémiologie

1.1.1. Le paludisme dans le monde

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus fréquente dans le monde. Il y a 2 milliards de sujets exposés [10] (Figure 3). Selon le rapport 2020 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), sur le paludisme, faisant le bilan de la période 2000 -2019, le nombre de nouveaux cas d'expression clinique du paludisme survenus en 2019 dans le monde était de 229 millions. La grande majorité de ces cas a concerné la zone africaine (90%), suivie de l'Asie du Sud-Est (7%) et la région Est de la méditerranée (2%).

En 2019, le nombre estimé de décès par paludisme dans le monde était de 409 000. La plupart de ces décès sont survenus en Afrique (92%), suivie de l'Asie du Sud-Est (6%) et de la région Est de la méditerranée (2%). Entre 2000 et 2019, l'incidence du paludisme est passée de 80 en 2000 à 57 en 2019 à l'échelle mondiale tandis que le taux de mortalité est passé de 25 en 2000 à 10 en 2019 [11]. En 2015, l'Europe était indemne de paludisme, une période d'au moins un an sans aucun cas autochtone de paludisme ayant été observée dans l'ensemble des 53 pays européens. Mais en 2016, en France, le CNR du paludisme recensait deux cas de paludisme supposés autochtones. Et il est rapporté des cas autochtones de paludisme en Grèce et en Italie au cours de l'année 2017 [12].

Les enfants de moins de 5 ans sont particulièrement à risque de paludisme maladie ou infection ainsi que de décès par paludisme. , le nombre de décès chez les enfants de moins de 5 ans était estimé à 303 000 dans le monde, dont 292 000 en Afrique. Depuis 1990, le taux de mortalité par paludisme chez les enfants de moins de 5 ans a baissé de 59% à l'échelle mondiale, passant de 93 à 38 pour 1000 naissances vivantes en 2019. Cela équivaut à 1enfant sur 11 qui meurt avant d'atteindre l'âge de 5ans en 1990 contre un enfant sur 27 en 2019 [13].

Figure 1.1 Countries endemic for malaria in 2000 and 2016. Countries with 3 consecutive years of zero indigenous cases are considered to have eliminated malaria. No country in the WHO European region reported indigenous cases in 2015 but Tajikistan has not yet had 3 consecutive years of zero indigenous cases, its last case being reported in July 2014. Source: WHO database

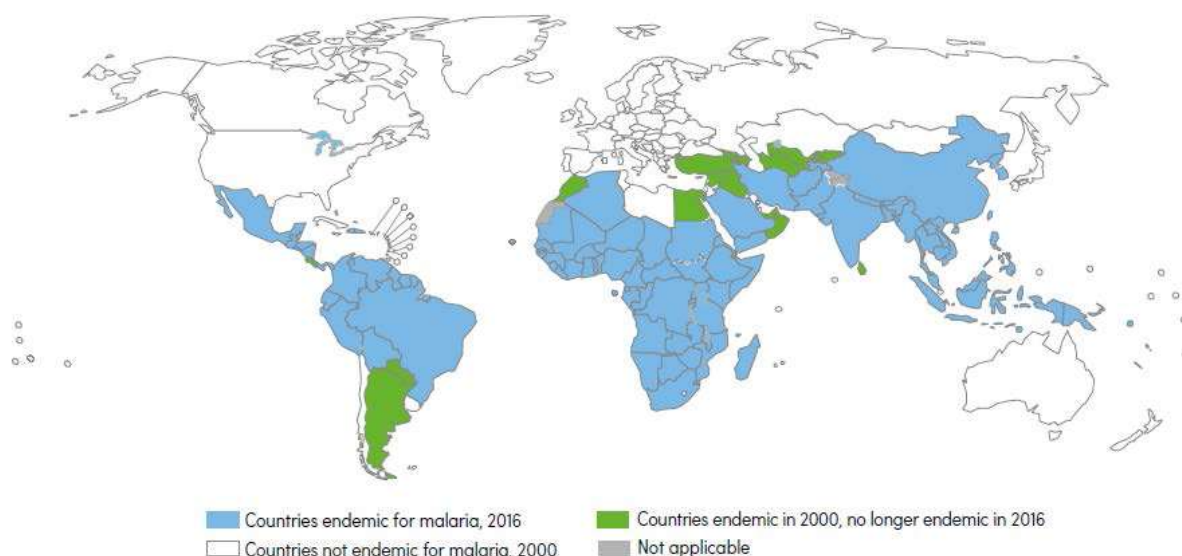


Figure 1 : Pays d'endémie palustre en 2016

1.1.2. Au Mali

Le Mali, à l'instar de la plupart des pays de l'Afrique subsaharienne, enregistre le paludisme comme la première cause de mortalité et de morbidité. En 2018, selon le système d'information sanitaire, 2614104 cas de paludisme confirmés et 1001 décès ont été enregistrés. Le paludisme constituait le premier motif de consultation (39%) [5].

2. Aspect clinique du paludisme

2.1. Le paludisme simple ou non compliqué

On considère qu'un enfant a un paludisme simple lorsqu'il est testé positif au TDR, qu'il ne présente aucun des symptômes sévères, de même que ceux avec un TDR positif et ayant déjà été traités récemment (dans les deux dernières semaines) avec les antipaludiques prescrits par un médecin ou par un agent de santé [5].

2.2. Le paludisme grave

L'OMS a défini en 2000 le paludisme grave comme la présence des formes asexuées de plasmodium Falciparum dans le sang associé à un ou plusieurs critères de gravités dits majeurs [14]. Ces critères cités ci-dessous :

Troubles de la conscience : score de Glasgow modifié inférieur ou égale à 9 chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans et le score de Blantyre inférieur ou égale 2 chez le petit enfant.

Une anémie grave se traduisant par un taux d'hématocrite <15% (un taux d'hémoglobine <5 g/dl) en dehors de toute autre cause d'anémie.

Une insuffisance rénale avec une excrétion urinaire $< 2 \text{ ml/kg/24 heures}$ et une créatinine sérique $> 265 \text{ micro mol/l}$ soit 3 mg/100 ml .

Un œdème pulmonaire ou syndrome de détresse respiratoire.

Une hypoglycémie avec une glycémie $< 2,2 \text{ mmol/l}$ soit $0,4 \text{ g/l}$.

Un collapsus circulatoire qui se manifeste par une tension artérielle systolique $< 50 \text{ mmHg}$ chez l'enfant de 1 à 5 ans ou $< 70 \text{ mmHg}$ chez l'enfant de plus de 5 ans associée à une peau froide et moite ou une différence de température centrale et périphérique supérieure à 10°C .

Des hémorragies spontanées diffuses ou C.I.V.D.

Des convulsions spontanées répétées plus de deux fois par 24 heures malgré des mesures de refroidissement.

Une acidémie : Avec un pH artériel $< 7,25$ et l'acidose avec un taux plasmatique de bicarbonate $< 15 \text{ mmol/l}$.

Une hémoglobinurie macroscopique.

Une prostration, c'est-à-dire une faiblesse généralisée, de sorte que le patient est incapable de s'asseoir, de se tenir debout ou de marcher sans assistance.

Un hyper parasitisme avec une densité parasitaire supérieure à 10% (500000 trophozoites/microlitre de sang).

Un ictère clinique ou une élévation de la bilirubine totale supérieure à 50 micromol/l .

2.3. L'anémie au cours de l'infection à Plasmodium falciparum

L'anémie au cours du paludisme est en règle normocytaire, normochrome et arégénérative au moins durant les premiers jours de l'accès palustre [15]. Lorsque la prévalence des thalassémies (alpha ou beta) et/ou de la carence martiale est élevée dans une population, cette anémie peut être microcytaire et hypochrome. Lors d'un accès palustre 3 populations globulaires vont rapidement cohabiter : les globules rouges parasités (GR parasité), les globules non parasités (GR non infecté) et les globules rouges épépinés ou « pittés » (GR pité). Le pitting a lieu lors du passage au travers des fentes interendothéliales de la circulation lente splénique [16]. Chaque population globulaire aura un destin particulier participant de la perte globulaire totale et de l'anémie. Le deuxième élément qui entre en jeu est la chronologie de cette perte, différente selon les types globulaires. D'autres facteurs peuvent intervenir à des degrés divers. Une réponse dysimmunitaire associée (anémie hémolytique auto immune), la présence d'un traitement anti palustre ou d'autres cofacteurs médicamenteux (stress oxydatif, anémie hémolytique immunologique liée aux médicaments) peuvent participer de la destruction globulaire, et impactent directement sur le cours de l'infection et la destruction globulaire globale. Enfin l'état d'hydratation initial lors de la prise en charge du malade

(déshydratation et hémococoncentration) pourra modifier l'hématocrite et le taux d'hémoglobine. Il s'agit d'une fausse augmentation initiale suivie d'une fausse baisse de l'hémoglobine lors du retour à un état d'hydratation normal.

L'anémie, fortement prévalente chez l'enfant en zone d'endémie est un facteur de gravité au cours du paludisme lorsque l'hémoglobine chute en dessous de 5 ou 7 g/dl selon les définitions. L'anémie touche 97% des sujets infectés à un moment ou à un autre de l'évolution de l'accès dans les semaines qui suivent et 56% des patients sont toujours anémiques à 1 mois [17]. C'est l'une des manifestations clinico-biologiques les plus fréquentes de l'infection palustre. Quels qu'en soient les mécanismes, la répétition des accès palustres [18, 19] et la sommation de la perte globulaire et d'hémoglobine concourent à l'anémie sévère (« *Severe Malaria Anemia* »-SMA) [20]. La physiopathologie de cette anémie repose sur : la perte globulaire en rapport avec l'infection palustre (hémolyse intra et extra vasculaire, corpusculaire et extra-corpusculaire) mais aussi pour certains patients, sur l'anémie chronique sous-jacente liée à la répétition des accès palustres, au terrain, aux coïnfections, à l'activation splénique non spécifique [21,22]et à l'insuffisance de production médullaire/dysérythropoïèse (défaut de régénération et réticulocytopenie [23]) au cours de l'infection palustre [24]. Des étiologies comme la coinfection par le VIH, des bactériémies récurrentes et fréquentes dans ce contexte (salmonelloses), l'ankylostomose (perte sanguine et carence martiale), des carences alimentaires associées (fer, vitamine B12, vitamine A), et la présence d'un déficit en G6PD (mais pas la drépanocytose) s'associent à des degrés divers et participent de l'anémie [24, 25]. L'accès palustre ajoute une cause d'anémie sur un terrain potentiellement déjà anémique par ailleurs.

La perte globulaire est liée en partie à la parasitémie (comme marqueur inexact de biomasse parasitaire) mais bien plus encore à la biomasse séquestrée et à la rupture des schizontes. Sur une série historique d'infection induite et contrôlée par l'administration régulière de totaquine, la perte hebdomadaire d'hémoglobine (et d'érythrocytes) étaient corrélée à la parasitémie moyenne journalière sur les 3 premières semaines d'infection [26]. Une parasitémie moyenne journalière de 0,2% s'accompagnait de la perte d'environ 1 g/dl d'hémoglobine par semaine d'évolution. Cependant, la parasitémie est un mauvais marqueur de l'impaludation globulaire totale et de sa dynamique. Compte tenu du fait qu'à un instant donné 25% de la biomasse est séquestrée [27] et que la parasitémie dépend du moment de sa réalisation (au regard de la synchronisation et de l'âge des populations parasites) il est estimé que la perte de globules rouges parasités ne rend compte que de 10 à 20% de la perte globulaire totale au cours de l'accès [28, 19]. Les mécanismes de cette perte pourraient être :

la rupture des schizontes arrivés à maturité à leur site de séquestration (hémolyse intravasculaire) et/ou la clairance splénique (hémolyse tissulaire ou extra vasculaire) des globules rouges infectés. Cette clairance splénique est de deux types : la rétention mécanique des formes annulaires et des formes plus matures (diminution de déformabilité) [29, 30] et la rétention par interaction ligand-récepteur entre globules rouges exprimant à leur surface des protéines d'origines parasitaires d'une part et le système monocyte macrophage d'autre part [31, 32, 21, 33]. La séquestration tissulaire extra splénique (cerveau, rein, foie) des formes matures leur permet d'échapper au filtre splénique. Par contre certaines sous populations de formes jeunes (formes annulaires), bien que leur déformabilité soit très peu diminuée, sont probablement retenues en partie par le filtre splénique [29]. La rétention et l'hémolyse extravasculaire de ces formes jeunes entraînent indirectement une régulation de charge parasitaire, d'origine innée et splénique [34]. Cette diminution de déformabilité semble secondaire à la diminution du rapport surface/volume avec une sphérisation progressive de l'érythrocyte infecté [35]. Celle-ci est possiblement en rapport avec l'intégration dans la paroi (cytosquelette) globulaire de protéines parasitaires qui modifient les qualités rhéologiques du globule rouge infecté et ce dès le plus jeune âge parasitaire (protéine RESA) [36, 37, 38]. Une autre situation est à envisager. Il s'agit de l'effet du traitement sur les globules rouges parasités et séquestrés. Il a été montré qu'après séquestration il n'y avait pas de recirculation de ces formes âgées. La mort parasitaire sous l'effet du traitement de formes séquestrées aboutit à la destruction du globule rouge hôte au même titre que la rupture des schizontes non traités [39]. La disparition rapide des GR parasité traités du sang périphérique (aspect pycnotique du noyau parasitaire mort) suggère un processus tissulaire d'élimination phagocytaire, probablement splénique.

