

Anémie hémolytique post-thérapeutique d'un paludisme grave induite par Artéméther-Luméfantrine per os : à propos d'un cas

Delayed hemolytic anemia after oral Artemether-Lumefantrine in a patient affected by severe falciparum malaria: a case report

I.M. Ernestho-ghoud (1)*, T. Rabenjanahary (2), A.S. Rasolonjatovo (2), N.H. Randriamifidy (2), H.M.D. Vololontiana (1), R.M. Ramanampamonjy (2)

(1) Unité de Médecine Interne et d'Hématologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Befelatanana, Antananarivo, Faculté de Médecine (Antananarivo) 101, Madagascar

(2) Unité d'Hépto-Gastro-Enterologie, Centre Hospitalier Universitaire de Befelatanana, Antananarivo, Faculté de Médecine (Antananarivo) 101, Madagascar

Résumé

L'OMS recommande l'artésunate et ses dérivés comme le traitement de première intention du paludisme grave mais ils ne sont pas dépourvus d'effets indésirables. Notre objectif était de rapporter une observation d'anémie hémolytique tardive post-thérapeutique d'un paludisme grave à *Plasmodium falciparum* traité par Artéméther-Luméfantrine per os. A notre connaissance, il s'agissait du premier cas d'anémie hémolytique tardive induite par Artéméther-Luméfantrine décrit à Madagascar. Une mise au point d'une anémie hémolytique tardive sera nécessaire pour évaluer les facteurs prédictifs et pronostiques.

Mots-clés: anémie hémolytique tardive, artemether-lumefantrine, effets secondaires, paludisme grave

Abstract

WHO recommends Artesunate and its derivatives for the first-line treatment of severe malaria but they are not always safe. Our aim was to report a case of post-treatment delayed hemolytic anemia induced by the treatment of severe *Plasmodium falciparum* malaria after oral Artemether-Lumefantrine. To our knowledge, this was the first case of delayed hemolytic anemia induced by oral Artemether-Lumefantrine reported in Madagascar. A research of late hemolytic anemia will be necessary to establish the predictive and prognostic factors.

Keywords: delayed hemolytic anemia, artemether-lumefantrine, side-effects, severe malaria

Introduction

L'artésunate est le traitement de référence du paludisme grave au niveau mondial depuis 2010 [1]. Bien qu'il est efficace et moins nocif, il existe des épisodes d'anémie hémolytique (AH) tardive induite par l'Artémisinine et ses dérivés [2,3]. A notre connaissance, il nous semblait qu'aucune observation d'AH tardive n'a jamais été décrite à Madagascar. Notre objectif était de rapporter le premier cas d'une AH post-thérapeutique d'un paludisme grave induite par l'Artéméther-Luméfantrine par voie orale.

Observation

Un homme, âgé de 38 ans, était hospitalisé à l'unité de Médecine Interne pour un bilan d'anémie post-

thérapeutique d'un paludisme grave. Il n'avait pas d'antécédents personnels ni familiaux particuliers. Au mois de janvier 2015, le patient présentait une fièvre à 40 °C avec un ictère cutanéomuqueux et les urines foncées. L'hémogramme révélait un taux de plaquettes à 28 000 G/L et les autres lignées étaient normales ainsi que la vitesse de sédimentation et la CRP. On retrouvait une élévation de la créatininémie à 240 µmol/L, de l'urée à 17 mmol/L, ainsi que la bilirubinémie totale (481 µmol/L) mais à prédominance conjuguée (341 µmol/L). Il existait également un syndrome de cytolyse (ALAT=53 UI/L et ASAT=64 UI/L), un syndrome de cholestase (PAL=190 UI/L et GGT=117 UI/L) et un urobilinogène positif dans les urines, la protéinurie, l'hématurie et la leucocyturie étaient négatives. La GE/FM était positive à *Plasmodium falciparum*, le taux de parasitémie était à 2,67%. Un paludisme grave à

* Auteur correspondant: I.M. Ernestho-ghoud (ernesthoughoud@gmail.com)