L'élimination des globules rouges non parasités dans ce contexte serait responsable de 90% de la perte globulaire totale au cours de l'accès et cela par différents mécanismes [28, 40]. Il a été montré chez 17 patients atteints de paludisme grave, en utilisant des tests aux globules rouges marqués au Cr51, que les GR non infecté ont une durée de vie moyenne réduite par rapport à la durée de vie moyenne de globules rouges témoins de sujet sains. La réduction est de l'ordre de 50% (44,1 jours +/- 21,7 et 89 jours +/- 13,1 respectivement) [22]. Les GR non infecté présentent une diminution de déformabilité qui corrèle avec le degré d'anémie [28] et qui peut être restaurée par transfusion sanguine [41]. A haut niveau de contrainte de cisaillement (30Pa) testé à H0 chez 36 malades, la diminution de l'index d'élongation corrèle avec le nadir d'hémoglobine retenu durant les 7 premiers jours de prise en charge [28]. Les GR non infecté peuvent être « décorés » (au même titre que des précurseurs érythroïdes), par

des protéines émises lors d'invasions parasitaires avortées (RAP-2/RSP-2) et contribuer à la perte globulaire par l'apparition d'anticorps spécifiques, opsonisation et phagocytose dépendante du complément [42, 43] ; ces mécanismes potentiels pouvant entraîner une hémolyse extravasculaire [44, 32, 33]. Une autre étude a évalué la durée de vie de globules rouges transfusés marqués au Cr51 dans les suites d'un accès palustre chez des patients traités par quinine/cycline ou méfloquine. Il a été montré une réduction de la durée de vie de ces globules rouges transfusés. Chez 5 patients contrôles sains la durée moyenne de vie était de 89,6 jours. La transfusion autologue ou hétérologue chez 12 malades atteints de paludisme à *P. falciparum* après traitement (2 frottis négatifs) a révélé une durée de vie raccourcie à 56,8 jours et 64,4 jours respectivement [45]. Le devenir des GR non infecté centrés sur un GR parasité au sein des rosettes lors de la séquestration tissulaire demeure en partie obscur. On peut penser que la lyse de l'GR parasité entraîne une lyse et/ou une invasion des GR non infecté de contiguïté responsable d'une perte globulaire. Un travail récent a montré que la rupture du schizonte libérait la vacuole digestive parasitaire qui avait la particularité d'activer la voie alterne du complément. La C3-C5 convertase activée par l'organelle entraînerait des dépôts de C3b à la surface d'GR non infecté de contiguïté (« *bystander RBC* ») activant leur phagocytose dépendante du complément [46].

Les GR parasités soumis au mécanisme de pitting deviennent des GR pittés. Ils sont donc, dans un premier temps au moins, épargnés de la destruction rapide qui caractérise les GR parasité. On parle d'épargne globulaire immédiate. Le « *pitting* », mécanisme original de clairance parasitaire, laisse le globule rouge hôte fonctionnel à défaut d'être « intact ». Le GR pité peut poursuivre ses fonctions d'oxygénation et de décarboxylation ce qui limite l'impact de l'infection [16]. Son devenir est étroitement lié à l'évolution de l'GR parasité dont il est issu [47].

2.4. Prise en charge du Paludisme

2.4.1 Prise en charge du Paludisme simple ou non compliqué

Un traitement (Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine : CTA notamment Artéméther-Luméfántrine) est alors proposé aux parents (personne responsable) des enfants qui présentent un paludisme simple et qui ne sont pas déjà sous traitement [5].

2.4.2. Prise en charge du Paludisme grave [48]

Le traitement du paludisme pose encore de nos jours des problèmes. Plusieurs classes de produits ont successivement vu le jour, avec chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Cependant, la gamme des médicaments reste étroite car la découverte de nouveaux

antipaludiques semble laborieuse. Chez un enfant atteint de paludisme grave, les antipaludiques doivent être administrés par voie parentérale. Les médicaments disponibles au Mali.

La quinine

Alcaloïde naturel, dérivé du quinquina, la quinine est la plus ancienne et la plus utilisée des amino-alcools. Ses propriétés pharmacologiques et en particulier la possibilité de l'administration par voie intraveineuse en font un médicament de choix lors du traitement de paludisme grave, d'autant plus qu'il existe peu de résistance à ce produit (elles sont surtout présentes en Asie). Aux doses thérapeutiques (25 mg par kg poids par 24h de quinine base), les effets secondaires sont limités (troubles auditifs avec bourdonnement d'oreille, vertiges...), mais des surdosages entraînent rapidement des troubles cardiaques graves. La voie intramusculaire (IM) doit être évitée au mieux, compte tenu des risques de nécrose locale et de paralysie sciatique qui lui sont rattachés. Les essais concluants de l'administration en intra rectal de ce produit constituent une alternative intéressante

3. L'Artésunate (AS) et le paludisme grave

3.1 Pharmacocinétique de l'AS

L'AS est essentiellement administré par voie orale et intraveineuse mais les voies intramusculaire et intra-rectale peuvent également être utilisées. L'AS est transformé (hydrolyse) en dihydro-artémisinine (DHA), métabolite actif contribuant à l'activité antipaludique, principalement par une estérase mais également via le cytochrome P450 2A6 [49]. La DHA est métabolisée par glucuroconjugaison via les UDP-glucuronosyltransférases (UGTs) 1A9 et 2B7 puis excrétée par voie biliaire. La demi-vie d'élimination de l'AS est en moyenne de 15 à 45 minutes selon les études et celle de la DHA de 30 à 100 minutes [50, 51, 52]. La biodisponibilité de la DHA après administration orale d'AS est supérieure à 80 % chez des adultes sains ou impaludés [52]. Après administration intraveineuse rapide d'AS, le pic de DHA survient en 25 minutes en moyenne. Après administration orale, les concentrations plasmatiques d'AS sont détectables environ 15 minutes après la prise et le pic est observé dans la première heure suivant la prise, témoignant d'une absorption rapide. Le pic de DHA est observé dans les deux heures suivant la prise d'AS. L'aire sous la courbe de la DHA, traduisant l'exposition systémique, est largement supérieure à celle de l'AS mais le pic est souvent inférieur. L'exposition systémique à l'AS et à la DHA est proportionnelle à la dose d'AS administrée (pharmacocinétique linéaire). L'AS et la DHA ne sont pas très fortement liés aux protéines plasmatiques (environ 80 %). Leur volume de distribution après administration intraveineuse est faible (< 1 l/kg).

3.2. La pharmacodynamique de l'AS

Utilisée par les européens depuis 1630 la quinine était encore très récemment le traitement de référence du paludisme grave en France [53]. Elle est administrée par voie intraveineuse afin d'éviter les complications liées à une utilisation intramusculaire (douleur, abcès et lésions du nerf sciatique). Le neuropaludisme, complication la plus grave de l'infection à *P. falciparum*, est associée en zone endémique à une mortalité de 15-20%, s'élevant à 30% en cas de défaillance multi viscérale. Ces complications sont fortement corrélées à la présence d'une charge parasitaire corporelle totale élevée [54]. En France, en dépit d'une qualité de recours sanitaire élevée, la mortalité reste d'environ 10% [55]. L'état de choc, l'acidose métabolique, le coma et une coagulopathie sont associés à une surmortalité [56, 57]. Par ailleurs la quinine est pro-arythmique et peut s'accompagner d'hypoglycémie réfractaire dans 6 à 8% des cas chez l'adulte atteint de paludisme grave [58, 59]. La vitesse de clairance parasitaire - facteur pronostic important - est assez lente sous quinine, de l'ordre de 10 à 1000 par cycle (48 heures) [60]. Au cours des années 70, le professeur Tu Youyou a isolé de la plante *Artemisia annua*, une gamme d'alcaloïdes nommés quinghaosu (principe actif du quinghao), aux propriétés antipaludiques [61, 62]. En Chine, le « quinghao » est connu pour ses vertus antipyrétiques depuis plus de 1500 ans. Les dérivés de l'artémisinine ont pour structure chimique commune une sesquiterpène lactone avec un pont endopéroxyde. Par interaction avec le fer organique Fe²⁺, ce pont est clivé et libère des radicaux libres aux propriétés toxiques directes sur le parasite en développement et sur sa vacuole nutritive (inhibition des pompes calcium ATPase parasitaires) [63, 64]. Contrairement à la plupart des antipaludiques conventionnels (quinine, méfloquine, pyriméthamine), les dérivés de l'artémisinine (dihydroartémisinine [DHA] ou arténimol, artémether, artéether, artésunate [acide artésunique], artélinat, artémotil) ont une action sur presque tous les parasites intra-érythrocytaires, des stades asexués précoces (stade annulaire) aux stades tardifs (vieux trophozoïtes et schizontes responsables de la cytoadhérence) et aux formes sexuées (gamétocytes) immatures. Cette classe réduit la parasitémie d'un facteur 10 000 à chaque cycle parasitaire [65]. L'activité sur les stades annulaires circulants empêche ainsi leur développement (parasiticide rapide et puissante) et inhibe en quelques heures les phénomènes de séquestration (*rosetting* et cytoadhésion). Dans une étude menée chez 17 patients atteints de formes graves et 46 patients atteints de formes non compliquées *in vitro* et *in vivo*, l'AS a réduit de plus de 50 % la cytoadhérence et le *rosetting* après 2 heures d'utilisation. Dans les mêmes conditions, la quinine n'a eu aucune action sur la cytoadhérence alors que le *rosetting* était réduit de 50 % après 4 heures d'incubation [66]. L'effet

thérapeutique semble être le fait d'un effet « pic » (Cmax) plutôt que lié à l'aire sous courbe (AUC) ; l'effet antiparasitaire dépend de la dose [50].

3.3. Le « pitting » et le paludisme sous AS : une spécificité

La clairance parasitaire est beaucoup plus rapide sous dérivés de l'artémisinine que sous quinine [16, 67]. Le pitting explique cette rapidité (cf. supra). Le globule ainsi « nettoyé » est remis en circulation générale sans hémolyse immédiate. Le traitement par les dérivés de l'artémisinine induit donc une inhibition rapide de la cytoadhérence, accompagnée d'une baisse de la parasitémie, sans destruction (au moins à court terme) des globules rouges [47]. Le pitting est observé en l'absence de traitement mais à un taux généralement faible (<5%). Il existe aussi sous quinine mais à des taux significativement moindres que sous artésunate. Un travail préliminaire de l'unité mené sur les premiers patients traités par AS en France a montré que, à mesure que la clairance parasitaire se produit, les globules rouges parasités sont remplacés par des globules rouges « déparasités » ou « pittés ».

3.4. AS et Hémolyse différée :

L'artésunate intraveineux est généralement bien toléré [68] mais depuis la disponibilité du médicament en Europe, un travail récent a révélé l'apparition retardée d'épisode d'anémie hémolytique parfois très profonde survenant entre le 14^{ème} et le 30^{ème} jour après le début du traitement [69]. Sa physiopathologie semble d'emblée complexe. Ces épisodes surviennent dans environ 10 à 15% des cas chez des voyageurs traités par AS [7, 70,69-71]. Cette hémolyse est différée ; elle survient 2 à 3 semaines après le début du traitement alors que la clairance parasitaire est depuis longtemps achevée. Elle s'accompagne d'une anémie requérant une transfusion sanguine dans 40% des cas. Les caractéristiques temporelles et qualitatives de cette anémie ont amené à la désigner sous le terme d'Hémolyse Post-Artesunate Différée : Post-Artesunate delayed hemolysis (PADH) [7].

4. Définition de la PADH

Elle se définit comme « *Post Artesunate Delayed onset Hemolysis* » [7]. La PADH se résout en 3 à 6 semaines après la première dose d'AS intra veineux [69]. Le mécanisme prédominant de destruction semble hémolytique avec un taux de LDH sérique élevé et un taux d'haptoglobine effondré. Il est à noter que l'expérience de l'AS hors zone d'endémie a confirmé son efficacité antipaludique et qu'aucun patient n'est décédé de cet effet secondaire.

5. EPIDEMIOLOGIE DE LA PADH

Malgré les progrès récents dans la réduction de la morbidité et de la mortalité liées au paludisme, le fardeau de la maladie reste inacceptablement élevé avec environ 207 millions de cas cliniques de paludisme chaque année et plus de 600 000 décès liés au paludisme [72]. Le

paludisme grave reste donc une condition clinique grave avec une mortalité considérable, même dans les régions à revenu élevé [73].

La classe des antipaludiques artémisinine suite à la propagation de la résistance aux médicaments Plasmodium falciparum isolats utilisés précédemment médicaments de première intention [74]. Il a été démontré que les artémisinines présentent une clairance parasitaire rapide inégalée, une excellente tolérabilité et ont été considérées comme exceptionnellement sûres dans le traitement du paludisme grave [75,76]. Cela a été démontré à la fois pour une population de patients asiatiques majoritairement adultes, ainsi que pour les enfants africains [77, 78,79].L'artésunate parentéral est devenu le traitement de choix pour les P. falciparum paludisme sur la base de ces essais cliniques [54,80]. Jusqu'à récemment, la survenue rare de réactions d'hypersensibilité était considérée comme le seul problème de sécurité cliniquement important associé aux artémisinines. Cependant, depuis lors, la publication d'un nombre croissant de cas et de séries de cas de patients présentant une hémolyse tardive après un traitement antipaludique avec des dérivés de l'artémisinine a soulevé d'importantes questions sur la sécurité de cette classe d'antipaludiques[69-71,81-85].

DEFINITIONS

Le «voyageur de retour» était défini comme toute personne originaire d'une région non endémique de paludisme, visitant une région endémique et revenant de là vers sa région d'origine non endémique. Par conséquent, un Nigérian qui a été diagnostiqué et traité au Japon n'a pas été classé comme voyageur de retour car il était originaire d'une région endémique [82]. L'«hémolyse» est la destruction de cellules rouges avec libération ultérieure d'hémoglobine. Les études publiées n'utilisaient pas de définitions uniformes pour l'hémolyse. Dans cette étude, l'hémolyse associée à l'utilisation de dérivés d'artémisinine a donc été définie comme le début de l'hémolyse mis en évidence par une diminution de l'hémoglobine et une augmentation du lactate déshydrogénase (LDH) après l'élimination complète de la parasitémie asexuée du sang périphérique. Deux schémas distincts d'hémolyse après l'utilisation d'un traitement à l'artémisinine ont été décrits et classés. Ceux-ci englobent un début retardé et un schéma persistant d'hémolyse [81,83-85]. «Hémolyse retardée» a été définie comme la survenue d'une diminution de l'hémoglobine associée à un faible taux d'haptoglobine ou à une augmentation de la LDH plus de 7 jours après le début du traitement à l'artémisinine [85]. «Hémolyse persistante» a été définie comme une hémolyse continue commençant au jour 7 ou vers le 7^e jour du traitement à l'artémisinine et persistant au-delà du jour 14. L'étude prospective la plus importante a été menée en Afrique et a enquêté sur 72

enfants gabonais et ghanéens pour la survenue potentielle d'hémolyse associée à l'artémisinine [85]. .

Au total, 11 études publiées et une présentation par affiche rapportant une hémolyse associée à l'artémisinine a été identifiée et incluses dans cette revue [70-85,86-89]. Une étude a été exclue d'une analyse plus approfondie [70] puisque les patients rapportés faisaient partie d'une deuxième publication, qui a été utilisée aux fins de cette revue systématique [71]. Outre les articles scientifiques mentionnés ci-dessus, des rapports des Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta, USA) [90] et par Medicines for Malaria Venture (Genève, Suisse) ont été identifiés et inclus dans cette analyse [8]. Tous les cas publiés ont été signalés dans des régions non endémiques du paludisme, à l'exception d'un article portant sur des patients pédiatriques en Afrique [85]

DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE

.Au total, 37 cas d'hémolyse associés à l'utilisation de dérivés de l'artémisinine dans le traitement du paludisme ont été rapportés à ce jour [70-85, 86,88-89,8]. Trente-trois cas ont été publiés dans des documents de recherche et quatre cas sont mentionnés dans un rapport de réunion (un de Chine, un des États-Unis et deux du Canada) [8].

À ce jour, six cas pédiatriques d'hémolyse associée à l'artémisinine ont été publiés [84,85]. Cinq étaient des Africains traités dans des centres de santé locaux au Gabon et au Ghana [85] et un enfant a reçu un traitement en Europe [84]. Tous les enfants ont été traités avec de l'artésunate intraveineux et ont reçu de l'artéméther-luméfantrine comme traitement de suivi. L'âge médian des patients pédiatriques était de 24 mois (IQR 10–60 mois, intervalle 6–60 mois).

DESCRIPTION DE LA MODALITE DE TRAITEMENT ET DES DERIVES DE L'ARTEMISININE

Les rapports cliniques englobaient l'utilisation de plusieurs dérivés de l'artémisinine et modes d'administration différents. La majorité des patients présentant une hémolyse après l'administration d'un traitement à l'artémisinine ont été traités par artésunate intraveineux. Sur un total de 37 cas, 31 ont développé une hémolyse suite à un traitement par artésunate intraveineux. Deux voyageurs de retour - l'un de Chine et l'autre du Royaume-Uni - ont subi une hémolyse après l'administration d'artéméther intramusculaire [86,8]. L'administration intra-rectale d'artésunate a été associée de manière similaire à l'hémolyse dans deux rapports de cas, et les deux patients ont également été traités par quinine-clindamycine [71]. Enfin, deux patients adultes présentant une hémolyse tardive après l'utilisation d'ACT oraux ont été signalés en Italie [88,89]. L'un de ces patients était séropositif pour le VIH et a été traité par

voie intraveineuse de quinine avant de recevoir de l'artéméther-luméfantrine comme traitement de suivi [89].

DESCRIPTION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES

La majorité des cas cliniques d'hémolyse suite à l'utilisation de dérivés de l'artémisinine impliquait de l'artésunate intraveineux. Fait intéressant, le produit pharmaceutique utilisé dans tous les cas sauf trois a été fabriqué par la société chinoise Guilin Pharma, qui est le principal fournisseur mondial de préparations d'artésunate par voie intraveineuse. Une évaluation du CDC n'a rapporté aucun cas d'hémolyse après l'utilisation de préparations d'artésunate intraveineux produites dans des conditions strictes de bonnes pratiques de fabrication (BPF) par l'activité de développement de matériel médical de l'armée américaine en 2013, y compris une étude portant sur 197 enfants africains atteints de paludisme sévère traités par voie intraveineuse conforme aux BPF artésunate[90,91]. Cependant, Bryan et al par la suite, un cas d'hémolyse associée à l'artémisinine aux États-Unis et deux cas au Canada ont été identifiés, tous deux à la suite de l'utilisation de la formulation pharmaceutique conforme aux BPF [8]. Les deux cas d'hémolyse associés à l'utilisation d'artéméther – luméfantrine par voie orale impliquaient un produit conforme aux BPF de Novartis [88,89]. Des préparations d'artésunate intra-rectal ont été produites par Mepha, Suisse [71] et aucune autre information n'était disponible pour les médicaments intramusculaires artéméther.

La majorité des rapports publiés sont des rapports de cas et des séries de cas et à la suite de cette conception de l'étude, aucune conclusion sur la fréquence potentielle de l'hémolyse n'a pu être tirée de ces rapports. Par conséquent, seul un sous-ensemble d'études comprenant des études de cohorte rétrospectives (n = 4) [73, 81, 69,84] et études prospectives (n = 1) 19 ont été utilisées pour estimer la fréquence de l'hémolyse après un traitement avec des antipaludiques à base d'artémisinine. Des signes d'hémolyse associés au traitement à l'artémisinine étaient évidents chez 24 des 192 patients traités (13%; intervalle de confiance (IC) à 95% 9–18%). Ces patients étaient des enfants africains (n = 5) et les voyageurs de retour (n = 19). Il est important de noter que 11 patients sur 15 ayant des informations sur l'utilisation de produits sanguins ont présenté une hémolyse suffisamment grave pour nécessiter l'utilisation de transfusions sanguines (73%; IC à 95% 48–89%). Par conséquent, 9% (IC à 95% 6–14%) de la population totale de patients atteints de paludisme sévère et traités avec des dérivés de l'artémisinine ont nécessité des transfusions sanguines d'hémolyse tardive.

DESCRIPTION DE LA DOSE TOTALE D'ARTEMISININES DANS LES CAS CLINIQUES D'HEMOLYSE

La dose totale de dérivés de l'artémisinine administrée dans les cas signalés a été examinée pour une association potentielle avec ce problème de sécurité. Pour l'artésunate intraveineux, la dose médiane administrée aux patients (n = 23) était de 9,6 mg / kg de poids corporel (IQR 7,5–12, intervalle 7,5–19,2 mg / kg). Suite aux rapports de cas initiaux de voyageurs de retour souffrant d'hémolyse associée à l'artémisinine, les rapports de plusieurs groupes indépendants dans différents pays endémiques et non endémiques ont corroboré la description de ce phénomène [70-85, 86,89]. Les estimations actuelles issues d'études de cohorte indiquent qu'une hémolyse peut survenir chez environ 13% de tous les patients traités par des dérivés de l'artémisinine pour des P. falciparum paludisme [71, 81, 69,84]. Il est important de noter que l'hémolyse s'est produite dans toutes les populations de patients, y compris les patients adultes et pédiatriques, les voyageurs de retour et les personnes résidant dans les régions d'endémie palustre, et les patients des deux sexes[71,82-85,86-89,8,92]. La réduction absolue de l'hémoglobine due à une hémolyse tardive est d'une grande importance clinique. Une réduction médiane de 6 g / dl est un événement médical important et peut en effet mettre la vie en danger en l'absence de transfusions sanguines facilement disponibles. Il est important de noter que l'apparition de l'hémolyse dans la deuxième à la troisième semaine après le début du traitement la rend plus susceptible de se produire, en cas de rétablissement sans incident, lorsque les patients sont déjà sortis de l'hôpital. Il est intéressant de noter que l'hémolyse d'apparition tardive après un traitement aux artémisinines ne présente pas un schéma ou un calendrier uniforme. Alors que la majorité des patients de cette revue ont présenté un début d'hémolyse retardé après l'arrêt initial de l'hémolyse associée au paludisme [70, 71,69-85] un sous-ensemble de patients a clairement présenté une hémolyse prolongée et continue [83-85]. Il est actuellement difficile de savoir si ces deux présentations cliniques représentent des conditions physiopathologiques distinctes ou si elles constituent des extrêmes d'un spectre de présentations cliniques. Les dernières publications en date ont retrouvés des anémies de type PADH chez des enfants africains traités par artésunate [93].

6. LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PADH

Actuellement, il existe un certain nombre de mécanismes physiopathologiques potentiels pour expliquer le phénomène à l'étude. À ce jour et sur la base des caractéristiques des cas publiés, plusieurs de ces hypothèses proposées peuvent être réfutées comme la principale raison sous-jacente. Premièrement, une hémolyse tardive a été principalement décrite après l'utilisation d'artésunate par voie intraveineuse, mais elle n'est certainement pas limitée à l'utilisation de l'artésunate parentéral, car des rapports de cas ont été publiés pour l'artéméter intramusculaire ainsi que pour l'artéméter-luméfántrine par voie orale lorsqu'il est utilisé

pour le traitement du paludisme grave [86, 88, 89,8]. Il faut donc supposer que l'hémolyse tardive est un phénomène de classe de tous dérivés de l'artémisinine et toutes les voies d'administration. Il est également évident qu'une hémolyse peut survenir suite à l'utilisation de produits pharmaceutiques de plusieurs sociétés mondiales, ce qui minimise la possibilité d'un problème de fabrication comme seule explication de ce résultat. L'augmentation du nombre de réticulocytes pendant l'hémolyse contredit l'hypothèse d'une suppression directe de la moelle osseuse par les médicaments à base d'artémisinine. Un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) a été écarté à plusieurs reprises dans les cas rapportés, mais d'autres hémoglobinopathies et déficiences enzymatiques n'ont pas été étudiées de manière cohérente. Enfin, il est peu probable que l'hémolyse auto-immune serve de mécanisme sous-jacent uniforme puisque les auto-anticorps n'ont été détectés que dans une minorité de cas cliniques. A ce jour, la caractéristique d'hyperparasitémie à l'initiation du traitement reste la constatation la plus constante chez les patients présentant une hémolyse tardive. L'artésunate parentéral étant le traitement de choix pour cette population de patients, cette caractéristique explique la prédominance des rapports de cas d'hémolyse retardée associée à l'artésunate intraveineux. Cette hypothèse est en outre étayée par le fait que le traitement oral par artémether-luméfantrine - un antipaludique utilisé en toute sécurité à très grande échelle dans le paludisme non compliqué peut conduire à une hémolyse lorsqu'il est utilisé chez des patients hyperparasitémiques. L'observation d'une proportion beaucoup plus élevée de soi-disant «érythrocytes pittés» après le traitement de patients par artésunate par rapport à la quinine peut donc fournir une direction intéressante pour une étude plus approfondie de la physiopathologie sous-jacente de l'hémolyse [94,47]. Les érythrocytes pittés ont été décrits comme des érythrocytes précédemment parasités qui ont apparemment été éliminés des parasites intracellulaires par un processus laissant l'érythrocyte intact et en circulation. On émet l'hypothèse que ces érythrocytes pittés circulants peuvent se décomposer après une période de latence après le traitement des patients hyperparasitémiques dans un laps de temps relativement court - potentiellement en raison d'une durée de vie toujours réduite [95]. Bien que cette explication soit intéressante pour diverses raisons, elle est actuellement incapable d'expliquer pourquoi seul un sous-groupe de patients hyperparasitémiques subira finalement une hémolyse. Les caractéristiques supplémentaires, y compris la génétique de l'hôte, le médicament métabolisme et synchronicité de *P. falciparum* les infections peuvent jouer un rôle important dans ce contexte [96,97]. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour améliorer notre compréhension de ce phénomène et pour mieux identifier les patients les plus exposés à ce grave problème de sécurité.

Perte précoce de GR

L'analyse de la littérature permet de proposer un canevas temporel d'évolution du taux d'hémoglobine. Avant traitement une perte est déjà notée. Cette perte précoce concerne probablement les GR parasité et les GR non infecté mais pas les GR pitéés puisqu'ils semblent épargnés au début et qu'en l'absence d'artémisinine leur nombre est probablement faible (pitting naturel faible, < 5%). Par ailleurs il apparait sous traitement que la perte en hémoglobine liée à la rupture des schizontes (GR parasité), compte tenu de la durée du cycle parasitaire et de la durée des traitements, n'excède pas 7 jours au maximum [39] c'est-à-dire que l'ensemble de la perte en hémoglobine liée à la destruction

Perte tardive et profils « persistant » et « différé »

L'évolution de l'hémoglobine au cours des jours suivants sera variable selon les mécanismes de destruction globulaire et permet de définir 3 profils évolutifs :

Le profil « classique » : l'absence de facteurs surajoutés (cf. supra), de carence et une régénération médullaire adaptée faisant suite à la perte précoce (iRB, GR non infecté) et compensant les pertes de la phase tardive (GR non infecté, GR pitéé) qui passeront inaperçues entrainera une récupération progressive du niveau d'hémoglobine nécessitant plusieurs semaines [19]. C'est en fait le profil le plus fréquent d'évolution. Le nadir d'hémoglobine survient au plus tard aux alentours de J7, l'ensemble de la perte globulaire ayant eu lieu auparavant.

Le profil « persistant » : la persistance d'une hémolyse montrera une stabilité du taux d'hémoglobine puis une remontée progressive de son niveau à mesure que la production compensera la perte due à l'hémolyse de l'ensemble des populations à durée de vie raccourcies (GR non infecté, GR pitéé). L'hémolyse dans ce cas est de type extra vasculaire à bas bruit [98, 99, 84]. La perte la plus importante est due à la perte précoce (nadir d'hémoglobine) et a lieu avant J7 mais la perte se poursuit après par la disparition progressive des autres populations globulaires.