Plasmodium falciparum était retenu. Il bénéficiait de l'Artémether-Luméfantrine pendant 3 jours par voie orale soit une dose totale d'Artemether de 480 mg et de Lumefantrine de 2 880 mg. L'évolution était marquée par la persistance de la fièvre à 40 °C et une chute du taux de l'hémoglobine au troisième jour à 7 g/dl type normochrome normocytaire et la persistance de la parasitémie à 2,11%. Au neuvième jour, le patient présentait une dyspnée et une altération de la conscience. Il était toujours fébrile à 39 °C. La GE/FM était encore positive mais la parasitémie était non quantifiée. Il bénéficiait de transfusion sanguine de 2 poches de sang total iso-groupe iso-rhésus. Il avait reçu comme traitement de l'Artésunate/Amodiaquine pendant 3 jours. Au douzième jour, retour d'un état de conscience normale et apyrexie mais persistance de l'ictère. L'hémogramme après 3 semaines objectivait un taux de l'hémoglobine à 6,6 g/dL type normochrome normocytaire. Le patient était conscient, apyrétique, ictérique, les selles et les urines étaient de couleur normale. On retrouvait une hépatomégalie non douloureuse, il n'y avait pas de splénomégalie, les aires ganglionnaires étaient libres, le reste de l'examen physique était sans particularités. L'hémogramme montrait un taux de l'hémoglobine continuant à chuter à 6,4 g/dL de type normochrome normocytaire et les autres lignées étaient normales. On notait une augmentation de la créatininémie à 235 µmol/L et de la LDH à 917 UI/L, une élévation de la bilirubine totale (105 µmol/L) à prédominance conjuguée (87 µmol/L). Il n'y avait plus de syndrome de cytolyse ni de cholestase, le taux de prothrombine, l'INR et le TCA étaient normaux. Le profil sérologique de l'hépatite virale B était de type vaccinal (Antigène Hbs et anticorps antiHBC type IgM négatifs, anticorps antiHbs totaux positif à 111 UI/mL. Les sérologies de l'hépatite virale A, hépatite virale C et celles du VIH étaient négatives. Le taux de réticulocyte était élevé à 281 000 /mm³. L'haptoglobine était effondrée à <0,1 (0,67-1,79 g/l). Le test de Coombs direct et la recherche de l'agglutinine irrégulière revenait négative. L'échographie abdominale révélait une hépatomégalie (flèche hépatique à 14 cm). Les voies biliaires intra et extra-hépatiques n'étaient pas dilatées. Le diagnostic de l'AH tardive était retenu devant l'anémie et l'effondrement de l'haptoglobine. Le patient bénéficiait encore d'une transfusion de 2 poches de culot globulaire. Le patient était en bon état général. L'hémogramme à la quatrième semaine montrait un taux de l'hémoglobine normal à 14 g/dL et les autres lignées étaient sans anomalies.

Discussion

L'AH tardive est une complication rentrant dans le cadre des effets indésirables de l'Artémether-Luméfantrine par voie orale.

Les patients souffrant d'une AH ont un syndrome anémique d'installation brutale, d'intensité variable et s'associe à un ictère. La diminution de l'haptoglobine est le signe biologique d'hémolyse le plus sensible (sensibilité de 95%). Les autres marqueurs d'hémolyse sont l'augmentation de la bilirubine non conjuguée et/ou du taux de lactate déshydrogénase (sensibilité de 80%) [4]. Dans notre cas, la présence d'un ictère à bilirubine conjuguée pouvait être expliquée par l'atteinte hépatique du paludisme. Les AH sont soit constitutionnelles et liées à des anomalies corpusculaires (sphérocytose héréditaire, déficit en G6PD, déficit en Pyruvate Kinase), soit des AH «extra-corpusculaires», où l'hémolyse des hématies est secondaire à un facteur extrinsèque (désordre immunologique, agent infectieux, facteur mécanique ou toxique) [4]. Cette observation avait connu des insuffisances méthodologiques pour des raisons financières ; nous n'avons pas pu explorer les autres causes d'hémolyses. Si le paludisme grave était responsable de l'AH pendant la première semaine, la constatation d'une parasitémie négative excluait son implication dans la réapparition de l'hémolyse à la deuxième voire la troisième semaine ; ainsi, une AH tardive induite par la prise d'Artemether-Lumefantrine était établie. En 2011, Zoller et al avaient évalué l'utilisation de l'Artésunate par voie intraveineuse dans le traitement du paludisme grave chez les voyageurs en Europe ; sur les 25 patients dans l'étude, des épisodes d'AH étaient survenues chez 6 patients, qui était détectée entre 15 et 32 jours (soit une médiane de 15,5 jours) [5]. Un essai clinique au Mali retrouvait un délai d'apparition de l'anémie tardive au septième jour, chez les patients traités par de l'Artemisinine et ses dérivés per os pour un accès palustre simple [6]. Ce délai d'apparition d'une diminution modérée de l'hémoglobine était variable. Dans notre cas, il était difficile de trancher la part entre le paludisme lui-même et l'imputabilité du médicament avant le douzième jour. L'implication de l'Artemether/Lumefantrine commençait à être évidente à partir de la deuxième semaine quand la parasitémie était indétectable et le taux de l'hémoglobine continuait à chuter progressivement. Récemment, Anaba et al [7] avaient étudié les effets des médicaments antipaludiques (incluant l'Artemether-Lumefantrine). Une hémolyse significative était obser-