Le profil « différé » : durant l'un des deux profils précédent, la survenue d'une hémolyse intravasculaire brutale à un moment ou à un autre de l'évolution de l'accès après traitement (origine médicamenteuse, origine immunologique, rétention mécanique) montrera une baisse brutale de l'hémoglobine avec apparition ou réapparition de marqueurs d'hémolyse en rapport avec cet épisode aigu (effondrement de l'haptoglobine, montée des LDH) [100]. Elle correspond au canevas de la PADH. C'est aussi le profil d'une AHAI tardive. Cette dissociation descriptive permet de rendre compte des différents profils évolutifs de l'hémoglobine au cours de l'accès palustre rencontré en pratique clinique.

7. DIAGNOSTIC DU PADH

Le profil différé et par extension le profil « PADH » est défini par une chute du taux d'hémoglobine $> 10\%$ et/ou l'augmentation du taux de LDH $> 10\%$ survenant à n'importe quel moment entre J8 et la fin du suivi associé à un faible du taux d'haptoglobine[7].

8. LA PRISE EN CHARGE DE LA PADH ET EVOLUTION

La prise en charge de la PADH nécessite généralement des transfusions sanguines pour ceux qui ont un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 5g/ dl ou présentant des signes de décompensations quel que soit le taux d'hémoglobine et l'évolution est généralement favorable [7,8].

METHODOLOGIE



IV. METHODOLOGIE

1. Cadre et lieu d'étude :

Il s'agit d'un protocole de recherche dont l'objectif est d'étudier l'incidence de la PADH chez les enfants d'un mois à 15ans grâce à une prédiction par mesure des globules rouges pîttés pour mieux les prendre en charge et identifier des moyens possibles de sa prévention.

Notre étude s'est déroulée dans le département de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré, situé en plein centre-ville de Bamako (capitale administrative et économique de la république du Mali).

L'hôpital, de par son accessibilité reçoit la majorité des malades venant de la ville ou de l'intérieur du pays.

Le département de pédiatrie comprend :

***Le service de pédiatrie générale :** qui est composé des unités hospitalisation de Pédiatrie I, pédiatrie II, pédiatrie IV, de l'oncologie, de l'unité de récupération et d'éducation nutritionnelle intensive (URENI), de l'unité de prise en charge de la drépanocytose et d'une unité de prise en charge du VIH.

*** Le service de néonatalogie/ Unité kangourou.**

*** Le service des urgences pédiatriques :** comprenant une salle d'accueil-tri, deux salles de consultation et trois salles d'hospitalisation d'une capacité totale de 6 lits et 20 berceaux.

L'effectif du personnel des urgences pédiatriques est composé :

D'un(1) pédiatre maitre-assistant chef de service

De trois(3) pédiatres dont deux(2) praticiens hospitaliers

Des médecins en cours de spécialisation au Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) de pédiatrie

Des étudiants en thèse de doctorat en médecine,

Huit (8) techniciens de santé

Deux (2) techniciens supérieurs de santé

Un (1) Assistant médical

Un (1) Agent de surveillance.

Matériels /Equipements

Les salles d'urgences disposent :

Six (6) lits

vingt (20) berceaux

Deux aspirateurs électriques

Deux saturomètres de pouls

Des ports muraux pour l'oxygénothérapie

Cinq(5) appareils CPAP pour l'oxygénothérapie et la ventilation

Trois chariots de soin

Activités

Elles sont constituées par :

Activités de soins

La consultation externe : elle est payante et la majorité des malades vient d'elle-même en consultation. D'autres sont référées par les centres de santé périphériques, les cliniques médicales du district et de l'intérieur du pays;

L'hospitalisation, est gratuite en salle commune et payante en salle individuelle, aux urgences et à la néonatalogie. La visite quotidienne des malades hospitalisés est effectuée par une équipe composée d'un médecin pédiatre, les médecins en cours de spécialisation et des étudiants en stage.

Les gardes : elles sont assurées par le personnel paramédical, les étudiants en stage, les médecins en cours de spécialisation, supervisées par un médecin pédiatre.

Un staff est tenu tous les matins en vue d'apprécier les prestations de la garde.

Certaines activités de soins sont gratuites dans les unités de CVD si les malades répondent à leurs critères d'inclusions, les autres sont payantes au laboratoire.

Activités de formations

La formation théorique et pratique des médecins en spécialisation, des étudiants en médecine et des élèves des écoles socio-sanitaires à la prise en charge des malades.

Dans le cadre de la formation continue, un staff pour exposer les cas cliniques est tenu une fois par semaine (les jeudis).

Activités de recherche.

Le centre pour le développement des vaccins(CVD) Mali a pour objectifs d'assurer la recherche et le contrôle des maladies infectieuses évitables par la vaccination, étudier l'épidémiologie de ces maladies, développer des stratégies contre elles en introduisant de nouveaux vaccins.

2. Période d'étude

Notre étude s'est déroulée du 1er juillet au 31 décembre 2019 soit une durée de 6 mois, correspondant à la période de haute transmission du paludisme au Mali.

3. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et longitudinale.

4. Population d'étude

Elle a concerné les enfants âgés d'1 mois à 15 ans hospitalisés dans le département de pédiatrie du CHU Gabriel Touré entre le 1^{er} juillet et le 31 décembre 2019 pour paludisme grave.

5. Echantillonnage

Il a été exhaustif incluant tous les enfants répondant aux critères d'inclusion.

5.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude, les enfants d'1 mois à 15 ans hospitalisés pour paludisme grave avec une confirmation du diagnostic par TDR et par GE positifs, la présence du Plasmodium falciparum quelle que soit la charge parasitaire et traité par Artesunate.

5.2 Critères de non inclusion : n'ont pas été inclus

Ceux qui avaient la goutte épaisse négative.

Le refus des parents à l'inclusion.

Les enfants qui souffraient d'une anémie chronique.

6. Déroulement de l'étude :

Nous avons recruté tous les enfants d' 1 à 180 mois hospitalisés au département de pédiatrie pour paludisme grave. Dès réception aux urgences pédiatriques, un test de diagnostic rapide du paludisme était fait systématiquement. Un consentement éclairé écrit était obtenu des parents des sujets TDR positifs. Pour chaque sujet inclus dans l'étude, une fiche de formulaire de rapport de cas était ouverte pour la collecte des données sociodémographiques, Cliniques, biologiques et thérapeutiques. Un prélèvement sanguin veineux était alors obtenu des sujets pour la réalisation du bilan biologique (la Numération Formule Sanguine, l'Urée, la Glycémie, la Créatininémie, les Transaminases, la Protéine C réactive et le Groupage rhésus, et la goutte épaisse (GE)). Les sujets présentant une GE positive faisaient l'objet d'un suivi clinique et biologique jusqu'au 28^{ème} jour. Les analyses biologiques étaient réalisées au Laboratoire d'immunogénétique du MRTC/USTTB.

Le suivi était organisé pendant l'hospitalisation et après sortie à J3, J7, J14, J21, J28 et avait pour but de collecter des données cliniques, et biologiques.

7. Définition opérationnelle d'anémie et anémie différée

- L'anémie a été définie comme un bas niveau d'hémoglobine par unité de volume de sang inférieur aux valeurs physiologiques de référence qui varient en fonction de l'âge, du sexe.

Taux d'hémoglobine pour diagnostiquer l'anémie (g/l) selon l'OMS en 2017

POPULATION	Pas d'anémie	Anémie Légère	Anémie Modérée	Anémie sévère
Enfants de 6à 59 mois	110 ou plus	100-109	70-99	inférieur à 70
Enfants de 5à 11 ans	115 ou plus	110-114	80-109	inférieur à 80
Enfants de 12à 14 ans	120 ou plus	110-119	80-109	inférieur à 80

Dans notre contexte, nous avons considéré :

-Anémie sévère : Taux d'hémoglobine \leq à 5g/dl

- Anémie modérée : Taux d'hémoglobine [6-9] g/dl

- Anémie différée a été définie comme la survenue d'une chute du taux d'hémoglobine entre J8 et la fin du suivi

8. Taille de l'échantillon

$N : \xi^* \xi(PQ) / i^* i$

$\xi^* \xi = (1,96)^2 \cdot P \cdot Q = 1$ avec $P =$ fréquence d'anémie hémolytique dans une thèse similaire traitée en 2013 soit $P = 7\%$ OU 0,07 et $Q = 1 - P$ $i^* i = (0,05)^2$

$N = 94$ échantillons

9. Aspects éthiques :

Cette étude a été soumise à la revue et à l'approbation du comité d'éthique (CE) de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) du Mali. Les patients ont bénéficié avant inclusion d'une information orale éclairée et précise sur les objectifs de l'étude, les résultats attendus, les modalités pratiques (formulaire de consentement éclairé, prélèvements), la gestion de la confidentialité des données, leur droit au refus de participer à l'étude et d'en sortir à tout moment. L'inclusion des sujets dans l'étude a été soumise à leur accord. Un formulaire d'assentiment a été requis pour les enfants de 10 ans ou plus, ainsi que le consentement de leur parent ou représentant légal. La confidentialité des participants a été assurée en attribuant à chacun d'eux un numéro d'identification unique et aucune information permettant l'identification du participant n'a été incluse dans la base de données de l'étude. Des précautions ont été prises pour que les documents de l'étude soient gardés en toute confidentialité par le chercheur.

10. Plan d'analyse

Les données ont été enregistrées dans un registre de consultation. Elles ont ensuite été saisies, analysées et traitées avec les logiciels SPSS 20.0. Les données ont été présentées sous forme

de tableaux (réalisés sur MS Word 2016) et le test de Student et Fisher pour la comparaison des textes. Le seuil de signification α était fixé à 5%.

RESULTATS



V. RESULTATS

Dans notre étude, 100 patients ont été inclus et traités par artésunate dont 10 ont correctement fait leur suivi et 3 parmi eux ont présenté une anémie soit 2cas différés (20%).

Donnée Socio démographique

Tableau I : Répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe.

Sexe	Masculin	Féminin	Total
Tranche d'âge	n(%)	n(%)	n(%)
1-11mois	2 (%)	2 (%)	4(10%)
1-5ans	26 (%)	20 (%)	46(20%)
6-10ans	20 (%)	16 (%)	36(60%)
11-15ans	7 (%)	7 (%)	14(10%)
Total	55(55%)	45(45%)	100(100%)

La tranche d'âge de 1-5ans était la plus représentée (46%), l'âge médian était 2,6 ans soit 30 mois et le sexe ratio 1,2 en faveur du genre masculin.

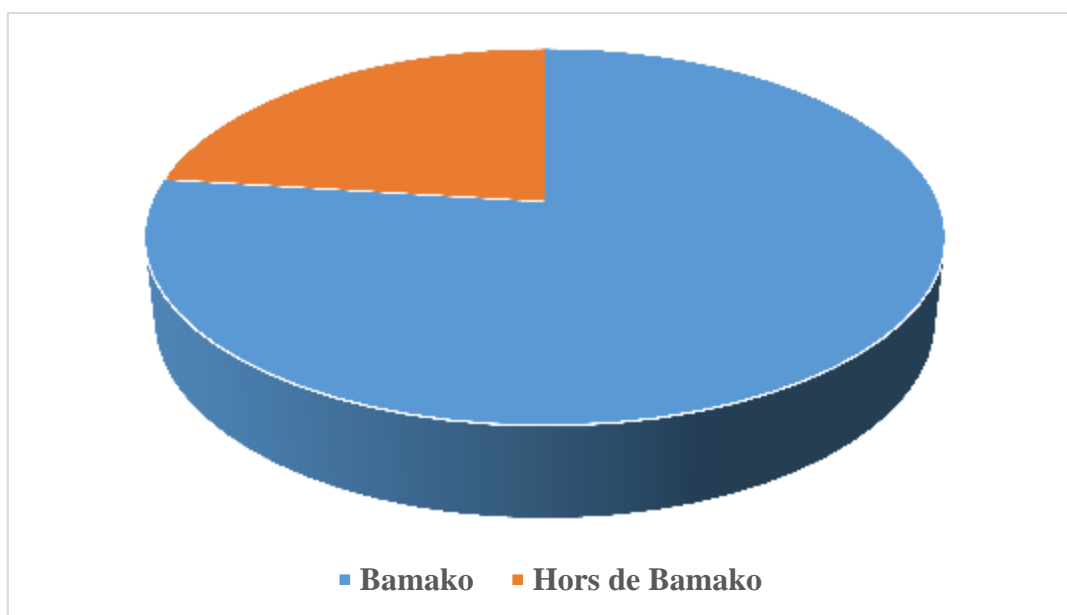


Figure 2 : Répartition des patients selon leur résidence

La majorité des patients résidaient à Bamako (77%.)

Aspects cliniques

Tableau II : Répartition des patients selon les motifs de consultation

Motifs de consultation	Effectif	Pourcentage
Fièvre	63	63
Vomissement	40	40
Convulsions	23	23
Pâleur	25	25
Diarrhée	15	15
Détresse respiratoire	10	10
Prostration	7	7

Le motif de consultation le plus fréquent était la fièvre (63%).

Tableau III : Répartition des patients selon les signes cliniques

Signes cliniques	Effectif(n)	Pourcentage(%)
Prostration +Pâleur	37	37
Convulsions répétées +Coma	32	32
Anémie sévère décompensée	29	29
Ictère +Déshydratation sévère	2	2

La prostration associée à la pâleur était les signes cliniques majoritaires (37%).

Tableau IV: Répartition des patients selon les formes cliniques

Formes cliniques	Effectif (n)	Pourcentage(%)
Paludisme grave forme Neurologique	63	63
Paludisme grave forme anémique	17	17
Paludisme grave forme mixte	20	20
Total	100	100

La forme neurologique était la principale forme clinique soit (63%).

Tableau V : Répartition des patients selon les tranches d'âge et les taux moyens d'hémoglobine (g/dl) à l'entrée.

Taux d'hémoglobine (g/dl)	Moyenne±Ecart Type	Minimal	Maximal	Total	p
Tranche d'âge					
1-11 mois	7,93± 2,622	5	11	4	
1-5 ans	7,10± 3,050	2	12	46	
6-10 ans	6,70 ± 2,536	2	12	36	
11-15 ans	7,50 ± 2,794	3	12	14	

Nous n'avons pas observé une différence statistiquement significative entre les tranches d'âge et les taux moyens d'hémoglobine avec **P=0,333**.

Tableau VI : Répartition des patients selon la parasitemie à l'entrée et les tranches d'âge

Parasitémie/µl	Parasitemie Moyenne± Ecart-type	Minimal	Maximal	Total	p
Tranche d'âge					
1-11 mois	57568,50 ±106854,7	3750	217850	4	
1-5 ans	80260,04±227214,6	100	1464000	46	
6-10 ans	168038,39±868180,3	1000	5223621	36	
11-15 ans	38120,71±52432,9	500	177321	14	

Nous n'avons pas observé une différence statistiquement significative entre la parasitemie et les tranches d'âge **P=0,390**

Tableau VII : Répartition des patients selon le groupe sanguin et le taux moyen d'hémoglobine (g /dl)

Taux d'hémoglobine (g/dl) Groupes sanguins	Moyenne± type	Ecart-	Minimal	Maximal	Total
A	7,26± 2,479		4	12	35%
B	6,88 ± 3,048		2	11	38%
O	6,98 ±2,891		3	12	17%
AB	7, 03 ± 3,111		3	12	10%

Le groupe sanguin B était le plus représenté 38% mais une moyenne élevée du taux d'hémoglobine était observée dans le groupe sanguin A soit 7,26±2,479 avec un minimal à 4 et un maximal à 12.

Tableau VIII : Répartition des patients selon le groupe sanguin et la parasitémie à l'entrée

Parasitémie/µl Groupes sanguins	Moyenne± Ecart-type		Minimal	Maximal	Total
A	88470,60± 259696,252		500	14640 00	35%
B	160572,32 ± 844271,909	±	100	522363 1	38%
O	66813,06±81072, 584		1650	287500	17%
AB	17126, 42530,507	70±	817	138000	10%

Le groupe sanguin B était le plus représenté 38% avec une moyenne de la parasitémie élevée était observée dans le même groupe sanguin soit 160572,32 ±844271,909 dont le minimal était 100 et le maximal 5223631.

Traitement

Tableau IX : Répartition des patients selon le traitement adjuvant

Nom de la molécule	Effectif N=100	Pourcentage (%)
Paracétamol	100	100
Diazépam	70	70
Furosémide	01	01
Culot globulaire	29	29

-Tous les patients ont reçu du paracétamol injectable

-Une proportion de (70%) a reçu des anticonvulsivants.

- Seul un patient a reçu du furosémide.

- Une proportion de (29%) a bénéficié de la transfusion du culot globulaire.

Evolution

Tableau X : Répartition des patients selon leur devenir et la tranche d'âge.

Devenir	vivant	Décédé	total
Tranche d'âge			
1-11mois	(75%)	(25%)	4
1-5ans	(73,91%)	(26,09%)	46
6-10ans	(83,33%)	(16,67%)	36
11-15ans	(71,40%)	(28,60%)	14
Total	77(77%)	23(23%)	100

Dans notre étude, nous avons observé une létalité totale de 23%.

Parmi les vivants, seul un a été transféré au CHU du Point-G pour hémodialyse.

Suivi

Tableau XI: Tableau de suivi

Jour de visite	Effectif	Pourcentage%
J0	100	100
J3	32	32
J7	25	25
J14	24	24
J21	21	21
J28	22	22

La majorité des patients sont venus au rendez-vous de J3 (32%).

Tableau XII : Répartition des patients selon le groupe sanguin et le type d'anémie à l'entrée

Type d'anémie	Anémie sévère	Anémie modéré	P
Groupes sanguins	n (%)	n (%)	
A	07(35%)	18 (32,1%)	
B	04 (20%)	14 (25%)	
AB	03 (15%)	13(23,2%)	
O	06(30%)	11(19,7%)	
Total	20(100%)	56 (100%)	

Au total 20 cas d'anémie sévère et 56 cas d'anémie modérée ont été recensés. Nous avons observé une fréquence d'anémie plus élevée quel que soit le stade (anémie modérée ou sévère) au niveau du groupes sanguins A avec respectivement 32,1% et 35%.

Tableau XIII: Répartition des patients selon la tranche d'âge et le type d'anémie à l'entrée

Type d'anémie Tranche d'âge	Anémie sévère n (%)	Anémie modéré n (%)
1-11mois	01(5%)	02(3,6%)
1-5ans	12(60%)	28(50%)
6-10 ans	5(25%)	20(35,8%)
11-15ans	02(10%)	06(10,8%)
Total	20(100%)	56(100%)

Au total 20 cas d'anémie sévère et 56 cas d'anémie modérée ont été recensés. Les 1-5 ans constituaient la tranche d'âge la plus concernée avec 12 cas d'anémie sévère soit (60%) et 28 cas d'anémie modérée soit (50%).

Tableau XIV : Répartition des patients selon le sexe et le type d'anémie à l'entrée

Type d'anémie Sexe	Anémie sévère n (%)	Anémie modéré n (%)
Masculin	12(60%)	30(53,6%)
Féminin	08(40%)	26(46,4%)
Total	20(100%)	56(100%)

Au total 20 cas d'anémie sévère et 56 cas d'anémie modérée ont été recensés. Le sexe masculin était le plus représenté avec 12 cas d'anémie sévère soit (60%) et 30 cas d'anémie modérée soit (53,6%).

Tableau XV: Répartition des patients ayant présentés une anémie différée selon le sexe au cours du suivi.

Type d'anémie Sexe	Modérée	Total
Masculin	1(50%)	1(50%)
Féminin	1(50%)	1(50%)
Total	2(100%)	2(100%)

NB : L'anémie différée (sévere) n'existait pas chez nos patients.

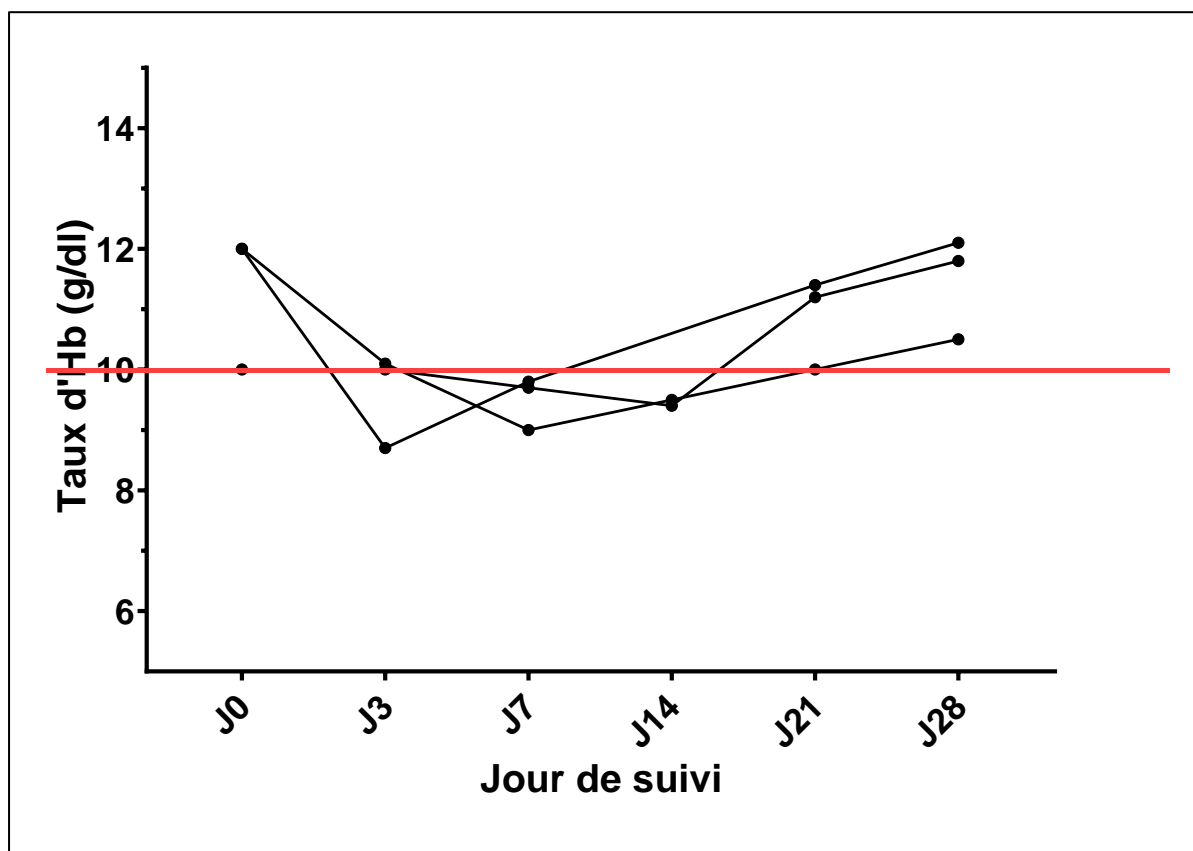


Figure 3: Evolution du taux d'hémoglobine chez les sujets ne présentant pas d'anémie à l'entrée

Nous avons observé chez 3 de nos patients, des taux Hb ≥ 10 g/dl à l'entrée. Parmi eux, deux ont présenté une diminution de leur taux d'hémoglobine à J3 et pour le dernier, son taux Hb est resté constant. Nous avons aussi observé à J7, une diminution des taux d'Hb de deux patients puis entre J7 et J14, le taux d'Hb de l'un d'entre eux a persisté dans la diminution tandis que pour l'autre, il tendait à se normaliser. Après J14, tous les taux d'Hb ont augmenté vers la normalisation et sont restés croissants durant le reste du suivi.

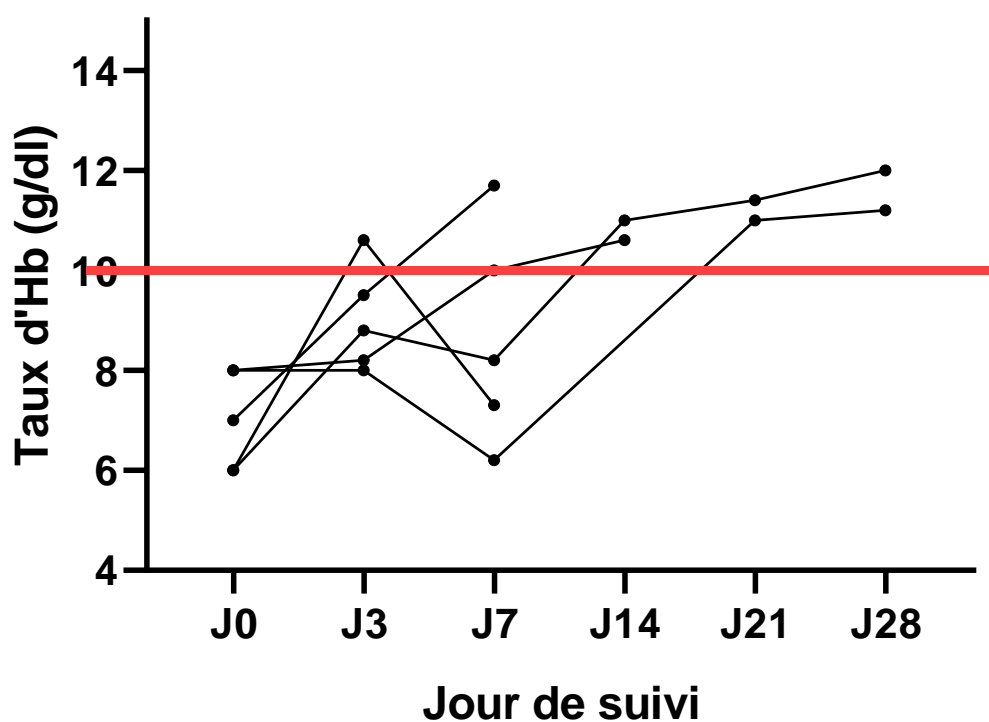


Figure 4: Evolution du taux d'hémoglobine chez les sujets présentant une anémie modérée à l'entrée

Nous avons observés chez cinq de nos patients des taux 6-9g/dl. Trois patients ont présenté une augmentation de leur taux d'hémoglobine à J3 tandis que pour les deux restants, leur taux est resté constant. De J3 à J7, trois ont présenté une diminution de leur taux d'hémoglobine et après J7, les trois patients qui ont continué le suivi, ont vu leur taux d'hémoglobine augmenté vers la normalisation puis resté croissants pour deux patients durant le reste du suivi.