vée lorsqu'il était administré à doses normales. Un cas similaire d'AH était rapporté par l'équipe de De Nardo *et al* [8] survenant au sixième jour du traitement d'un paludisme à *Plasmodium falciparum*, traité par l'Artemether-Lumefantrine par voie orale. Cette AH post-thérapeutique n'est pas spécifique à des formulations particulières d'Artesunate injectable. Elle a été décrite après l'administration d'Artémether en intramusculaire et d'Artemether-Lumefantrine per os [9] comme le décrit notre cas. Les mécanismes de l'AH tardive à la suite du traitement du paludisme grave sont multiples et ne sont pas totalement compris. La fièvre bilieuse hémoglobinurique et l'hémolyse grave provoquée par le paludisme lui-même pourraient se superposer à l'AH tardive [9]. Plusieurs hypothèses avaient été avancées dans la littérature. Un taux de parasitémie élevé supérieur à 4% et un sujet non immun étaient incriminés dans la survenue de cette AH [5]. Une AH induite par une dose-dépendante de l'Artémisinine et ses dérivés était controversée par l'étude de Rolling *et al* [3] dont la dose cumulée de l'Artesunate était inférieure à celle de Zoller *et al* [5]. La théorie la plus plausible est la réactivation retardée de la réaction pro-inflammatoire déclenchée par la destruction rapide et massive de parasites du paludisme par l'Artesunate et une augmentation de la présentation des antigènes parasitaires [3]. L'implication de l'Artesunate/Amodiaquine était écartée. Une AH induite par l'hépatite virale B n'a pas été décrite. Notre patient avait reçu une transfusion sanguine mais une hémolyse retardée post-transfusionnelle était exclue. Aucun patient n'était décédé de cet effet secondaire [5,10]. Dans tous les cas, les hémolyses étaient résolues lentement et le taux d'hémoglobine était revenu à des niveaux normaux après 30 jours d'initiation de traitement antipaludique [3]. Le bénéfice de l'Artemether/Lumefantrine n'est pas remis en cause par ces épisodes d'hémolyse tardive rarement sévère et en général d'intensité modérée. Un suivi régulier d'au moins d'un mois après le traitement

par Artémisinine et ses dérivés y compris les contrôles des paramètres hématologiques semble être indiqué.

Conclusion

L'anémie hémolytique tardive est une réalité dans les pays tropicaux, dont Madagascar : un effet indésirable de l'Artemether-Lumefantrine identifié. D'autres études sont nécessaires pour évaluer la sécurité d'emploi de ces médicaments essentiels en milieu tropical.

Références

1. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
2. Kreeftmeijer-Vegter AR, Van Genderen PJ, Visser LG, *et al.* Treatment outcome of intravenous artesunate in patients with severe malaria in the Netherlands and Belgium. *Malar J* 2012; 11: 102.
3. Rolling T, Schmiedel S, Wichmann D, *et al.* Post-treatment haemolysis in severe imported malaria after intravenous artesunate: case report of three patients with hyperparasitaemia. *Malar J* 2012; 11: 169.
4. Loustau V, Guillaud C, Garçon L, *et al.* Anémie hémolytique chez l'adulte : principales causes et démarche diagnostique. *Presse Med* 2011; 40: 470-85.
5. Zoller T, Junghanss T, Kapaun A, *et al.* Intravenous artesunate for severe malaria in travelers, Europe. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 771-77.
6. Sagara I, Piarroux R, Djimde A, *et al.* Delayed anemia assessment in patients treated with oral artemisinin derivatives for uncomplicated malaria: a pooled analysis of clinical trials data from Mali. *Malaria J* 2014; 13: 358.
7. Anaba FC, Ahiane BO, Pepple DJ. In vitro haemolytic effect of Sulfadoxine/Pyrimethamine and Artemether/Lumefantrine on malaria parasitized erythrocytes of female patients. *Pak J Pharm Sci* 2012; 25: 851-55.
8. De Nardo P, Oliva A, Giancola ML, *et al.* Haemolytic anaemia after oral artemether-lumefantrine treatment in a patient affected by severe imported falciparum malaria. *Infection* 2013; 41: 863-65. DOI 10.1007/s15010-013-0451-x.
9. OMS. Note d'information de l'OMS sur l'anémie hémolytique tardive après le traitement à l'artesunate. Programme mondial de lutte antipaludique, 2013. (<http://www.mmv.org/newsroom/events/expert-group-meeting-safety-profile-injectable-artesunate>).
10. Jauréguiberry S, Thellier M, Mazier D, *et al.* L'artesunate IV est efficace et bien tolérée malgré la fréquente et rarement sévère anémie hémolytique retardée : suivi prospectif de 123 malades atteints de paludisme grave traités en France. *Médt Mal Infect* 2014; 44: 60-5.