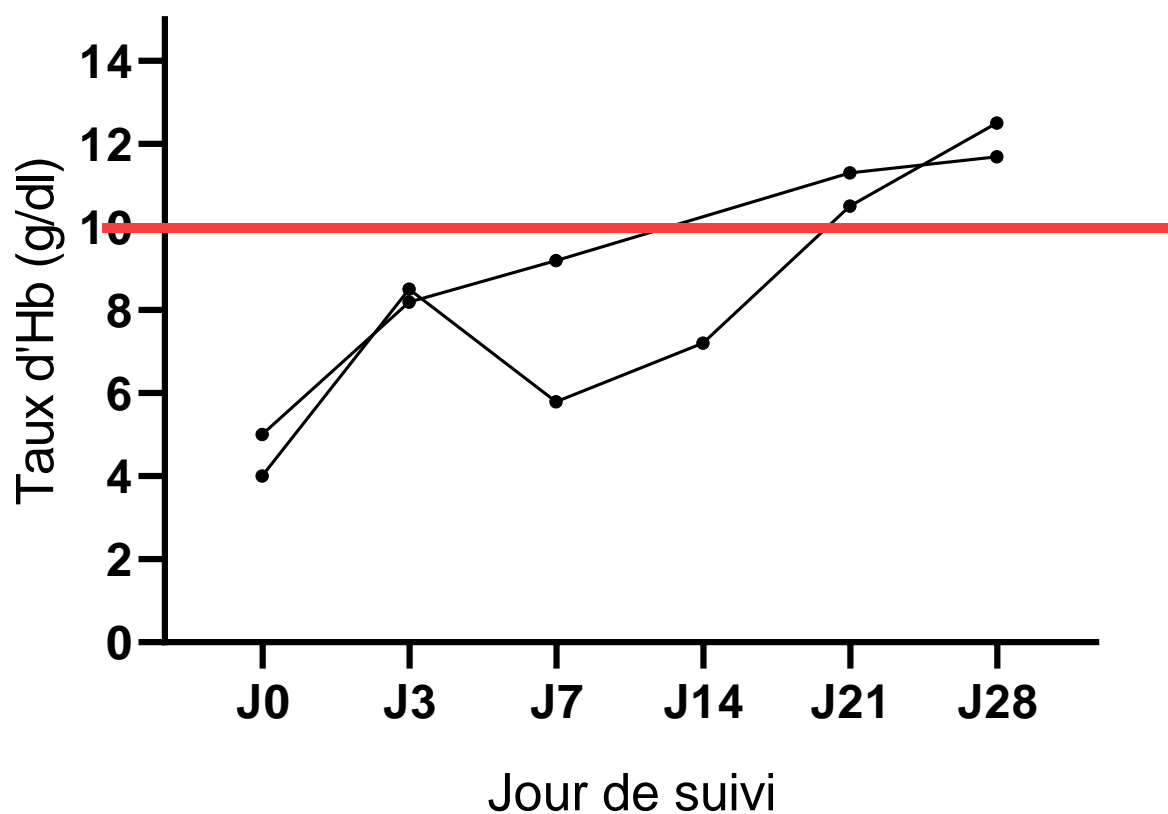


Figure 5: Evolution du taux d'hémoglobine chez les sujets présentant une anémie sévère à l'entrée

Les deux patients avaient un taux ≤ 5 g/dl à l'entrée, ont vu tous une augmentation de leur taux d'Hb à J3 dont l'un d'eux a vu son taux d'Hb resté augmenté vers la normalisation puis resté croissant durant le reste du suivi. Tandis que l'autre a vu son taux chuté entre J3 et J7. De J7 à J21, son taux d'Hb a augmenté vers la normalisation puis resté croissant durant le reste du suivi.

*COMMENTAIRES
ET
DISCUSSION*



VI COMMENTAIRES ET DISCUSSION

L'AGE

Dans notre étude, nous avons observé une prédominance de l'anémie différée dans la tranche d'âge [1-5ans] avec une fréquence 20%(2/10) avec un âge médian de 30 mois. Cette prédominance était aussi observée dans la plupart des études effectuées sur l'anémie post traitement par artésunate dont celle de Burri C et al [93] avec une fréquence largement inférieure à (11,4%) à la nôtre mais également par Rolling T et al [85] avec une fréquence à (7%). Cette prédominance à cette tranche d'âge pourrait s'expliquer par l'immaturation du système immunitaire à cette période de vie.

LE SEXE

Au cours du suivi, la fréquence de l'anémie différée était identique chez les deux sexes soit (50%). Par contre, nos résultats diffèrent de ceux de Rolling T et al [85] qui ont montré une prédominance féminine soit 2%. Le sexe féminin a été incriminé par d'autres auteurs tels que Prince et al [19] comme facteur contribuant à l'anémie dans le paludisme à falciparum.

LE MOMENT DE LA SURVENUE DE L'ANEMIE DIFFEREE

Au cours de suivi, nous avons observé chez nos patients un schéma similaire à celui rapporté par CDC[90] en ce qui concerne le moment de survenue de l'anémie(taux d'Hb minimum médian à environ 15 jours). Chez nos patients qui avaient un taux d'Hb[≥ 10 g/dl], l'un d'entre eux a présenté une diminution de son taux d'Hb au cours de la première semaine après le traitement(début précoce) et les deux autres ont présenté une diminution différée du taux d'Hb au cours de la deuxième semaine après le traitement par l'artésunate et tous ont montré une tendance à la normalisation du taux d'Hb à J21 et s'est normalisé après J21. Tous ces trois patients étaient hyperparasitémiqes à l'admission (> 50000 trophozoites/ μ l) qui est une condition signalée comme un potentiel facteur pronostique chez une proportion élevée des patients présentant une anémie retardée. Nos résultats sont en partie similaires à ceux de Burri C et al [93] qui ont trouvé chez un patient une diminution de son taux d'Hb au cours de la première semaine après le traitement (début précoce) et quatre ont présenté une diminution différée du taux d'Hb au cours de la deuxième ou troisième semaine après le traitement par artésunate. Trois patients ont montré une tendance à la normalisation du taux d'Hb au J28. Pour un patient, le taux d'Hb s'est normalisé après J28 et deux des trois étaient hyperparasitémiqes à l'admission. Cette différence au niveau de la normalisation du taux

d'Hb pourrait s'expliquer par un taux très élevé de la parasitémie à l'admission et par une anémie très sévère à l'entrée au cours de leur étude.

Selon une étude récente menée au Gabon et au Ghana par Rolling T et al [85], une anémie retardée s'est produite chez 7% des enfants traités avec de l'artésunate injectable, ce qui est cohérent avec nos résultats. Etant donné que les dérivés de l'artémisinines pourraient augmenter la dose totale cumulée d'artémisinines, contribuant ainsi à une augmentation du risque d'anémie retardée.

Dans une autre étude faite en 2015 par Jauréguiberry S [7] en France, des cas d'anémie différée ont été décrits chez 20% à 25% des voyageurs traités par dérivés de l'artémisinine. L'épisode différé survient 2 à 3 semaines après traitement.

Donc on peut dire qu'il pourrait exister une anémie différée post traitement par artesunate.

LE DEVENIR DES PATIENTS AYANT PRESENTE UNE ANEMIE DIFFEREE

Parmi ces 10 patients suivis, trois ont présenté une anémie différée dont aucun n'a été transfusé ni décédé suite à cet effet secondaire. Cela confirme les études antérieures faites par Burri C et al [93] et Jauréguiberry S et al [7] qui n'avaient pas aussi enregistré des cas de décès dans leur étude.

L'anémie d'apparition tardive doit être considérée, en même temps, comme une complication convenablement gérable dans les contextes à ressources élevées ainsi qu'une menace sérieuse pour la prise en charge des patients dans les régions aux ressources limitées manquant de logistique adéquate pour un suivi hebdomadaire, des examens de laboratoire répétés et la disponibilité de transfusions sanguines sûres. C'est cette population de patients qui attire le plus notre attention pour les implications cliniques potentielles de l'anémie associée à l'artémisinine.

VII. Les limites de l'étude**

Notre étude présente des limites qu'il faudrait prendre en considération pour l'interprétation de nos résultats.

-Un suivi mal fait

-Trop de décès avant suivi

-Des examens de suivi non effectif (Tel que LDH et HAPTOGLOBINE)

*CONCLUSION
ET
RECOMMANDATIONS*



VII. CONCLUSION

L'anémie retardée est une complication fréquente chez les enfants africains hyperparasitémiqes traités par artésunate parentéral pour le paludisme sévère. Les médecins doivent être conscients de cette complication et envisager un suivi prolongé.

VIII. ECOMMANDATIONS

Au regard de nos résultats obtenus, nous préconisons :

Au personnel de santé :

Systématiser la goutte épaisse ou le TDR devant tous cas de fièvre supérieure à 38°C ou tous autres cas suspects de paludisme au lieu de traiter systématiquement tous ces cas par les antipaludiques.

Informers les mères concernant la posologie et l'observance correcte des antipaludiques.

Informers les parents concernant la survenue d'une anémie différée.

Les médecins traitants doivent être informés de l'existence et de la nature de cette réaction indésirable tardive potentiellement mortelle après le traitement du paludisme grave avec des médicaments contenant de l'artémisine.

Les patients soient informés de ce problème de sécurité et que les visites de suivi soient suivies au moins une fois par semaine pendant 4 à 6 semaines.

Inciter les praticiens à la recherche automatique des cas d'anémie

Ils doivent encourager les patients à faire des examens cliniques et des évaluations hématologiques, y compris l'hémoglobine (et la LDH et l'haptoglobine dans la mesure du possible), afin de détecter les cas d'hémolyse retardée.

Les pharmaciens ne doivent pas vendre les médicaments que sous l'ordonnance prescrite un médecin ou par un agent de santé surtout les CTA

Inciter les médecins à faire le focus group avec les participants et aussi de faire des rendez-vous groupés

Aux populations :

Eviter d'aller acheter les médicaments à la pharmacie sans l'avis du médecin surtout les CTA.

Consultation précoce dès les premiers signes de la maladie.

Les parents doivent obligatoirement respecter le suivi pour que la prise en charge soit précoce et meilleure

REFERENCES



IX. EFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Olivier Bouchaud, O. Doumbo, O. GAYE.

Memento Therapeutique du paludisme en Afrique. 1ere Ed. Paris, Masson ; 2008.

2- OMS, Organisation Mondiale de la Santé. Rapport sur le paludisme dans le monde 2020. [En ligne]. [Consulté le 30 NOVEMBRE 2020]. Disponible sur : <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2020>.

3- World Malaria Report 2016 [Internet]. [Cité 15 nov. 2017]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252038/1/9789241511711-eng.pdf?ua=1>

4- Texte-final Recommandation pour la Pratique Clinique paludisme juin 2017.pdf [Internet]. [Cité 11 janv. 2018]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2017-palu-texte-final.pdf>

5- Ministère de la santé. EDSM-VI. *Enquête Démographique et de Santé 2018*. Available from: <https://www.dhsprogram.com/pubs/pdf/DM154/DDM154.pdf>

6- World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria - 2nd edition - 2010.

7- Jauréguiberry S. Rétention et pitting splénique des globules rouges au cours du paludisme grave traité par dérivés de l'artémisinine. Thèse de doctorat de biologie. Université Paris ; 2015,223p

8-Experts Group Meeting on delayed haemolytic anaemia following treatment with injectable artesunate. Hotel Regina, Vienna, Austria 19th March 2013,27p Available from : <http://www.mmv.org/sites/default/files/uploads/docs/events/2013/InjectableArtesunateExpertGroupMeeting.pdf>; 2013

9-OMS.Note d'information de l'OMS sur l'anémie hémolytique tardive après le traitement à l'artésunate.2 Octobre 2013, 2p

10- Loup GL, Malvy D. Paludisme d'importation. <https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/237223/resultatrecherche/9> [Internet]. 16 déc. 2009 [cité 11 juill. 2017]; Disponible sur: <https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/237223/resultatrecherche/9>

11- OMS. Organisation Mondiale de la Santé: *Rapport du Directeur général*. 2019;]. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB132/B132_5Add8-fr.pdf?ua=1 (consulté le 09/09/2020).

12- CDC - Malaria - Malaria Prevention Recommendations: Malaria Outbreak in Ginosa, Italy [Internet]. 2017 [cité 22 févr. 2018]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/malaria/new_info/2017/Italy_2017.html

13- World Malaria Report 2016 [Internet]. [Cité 15 nov. 2017]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252038/1/9789241511711-eng.pdf?ua=1>

- 14- **Who (2000)** .Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 1-90.
- 15- Lamikanra AA, Brown D, Potocnik A, Casals-Pascual C, Langhorne J, Roberts DJ: **Malarial anemia: of mice and men.** *Blood* 2007, **110**(1):18-28.
- 16- Newton PN, Chotivanich K, Chierakul W, Ruangveerayuth R, Teerapong P, Silamut K et al: **A comparison of the in vivo kinetics of Plasmodium falciparum ring-infected erythrocyte surface antigen-positive and -negative erythrocytes.** *Blood* 2001,**98**(2):450-457.
- 17- Camacho LH, Gordeuk VR, Wilairatana P, Pootrakul P, Brittenham GM, Looareesuwan S: **The course of anaemia after the treatment of acute, falciparum malaria.** *Ann Trop Med Parasitol* 1998, **92**(5):525-537.
- 18- Phiri K, Esan M, van Hensbroek MB, Khairallah C, Faragher B, ter Kuile FO: **Intermittent preventive therapy for malaria with monthly artemether-lumefantrine for the postdischarge management of severe anaemia in children aged 4-59 months in southern Malawi: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial.** *Lancet Infect Dis* 2012, (3):191-200.
- 19- Price RN, Simpson JA, Nosten F, Luxemburger C, Hkirjaroen L, ter Kuile F et al: **Factors contributing to anemia after uncomplicated falciparum malaria.** *Am J Trop Med Hyg* 2001, **65**(5):614-622.
- 20- White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM: **Malaria.** *Lancet* 2014, **383**(9918):723-735.
- 21- Looareesuwan S, Ho M, Wattanagoon Y, White NJ, Warrell DA, Bunnag D et al: **Dynamic alteration in splenic function during acute falciparum malaria.** *N Engl J Med* 1987, **317**(11):675-679.
- 22- Looareesuwan S, Davis TM, Pukrittayakamee S, Supanaranond W, Desakorn V, Silamut K et al: **Erythrocyte survival in severe falciparum malaria.** *Acta Trop* 1991, **48**(4):263-270
- 23- Fendel R, Brandts C, Rudat A, Kreidenweiss A, Steur C, Appelman I et al: **Hemolysis is associated with low reticulocyte production index and predicts blood transfusion in severe malarial anemia.** *PLoS One* 2010, **5**(4):e10038.
- 24- Boele van Hensbroek M, Calis JC, Phiri KS, Vet R, Munthali F, Kraaijenhagen R et al: **Pathophysiological mechanisms of severe anaemia in Malawian children.** *PLoS One* 2010, **5**(9):e12589.
- 25- Calis JC, Phiri KS, Faragher EB, Brabin BJ, Bates I, Cuevas LE et al: **Severe anemia in Malawian children.** *N Engl J Med* 2008, **358**(9):888-899.

- 26- Kitchen SF: **Falciparum malaria**. In: *Malariology Vol 2*. end. Edited by Boyd MF. Philadelphia: WB Saunders; 1949: 995-1016.
- 27- White NJ, Chapman D, Watt G: **The affects of multiplication and synchronicity on the vascular distribution of parasites in falciparum malaria**. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992, **86**(6):590-597.
- 28- Dondorp AM, Angus BJ, Chotivanich K, Silamut K, Ruangveerayuth R, Hardeman MR et al: **Red blood cell deformability as a predictor of anemia in severe falciparum malaria**. *Am J Trop Med Hyg* 1999, **60**(5):733-737.
- 29- Safeukui I, Correas JM, Brousse V, Hirt D, Deplaine G, Mule SA *et al*: **Retention of Plasmodium falciparum ring-infected erythrocytes in the slow, open microcirculation of the human spleen**. *Blood* 2008, **112**(6):2520-2528.
- 30- Naumann KM, Jones GL, Saul A, Smith R: **Parasite-induced changes to localized erythrocyte membrane deformability in Plasmodium falciparum cultures**. *Immunology and cell biology* 1992, **70** (Pt 4):267-275.
- 31- Buffet PA, Safeukui I, Deplaine G, Brousse V, Prendki V, Thellier M et al: **The pathogenesis of Plasmodium falciparum malaria in humans: insights from splenic physiology**. *Blood* 2011, **117**(2):381-392.
- 32- Pouvelle B, Buffet PA, Lepolard C, Scherf A, Gysin J: **Cytoadhesion of Plasmodium falciparum ring-stage-infected erythrocytes**. *Nat Med* 2000, **6**(11):1264-1268.
- 33- Pongponratn E, Riganti M, Bunnag D, Harinasuta T: **Spleen in falciparum malaria: ultrastructural study**. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* 1987, **18**(4):491-501.
- 34- Buffet PA, Safeukui I, Milon G, Mercereau-Puijalon O, David PH: **Retention of erythrocytes in the spleen: a double-edged process in human malaria**. *Curr Opin Hematol* 2009, **16**(3):157-164.
- 35- Safeukui I, Buffet PA, Perrot S, Sauvanet A, Aussilhou B, Dokmak S *et al*: **Surface area loss and increased sphericity account for the splenic entrapment of subpopulations of Plasmodium falciparum ring-infected erythrocytes**. *PLoS One* 2013, **8**(3):e60150.
- 36- Cranston HA, Boylan CW, Carroll GL, Sutura SP, Williamson JR, Gluzman IY et al: **Plasmodium falciparum maturation abolishes physiologic red cell deformability**. *Science* 1984, **223**(4634):400-403.
- 37- Nash GB, O'Brien E, Gordon-Smith EC, Dormandy JA: **Abnormalities in the mechanical properties of red blood cells caused by Plasmodium falciparum**. *Blood* 1989, **74**(2):855-861.

- 38- Mills JP, Diez-Silva M, Quinn DJ, Dao M, Lang MJ, Tan KS *et al*: **Effect of plasmodial RESA protein on deformability of human red blood cells harboring Plasmodium falciparum.** *Proc Nat Acad Sci U S A*2007, **104**(22):9213-9217.
- 39- Silamut K, Phu NH, Whitty C, Turner GD, Louwrier K, Mai NT *et al*: **A quantitative analysis of the microvascular sequestration of malaria parasites in the human brain.** *The American journal of pathology* 1999, **155**(2):395-410.
- 40- Jakeman GN, Saul A, Hogarth WL, Collins WE: **Anaemia of acute malaria infections in nonimmune patients primarily results from destruction of uninfected erythrocytes.** *Parasitology* 1999, **119 (Pt 2)**:127-133.
- 41- Dondorp AM, Nyanoti M, Kager PA, Mithwani S, Vreeken J, Marsh K: **The role of reduced red cell deformability in the pathogenesis of severe falciparum malaria and its restoration by blood transfusion.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002, **96**(3):282-286.
- 42-Ho M, White NJ, Looareesuwan S, Wattanagoon Y, Lee SH, Walport MJ *et al*: **Splenic Fc receptor function in host defense and anemia in acute Plasmodium falciparum malaria.** *J Infect Dis* 1990, **161**(3):555-561
- 43-Layez C, Nogueira P, Combes V, Costa FT, Juhan-Vague I, da Silva LH *et al*: **Plasmodium falciparum rhoptry protein RSP2 triggers destruction of the erythroid lineage.** *Blood* 2005,**106**(10):3632-3638.
- 44-Awah N, Balogun H, Achidi E, Mariuba LA, Nogueira PA, Orlandi P *et al*: **Antibodies to the Plasmodium falciparum rhoptry protein RAP-2/RSP-2 in relation to anaemia in Cameroonian children.** *Parasite Immunol* 2011, **33**(2):104-115.
- 45-Looareesuwan S, Merry AH, Phillips RE, Pleehachinda R, Wattanagoon Y, Ho M *et al*: **Reduced erythrocyte following clearance of malarial parasitaemia in Thai patients.** *Br J Haematol* 1987, **67**(4):473-478.
- 46-Dasari P, Fries A, Heber SD, Salama A, Blau IW, Lingelbach K *et al*: **Malarial anemia: digestive vacuole of Plasmodium falciparum mediates complement deposition on bystander cells to provoke hemophagocytosis.** *Medical microbiology and immunology* 2014.
- 47-Angus BJ, Chotivanich K, Udomsangpetch R, White NJ: **In vivo removal of malaria parasites from red blood cells without their destruction in acute falciparum malaria.** *Blood* 1997,**90**(5):2037-2040.
- 48-Chandenier J, Danis M : Le traitement du paludisme : Actualités et perspectives. *Malaria* 1-Résumé 2000 ; 3 :23-57.

- 49-Li XQ, Bjorkman A, Andersson TB, Gustafsson LL, Masimirembwa CM: **Identification of human cytochrome P(450)s that metabolise anti-parasitic drugs and predictions of in vivo drug hepatic clearance from in vitro data.** *Eur J Clin Pharmacol* 2003, **59**(5-6):429-442.
- 50-Miller RS, Li Q, Cantilena LR, Leary KJ, Saviolakis GA, Melendez V et al: **Pharmacokinetic profiles of artesunate following multiple intravenous doses of 2, 4, and 8mg/kg in healthy volunteers: Phase 1b study.** *Malar J* 2012, **11**(1):255.
- 51-Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Mayito J, Nabukeera L, Mayanja-Kizza H, Katabira E et al: **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous artesunate during severe malaria treatment in Ugandan adults.** *Malar J* 2012, **11**(1):132.
- 52- Morris CA, Duparc S, Borghini-Fuhrer I, Jung D, Shin CS, Fleckenstein L: **Review of the clinical pharmacokinetics of artesunate and its active metabolite dihydroartemisinin following intravenous, intramuscular, oral or rectal administration.** *Malar J* 2011, **10**:263.
- 53-SPILF. **Recommendations for clinical practice. Management and prevention of imported Plasmodium falciparum malaria. (Revision 2007 of the 1999 Consensus conference). Short text.** *Med Mal Infect* 2008, **38**(2):54-67, 39-53.
- 54-Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N: **Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial.** *Lancet* 2005, **366**(9487):717-725.
- 55-Bruneel F, Tubach F, Corne P, Megarbane B, Mira JP, Peytel E et al. **Severe imported falciparum malaria: a cohort study in 400 critically ill adults.** *PLoS One* 2010, **5**(10):e13236.
- 56-WHO. **Severe falciparum malaria.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000, **94** (suppl):1-90.
- 57-Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, Wolff M, Chevret S, Bedos JP et al. **The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults.** *Am J Respir Crit Care Med* 2003, **167**(5):684-689.
- 58-White NJ, Warrell DA, Chanthavanich P, Looareesuwan S, Warrell MJ, Krishna S, et al. **Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria.** *N Engl J Med* 1983, **309**(2):61-66.
- 59- Planche T, Krishna S. **The relevance of malaria pathophysiology to strategies of clinical management.** *Curr Opin Infect Dis* 2005, **18**(5):369-375.
- 60- White NJ. **Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs in vivo.** *Antimicrob Agents Chemother* 1997, **41**(7):1413-1422.

- 61- WHO. **The treatment of malaria, 2nd end. Geneva, Switzerland; 2010.**
- 62- Neil U. **From branch to bedside: Youyou Tu is awarded the 2011 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award for discovering artemisinin as a treatment for malaria.** *J Clin Invest* 2011, **12**(10):3768–3773.
- 63-Rosenthal PJ. **Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria.** *N Engl J Med* 2008, **358**(17):1829-1836.
- 64-Woodrow CJ, Haynes RK, Krishna S. **Artemisinins.** *Postgrad Med J* 2005, **81**(952):71-78.
- 65-White NJ. **The assessment of antimalarial drug efficacy.** *Trends Parasitol* 2002, **18**(10):458-464.
- 66- Udomsangpetch R, Pipitaporn B, Krishna S, Angus B, Pukrittayakamee S, Bates I, et al. **Antimalarial drugs reduce cytoadherence and rosetting Plasmodium falciparum.** *J Infect Dis* 1996, **173**(3):691-698.
- 67-Newton PN, Angus BJ, Chierakul W, Dondorp A, Ruangveerayuth R, Silamut K, et al. **Randomized comparison of artesunate and quinine in the treatment of severe falciparum malaria.** *Clin Infect Dis* 2003, **37**(1):7-16.
- 68-Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG: **Artesunate versus quinine for treating severe malaria.** *Cochrane Database Syst Rev* 2012, **6**:CD005967.
- 69- Zoller T, Junghanss T, Kapaun A, Gjorup I, Richter J, Hugo-Persson M *et al*: **Intravenous artesunate for severe malaria in travelers, Europe.** *Emerg Infect Dis* 2011, **17**(5):771-777
- 70-Rolling T, Schmiedel S, Wichmann D, Wittkopf D, Burchard GD, Cramer JP: **Post-treatment haemolysis in severe imported malaria after intravenous artesunate: case report of three patients with hyperparasitaemia.** *Malar J* 2012, **11**(1):169.
- 71-Rolling T, Wichmann D, Schmiedel S, Burchard GD, Kluge S, Cramer JP: **Artesunate versus quinine in the treatment of severe imported malaria: comparative analysis of adverse events focussing on delayed haemolysis.** *Malar J* 2013, **12**:241.
- 72- World Health Organization. **Malaria report.** Geneva: WHO; 2013.
- 73-. Auer-Hackenberg L, Staudinger T, Bojic A, Locker G, Leitner GC, Graninger W, et al. **Automated red blood cell exchange as an adjunctive treatment for severe Plasmodium falciparum malaria at the Vienna General Hospital in Austria: a retrospective cohort study.** *Malaria J* 2012;**11**:158.
- 74-Ramharther M, Wernsdorfer WH, Kremsner PG. **In vitro activity of quinolines against Plasmodium falciparum in Gabon.** *Acta Trop* 2004;**90**:55–60.

- 75-Sinclair D, Zani B, Donegan S, Olliaro P, Garner P. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007483.
- 76-Verdrager J. Averting a malaria disaster. *Lancet* 1999;354:1389–90.
- 77-Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, et al. Management of imported malaria in Europe. *Malar J* 2012;11:328.
- 78-Kremsner PG, Krishna S. Antimalarial combinations. *Lancet* 2004;364:285–94.
- 79-World Health Organization. Malaria treatment guidelines. Geneva: WHO; 2006.
- 80-Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD *et al*: **Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial.** *Lancet* 2010, **376**(9753):1647-1657.
- 81-Eder M, Farne H, Cargill T, Abbara A, Davidson RN. Intravenous artesunate versus intravenous quinine in the treatment of severe falciparum malaria: a retrospective evaluation from a UK centre. *Pathog Glob Health* 2012;106:181–7.
- 82-Kano S. Artemisinin-based combination therapies and their introduction in Japan. *J Infect Chemother* 2010;16:375–82.
- 83-Caramello P, Balbiano R, De Blasi T, Chiriotto M, Deagostini M, Calleri G. Severe malaria, artesunate and haemolysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2053–4.
- 84-Kreeftmeijer-Vegter AR, van Genderen PJ, Visser LG, Bierman WF, Clerinx J *et al*: **Treatment outcome of intravenous artesunate in patients with severe malaria in the Netherlands and Belgium.** *Malar J* 2012, **11**(1):102.
- 85-Rolling T, Agbenyega T, Issifou S, Adegnikaa AA, Sylverken J, Spahlinger D, et al. Delayed hemolysis after treatment with parenteral artesunate in African children with severe malaria—a double-center prospective study. *J Infect Dis* 2014;209(Jun (12)):1921–8.
- 86-Jarvis JN, Coltart CE, Pule M, Chiodini PL, Doherty T. Artemisinin therapy and severe delayed haemolysis. *Lancet* 2013;382:180.
- 87-Rouya L, Leonard P, Hayette M. A case of hemolytic anemia after severe malaria successfully treated with artesunate. *Joined Symposium belgeische vereniging voor infectiologie en klinische microbiologie. Scientific Study Group for Travel Medicine* 2013.
- 88-De Nardo P, Oliva A, Giancola ML, Ghirga P, Mencarini P, Bibas M, et al. Haemolytic anaemia after oral artemether–lumefantrine treatment in a patient affected by severe imported falciparum malaria. *Infection* 2013;41:863–5.

- 89-Corpolongo A, De Nardo P, Ghirga P, Gentilotti E, Bellagamba R, Tommasi C, et al. Haemolytic anaemia in an HIV-infected patient with severe falciparum malaria after treatment with oral artemether–lumefantrine. *Malar J* 2012;11:91.
- 90-Centers for Disease Control and Prevention. Published reports of delayed HA after treatment with artesunate for severe malaria. Atlanta, USA: CDC; 2013.
- 91-Kremsner PG, Taylor T, Issifou S, Kombila M, Chimalizeni Y, Kawaza K, et al. A simplified intravenous artesunate regimen for severe malaria. *J Infect Dis* 2012;205:312–9.
- 92-Cramer JP, Lopez-Velez R, Burchard GD, Grobusch MP, de Vries PJ. Treatment of imported severe malaria with artesunate instead of quinine—more evidence needed? *Malar J* 2011;10:256.
- 93-Burri C, Ferrari G, Ntuku HM, Kitoto AT, Duparc S, Hugo P, Mitembo DK, Lengeler C: **Delayed Anemia after Treatment with Injectable Artesunate in the Democratic Republic of the Congo: A Manageable Issue.** *Am J Trop Med Hyg* 2014.
- 94-Chotivanich K, Udomsangpetch R, McGready R, Proux S, Newton P, Pukrittaya-kamee S, et al. Central role of the spleen in malaria parasite clearance. *J Infect Dis* 2002;185:1538–41.
- 95-Del Portillo HA, Ferrer M, Brugat T, Martin-Jaular L, Langhorne J, Lacerda MV. The role of the spleen in malaria. *Cell Microbiol* 2012;14:343–55.
- 96-Ramharter M, Kurth F, Schreier AC, Nemeth J, von Glasenapp I, Be´lard S, et al. Fixed-dose pyronaridine–artesunate combination for treatment of uncomplicated falciparum malaria in pediatric patients in Gabon. *J Infect Dis* 2008;198: 911–9.
- 97-Ramharter M, Kurth FM, Be´lard S, Bouyou-Akotet MK, Mamfoumbi MM, Agnandji ST, et al. Pharmacokinetics of two paediatric artesunate–mefloquine drug formulations in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Gabon. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1091–6.
- 98-Woodruff AW, Ansdell VE, Pettitt LE: **Cause of anaemia in malaria.** *Lancet* 1979, **1**(8125):1055-1057.
- 99-Bollotte A, Vial T, Bricca P, Bernard C, Broussolle C, Seve P: **[Drug-induced immune haemolytic anemia: A retrospective study of 10 cases.]** *La Revue de medecine interne /fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne* 2014.
- 100-Garratty G: **Immune hemolytic anemia associated with drug therapy.** *Blood reviews* 2010, **24**(4-5):143-150.

X. ANNEXES

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : SANGARE

PRENOM : MOUSSA

TELEPHONE : 70949573

ANNEE ACADEMIQUE : 2019-2020

PAYS D'ORIGINE : COTE D'IVOIRE

VILLE DE SOUTENANCE : BAMAKO

TITRE DE LA THESE : L'ANEMIE POST ADMINISTRATION DE L'ARTESUNATE
CHEZ LES ENFANTS DE 1 MOIS A15 ANS ADMIS POUR PALUDISME GRAVE AU
DEPARTEMENT DE PEDIATRIE DU CHU GABRIEL TOURE

LIEU DE DEPOT : BIBLIOTHEQUE DE LA FMOS

SECTEUR D'INTERET : PEDIATRIE, MRTC

RESUME

L'artésunate parentéral est recommandé comme traitement de première intention du paludisme sévère. Si son efficacité est fermement établie, les données sur la sécurité sont encore incomplètes. Une anémie retardée a été décrite chez des voyageurs non immunisés hyperparasitémiqes, mais également les enfants des pays à forte endémicité sont à risque. Des enfants âgés de 1 à 180 mois atteints de paludisme grave ont été suivis après un traitement par artésunate parentéral au département de pédiatrie du CHU GABRIEL. TOURE. Au total, 100 enfants ont été inclus et 10 ont fourni des ensembles de données complets nécessaires à l'évaluation des résultats primaires. Un retard d'anémie a été détecté chez 2 enfants (20%), et tous avaient un taux d'Hb 6-9g /dl c'est à une anémie modérée et celle-ci était survenue entre 2 et 3 semaines après traitement par artésunate. Les patients présentant une anémie retardée avaient un nombre de parasites plus élevé à l'admission (>50000 trophozoïtes/ μ L) et étaient plus jeunes (âge médian: 30 mois). L'anémie retardée est une complication fréquente chez les enfants africains hyperparasitémiqes traités par artésunate parentéral pour le paludisme sévère. Les médecins doivent être conscients de cette complication et envisager un suivi prolongé.

MOTS –CLES : Paludisme, Hyperparasitémiqes, Anémie retardée

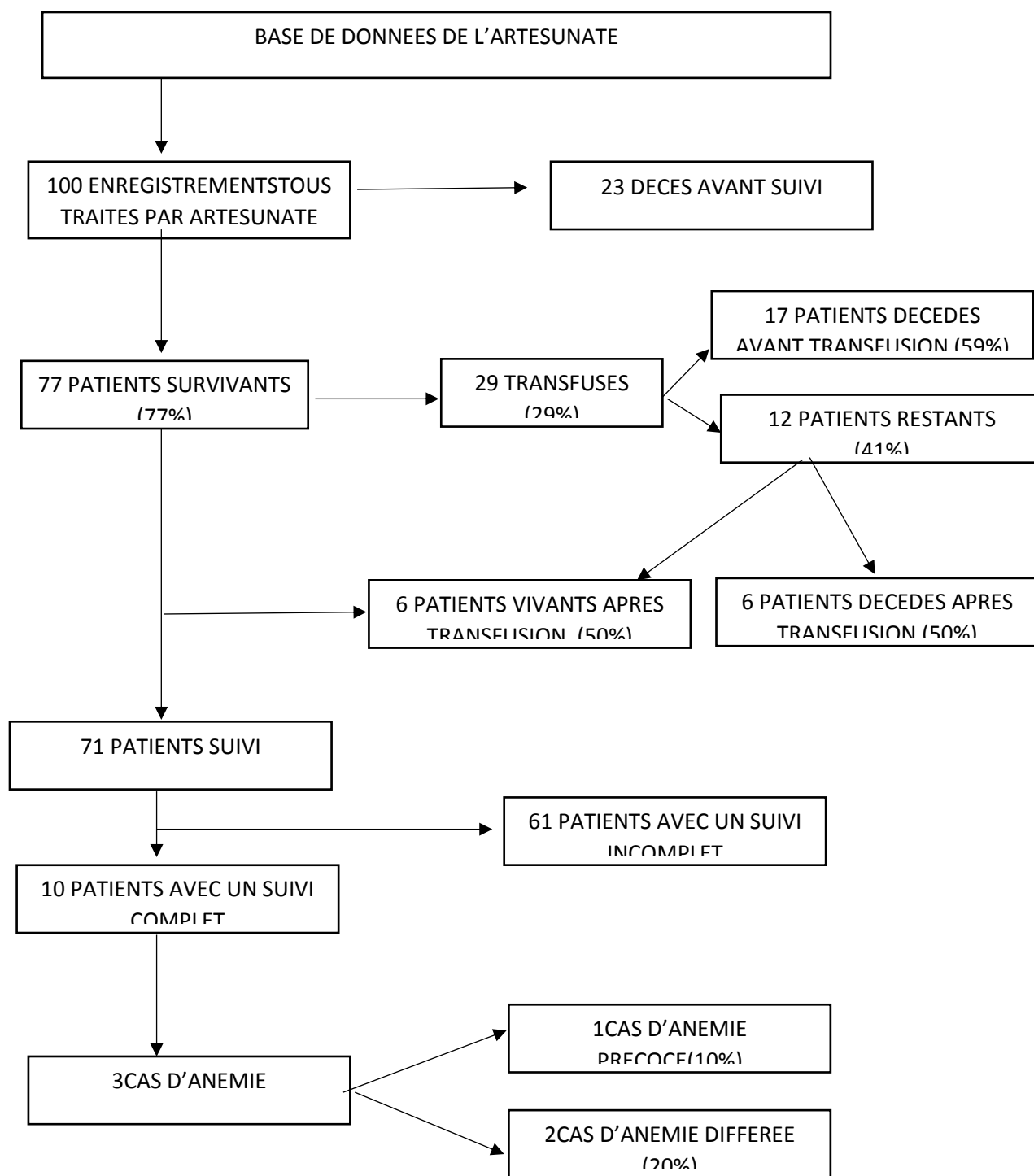


FIGURE 6: LOGIGRAMME DES PATIENTS TRAITES POUR PALUDISME GRAVE PAR ARTESUNATE (1^{ER} JUILLET-31DECEMBRE 2019)

I-) Identification de l'enfant :

Date et heure : /..... /..... /...../ et /...../...../

Q1-) Nom et Prénom :.....

Q2-) sexe : / / 1= Masculin 2= féminin

Q3-) Age: / / 1= (1mois-11mois) 2= (12mois-59mois)
3= (60mois-120 mois) 4= (>à120ans)

Q4-) Ethnie : / /

1=Bambara 2=Peulh 3=Soninké 4=Malinké 5=Dogon 6=Sonrhäï

7=Sénoufo 8=Minianka 9=Bobo 10=Sarakolé 11=Autres à préciser :

Q5-) Résidence : / / 1=CI 2=CII 3=CIII 4=CIV 5=CV 6=CVI 7=Kayes
8=Koulikoro 9=Sikasso 10=Ségou 11=Mopti 12=Tombouctou 13=Gao 14=Kidal
15=Ménaka 16=Taoudénit 17=Hors du Mali

Q6-) Scolarisé(e): / / 1=Oui 2=Non

Q7-) Si oui : / / 1=Primaire 2=Secondaire 3=Supérieur

Q8-) Vaccination : / / 1=Correct 2=Incorrect 3=En cours 4=Non vacciné(e)
5=Non précisé(e)

II-) Mode d'admission

Q09) Heure d'admission : / / 1= 08H00 - 16H00 2= 16H00-08H00

Q10-) Référé: / / 1:oui (motif de référence). 2:non
=Non

III-) Caractéristiques cliniques :

Q22-) Motif de consultation : / / 1=Fièvre 2=Convulsion 3 =Détresse 4=Pâleur
5=Altération de état général 6=Coma 7=Déshydratation/Diarrhée 8=vomissement 09=Autres
à préciser

Q23-) Traitement antérieur : / / 1=Médical 2=Traditionnel 3=Chirurgical
4=Autre à préciser.....

Examen clinique :

Q24-) Etat général: / /

Q25-) Poids: / / Q26-) Taille: / / Q27-) température: / /

Q28-) Etat nutritionnel: / / 1=Normal 2=MAM 3=MAS

Q29-) Pâleur: / / 1=Oui 2=Non

Q30-) Etat d'hydratation: / / 1= Déshydratation sévère 2=Signes évidents de
déshydratation 3=Non déshydraté

Q31-) Œdèmes: / / 1=Oui 2=Non

Q32-) Cyanose: / / 1=oui 2=Non

Q33-) Autres à préciser.....

.Examen physique

Q 34-) Examen pulmonaire: / / 1=Normal 2=Anormal (2a=Détresse respiratoire
2b=Syndrome d'épanchement

2c=Syndrome de condensation

2d=Syndrome alvéolaire

Q35-) Examen cardiaque: / / 1=Normal 2=Souffle

Q36-) Examen de l'abdomen: / / 1=Normal 2=Hépatomégalie

3=Splénomégalie 4= Hépato-splénomégalie

5=Autre à préciser.....

Q37-) Examen du système nerveux :

Conscience: / / 1=Conservée 2=Coma (2a=Coma de stade I 2b=Coma
de stade II 2C=Coma de stade III 2d=Coma de stade IV

Motricité: / / 1=Normal 2=Paraplégie 3=Para parésie 4=Hémiplégie
5=Hémi-parésie 6=Autre à préciser.....

Sensibilité: / / 1=Conservée 2=Abolie 3=Hyperesthésie cutanée

Tonicité: / / 1=Normal 2=Hypotonie 3=Hypertonie

Autres anomalies du système nerveux : Syndrome méningé: / / 1=Oui 2=Non

Agitation: / / 1=Oui 2=Non Autres à préciser :.....

IV-) Examen complémentaire d'urgence :

-GE: / / 1=Oui (1a=Positif 1b=Négatif) 2=Non

-TDR: / / 1=Oui (1a=Positif 1b=Négatif) 2=Non

-NFS: / / 1=Oui 2=Non

Si oui précisé les taux : GB: GR: HB: HT: PLAT: LYN: NEUT:

-Glycémie: / / 1=Oui (Résultat.....) 2=Non

-Créatininémie: / / 1=Oui (Résultat.....) 2=Non

-Urée: / / 1=Oui 2=Non

V-) Prise en charge :

-Traitement d'urgence :

Q38-) Gestes d'urgence:

Aspiration: / / 1=Oui 2=Non

Oxygénation: / / 1=Oui 2=Non

MCE: / / 1=Oui 2=Non Autre à préciser.....

Q39-) Médicaments utilisés:

Artésunate : / / 1=Oui 2=Non

Diazépam: / / 1=Oui 2=Non

Furosémide injectable: / / 1=Oui 2=Non

Phénobarbital injectable: / / 1=Oui 2=Non

Paracétamol injectable: / / 1=Oui 2=Non

Q40-) Absence de traitement: / / 1=Manque de moyen

2=Retard dans le paiement des produits

3=Décès avant soins

VI-) Examen complémentaire d'extension

-Réticulocytes: / / 1=Oui (Résultat.....) 2=Non

-Haptoglobine: / / 1=Oui 2=Non

-LDH: / / 1=Oui 2=Non

VII-) Traitement :

Q41-) Type Antipaludique: / / 1=Artésunate injectable 2=Arthémether injectable

Q42-) Antibiotique: / / 1=Oui 2=Non

Q43-) Type antibiotique: / / 1=Céftriaxone injectable 2=Amoxicilline injectable
3=Gentamicine injectable 4=Amoxicilline Acide clavulanique 5=Métronidazole
6=Ciprofloxacine 7=Autre à préciser.....

Q44-) Transfusion: / / 1=Sang total 2=Plaquette 3=Plasma 4=concentre
érythrocytaire

Q47-) Durée du traitement : / / en jour

VIII-EVOLUTION DES TAUX D HEMOGLOBINES AU COURS DU SUIVI

J0= , J3= , J7= , J14= , J21= , J28=

IX- DEVENIR

Q48-) Devenir: / /

1=Guérison sans séquelle 2=Evadé 3=Sortie contre avis médical

4=Transférer (4a=Transférer aux pavillons pédiatriques 4b=Transférer à la néphrologie

4d=Transférer d'autres services)

5=Guérison avec séquelle (à préciser.....) 6=Décès

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraire. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure!