

Le point sur les anémies différées sous artésunate IV, dans le paludisme grave

S. Jauréguiberry^(1,3,5), P.A. Ndour⁽⁷⁾, C. Roussel⁽⁷⁾,
B. Lebrun Vignes⁽⁴⁾, E. Kendjo⁽³⁾, F. Ader⁽²⁾, J. Najid⁽⁷⁾, O. Mouri⁽²⁾, S. Biligui^(2, 3),
M. Danis^(2, 3), F. Bricaire⁽¹⁾, D. Mazier^(2, 3, 6), E. Caumes^(1, 5),
M. Thellier^(2, 3), P. Buffet^(3, 7)

(1) Maladies infectieuses et médecine tropicale,

(2) Parasitologie-mycologie,

(3) CNR du Paludisme pour la France métropolitaine,

(4) Centre National de PharmacoVigilance,

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, France 75013

(5) IPLSP Inserm-Université Pierre et Marie Curie, UMRs 1136,

(6) CIMI Inserm-Université Pierre et Marie Curie, UMR 1135,

(7) Institut National de la Transfusion Sanguine, UMR 1134





Déclaration d'intérêts de 2012 à 2015

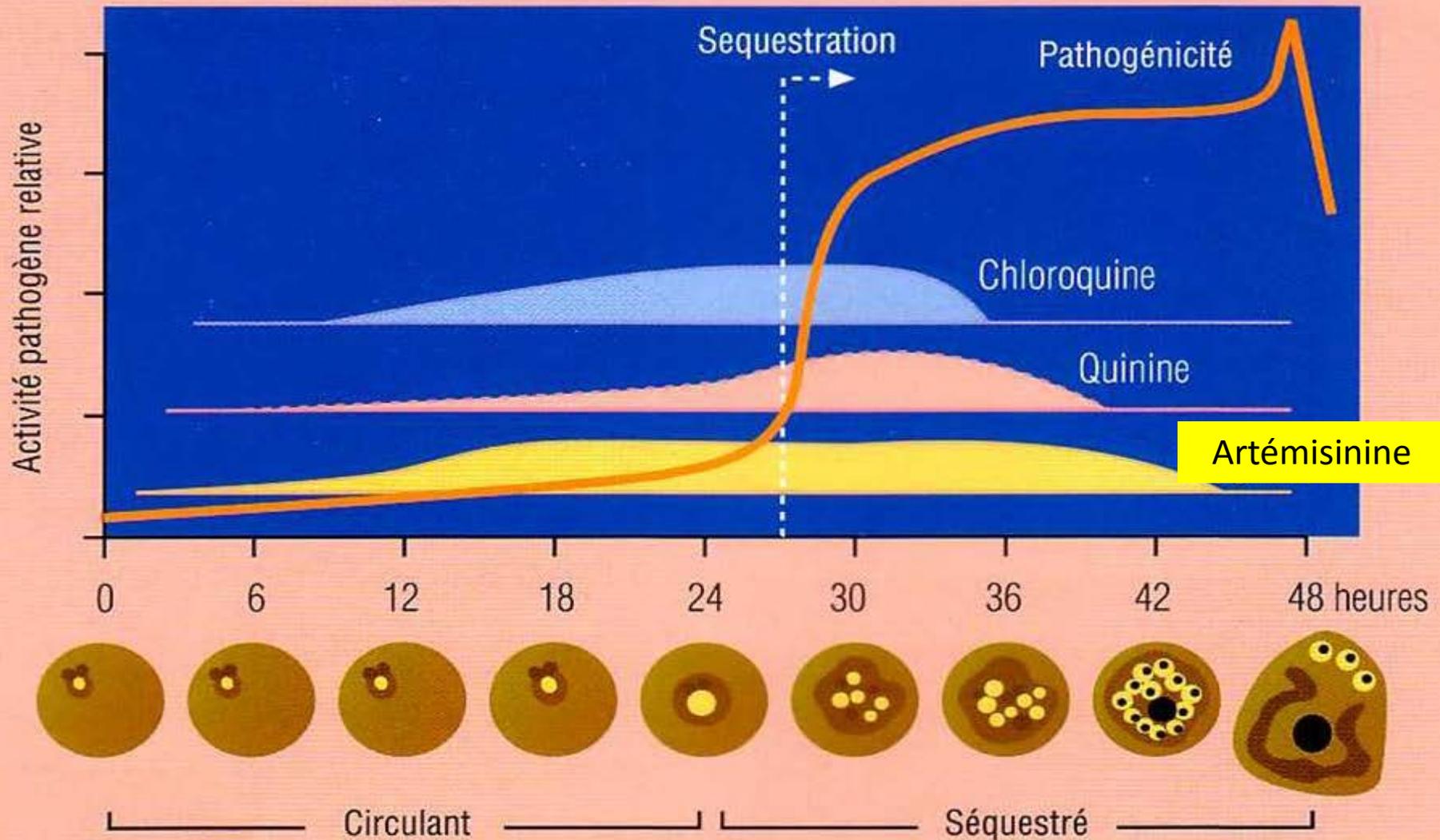
- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : Laboratoire Sigma Tau TM**
- **Intérêts indirects : Laboratoire GuilinTM, Walter Reed Army Institute***

Saison 1

Les personnages

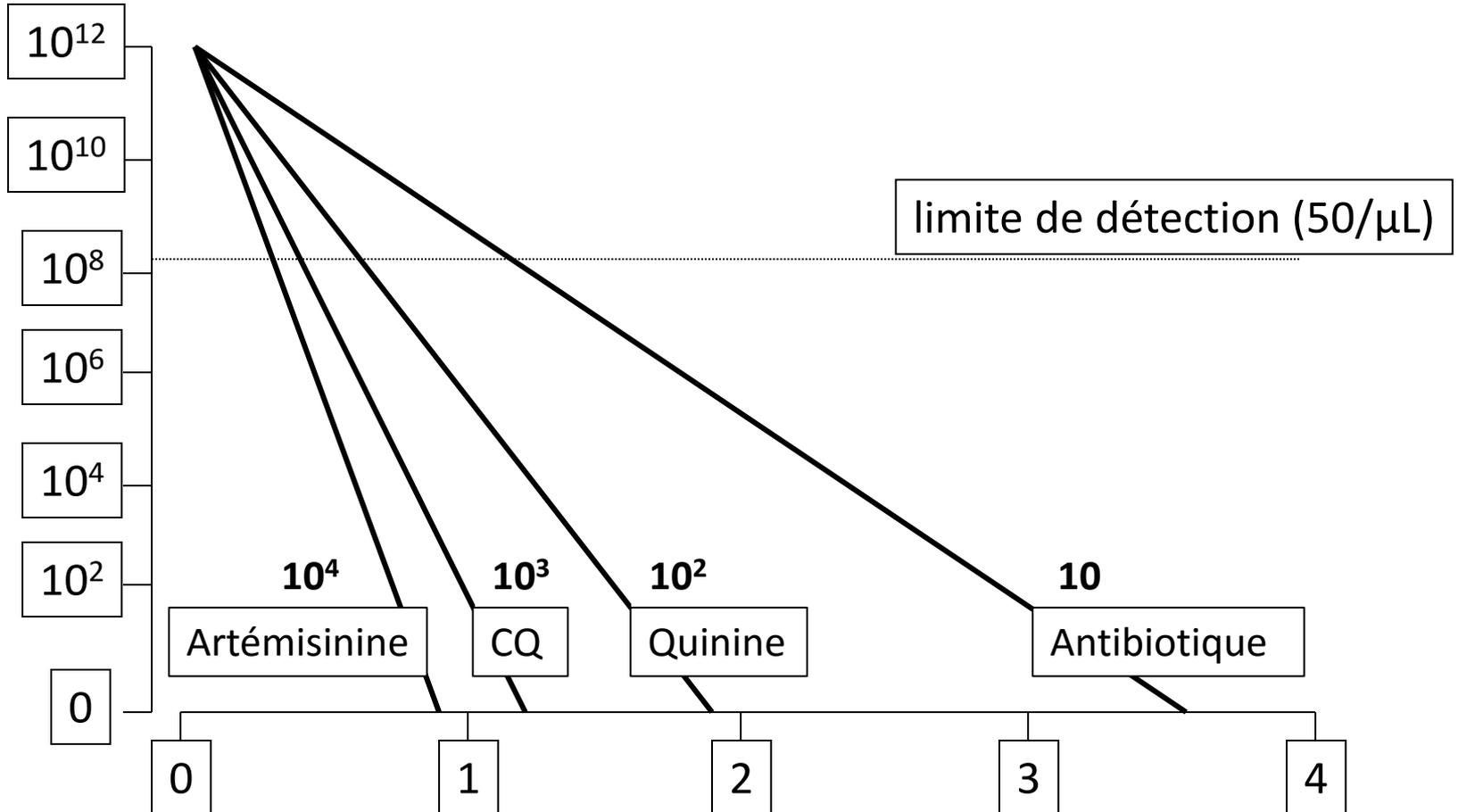


Activité de 3 thérapeutiques antipaludique en fonction de l'âge parasitaire intra-érythrocytaire de *P. falciparum* (White *et al.* 1989)



Clairance parasitaire selon différents antipaludiques

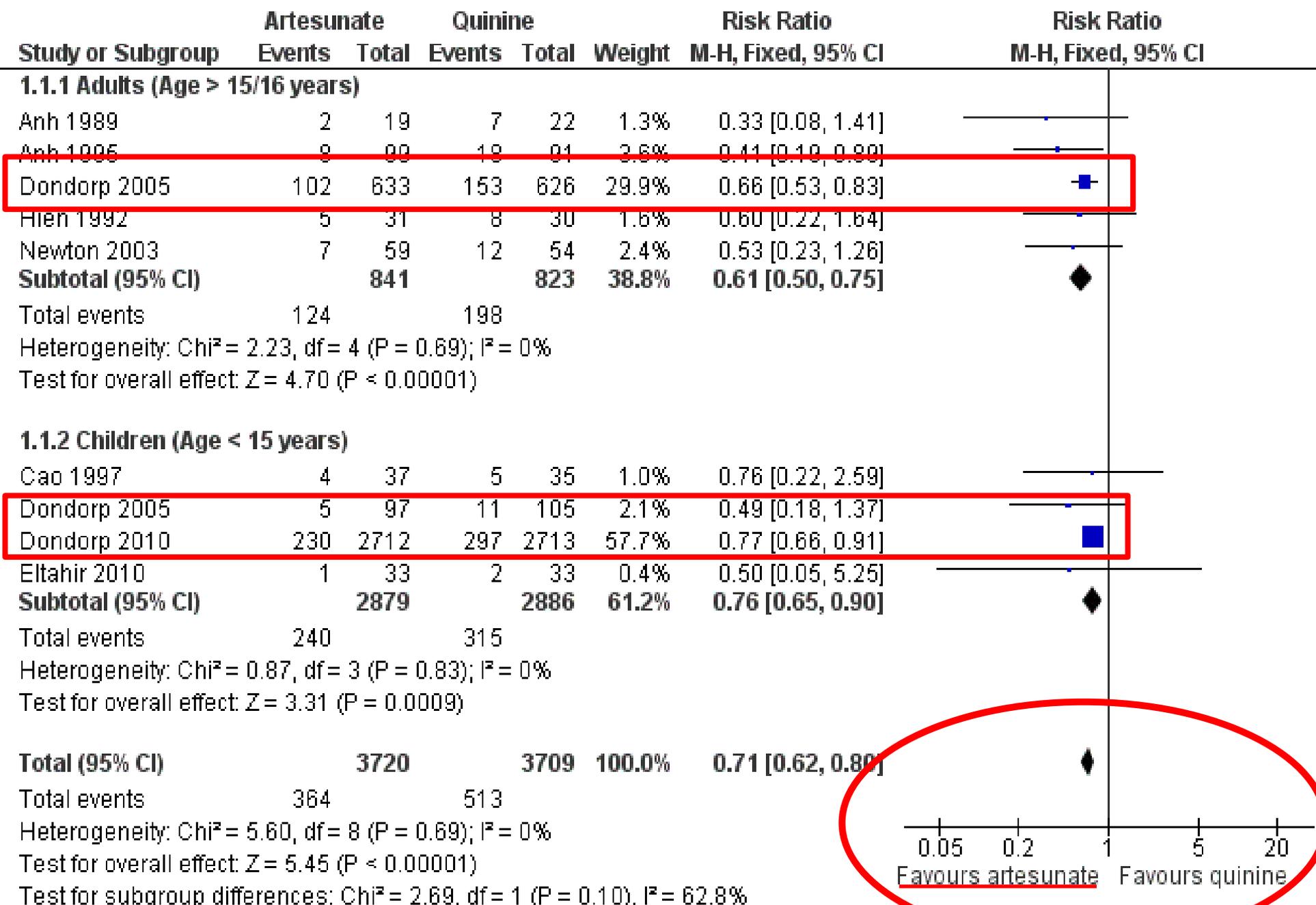
charge parasitaire



CQ : chloroquine

Semaines

White *et al.* AAC. 1997



La rate : rôle central dans la réponse innée

- Fentes interendothéliales spléniques
- Apprécie les qualités biomécaniques du globule rouge
- « Filtre qualité »

➔ Rétention

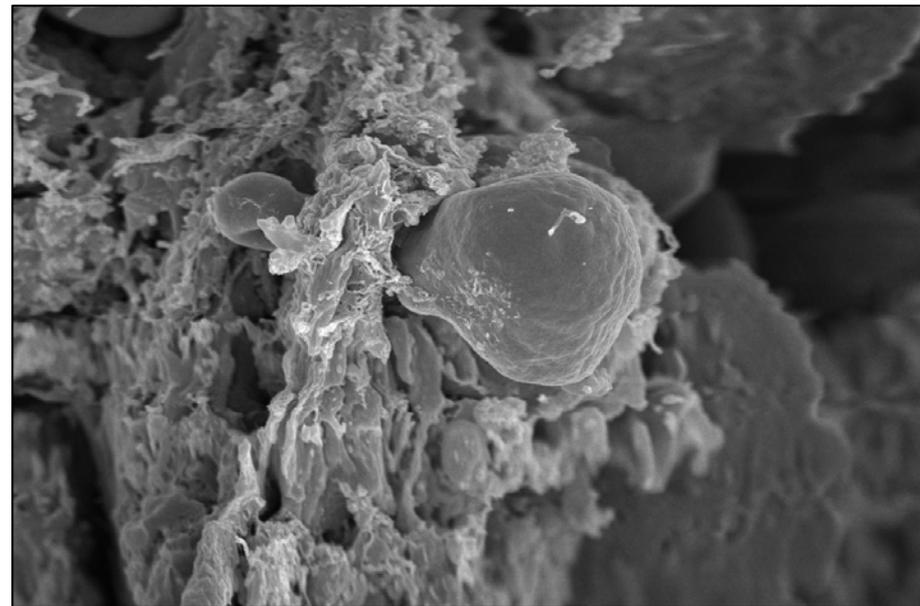
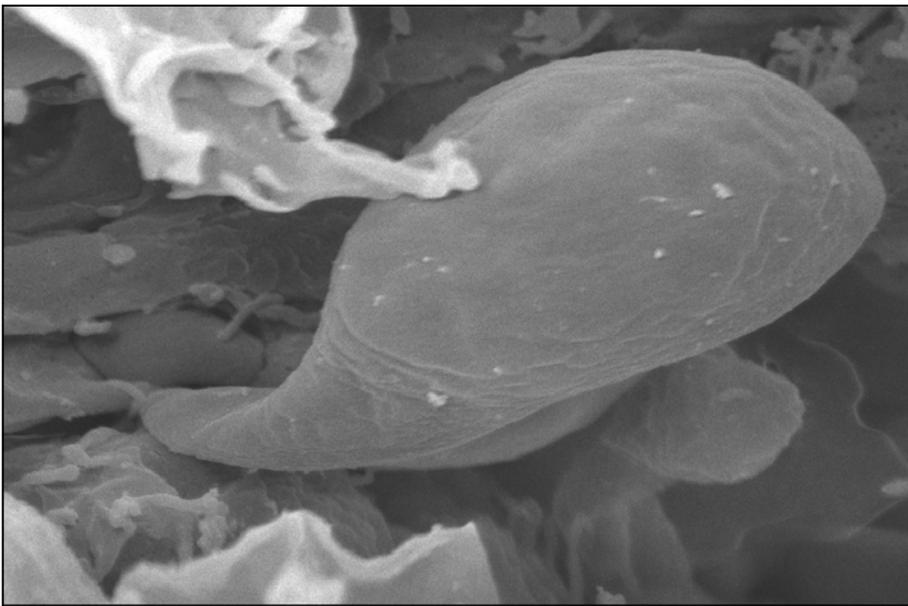
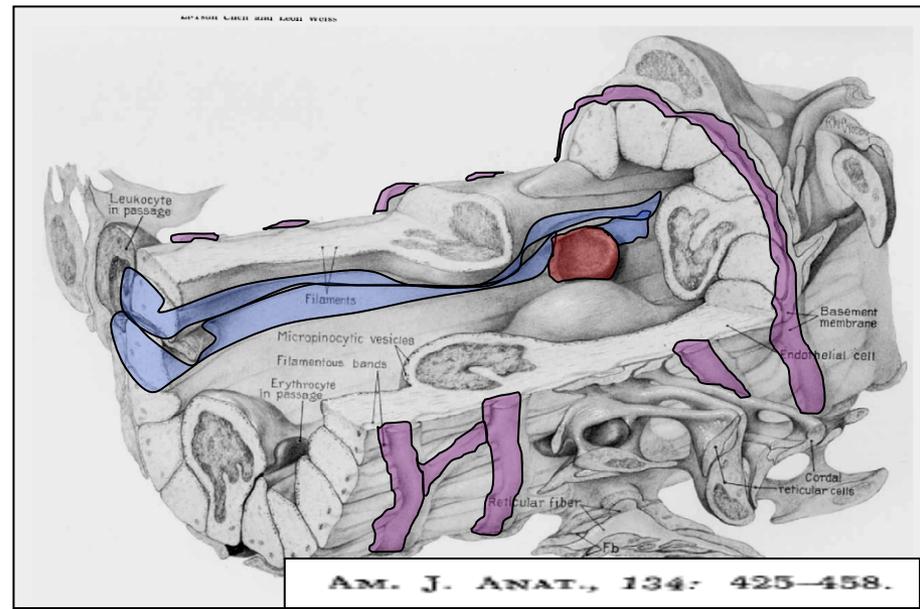
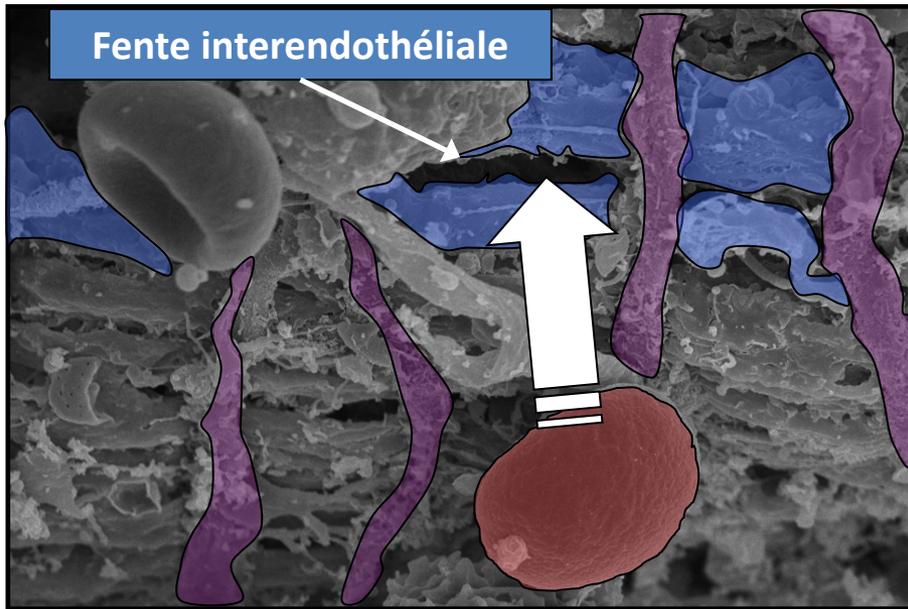
➔ « Pitting » ou épépinage

Buffet *et al.* Blood. 2010
Safeukui *et al.* Blood. 2008

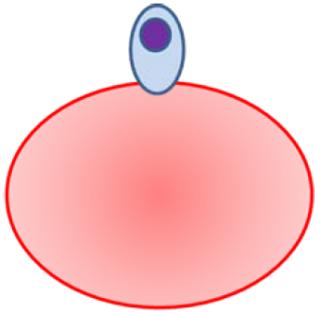
*Phénomène naturel : corps de Heinz, Howell-Jolly...

*Au cours de l'infection palustre : « processus par lequel le résidu parasitaire est extrait du globule infecté, sans hémolyse, lors de son passage au travers des fentes inter-endothéliales spléniques »

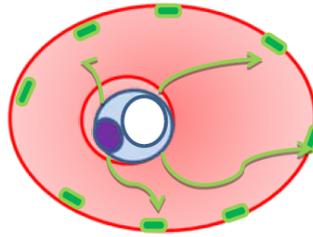
Microstructure filtrante : paroi des sinus spléniques



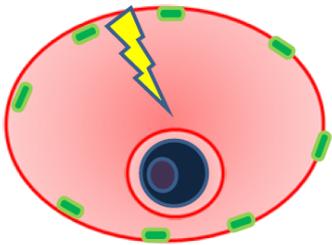
1. Invasion d'un globule rouge (GR) par *Plasmodium falciparum*.



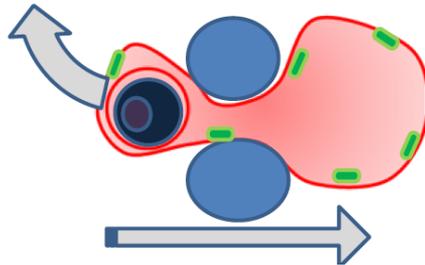
2. Maturation d'un jeune trophozoïte. Des molécules parasitaires (dont Resa) sont déposées à la face interne de la membrane érythrocytaire.



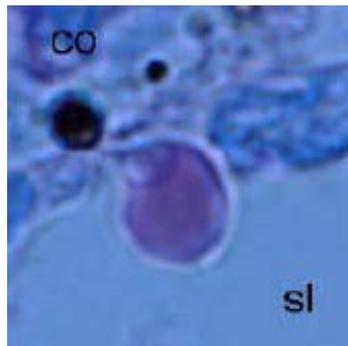
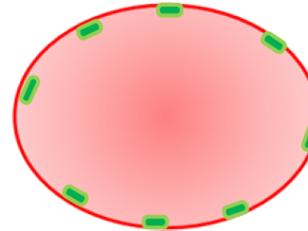
3. L'exposition d'un GR parasité à l'artésunate induit des altérations parasitaires



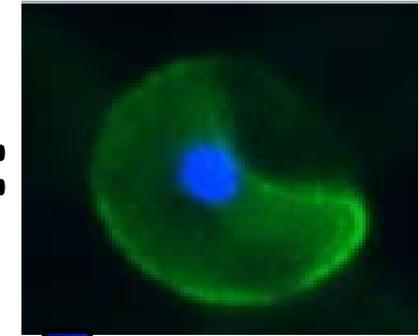
4. Au franchissement de la fente inter-endothéliale splénique, le parasite altéré est expulsé de son GR hôte (processus de pitting)



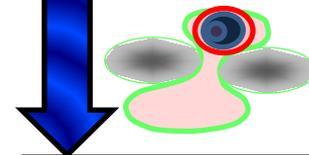
5. Le GR préalablement infecté (Positif en EMIF, négatif au DAPI) est relargué, intact, dans la circulation



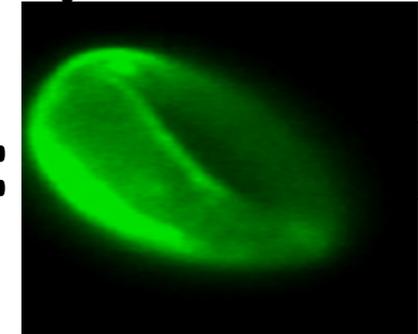
EMIF



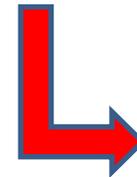
iRBC



Rate pitting



oiRBC

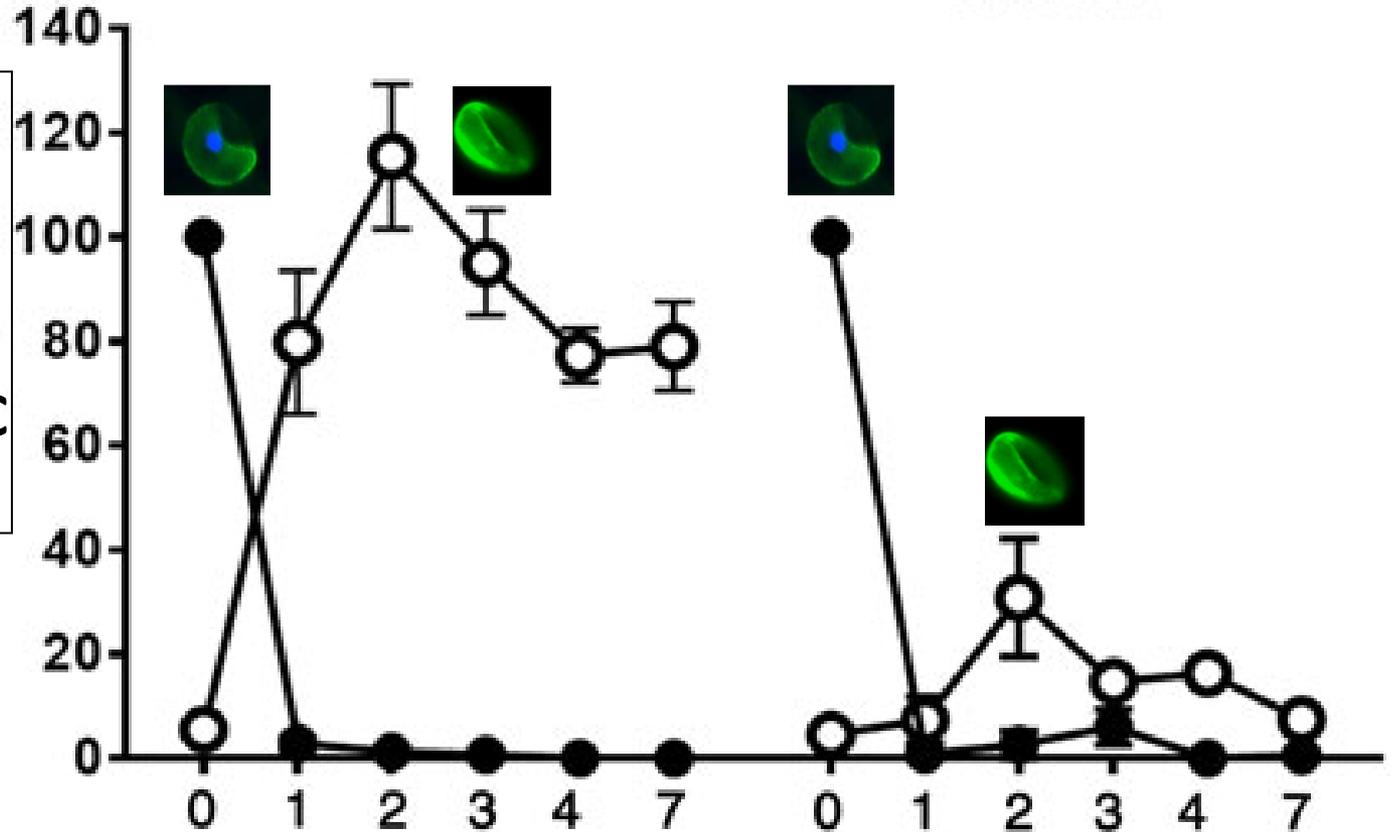


Circulation

Pitting sous artésunate (n=48)

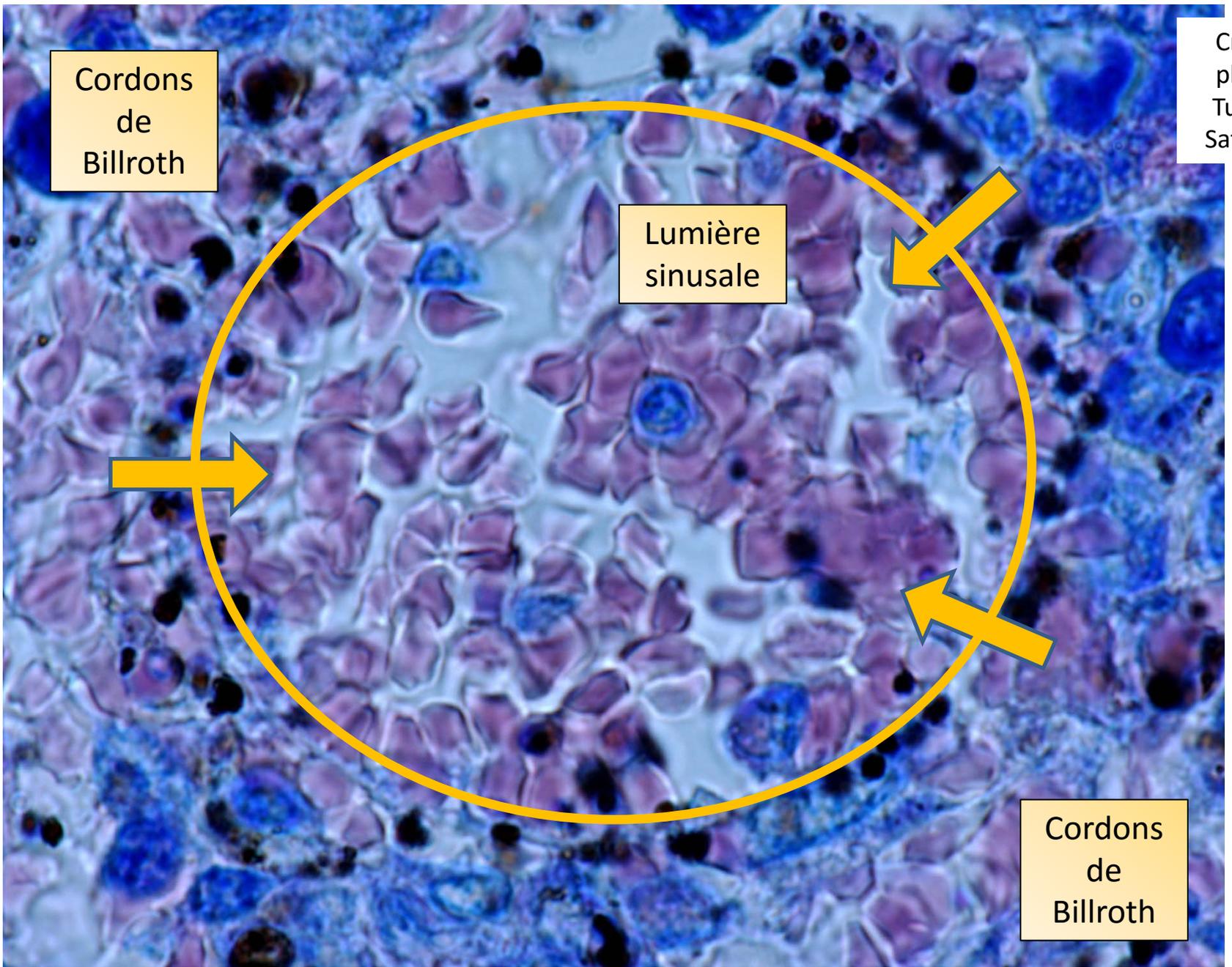
Pitting sous quinine (n=35)

(Nombre d'érythrocytes de chaque sous populations / Nombre d'iRBC à H0) x 100



Ndour *et al.*
JID. 2015

Temps après le début de traitement (j)



Cordons
de
Billroth

Lumière
sinusale

Cordons
de
Billroth

Coupe de rate humaine patient décédé traité par AS (Coloration PAS, Microscopie optique x 400)

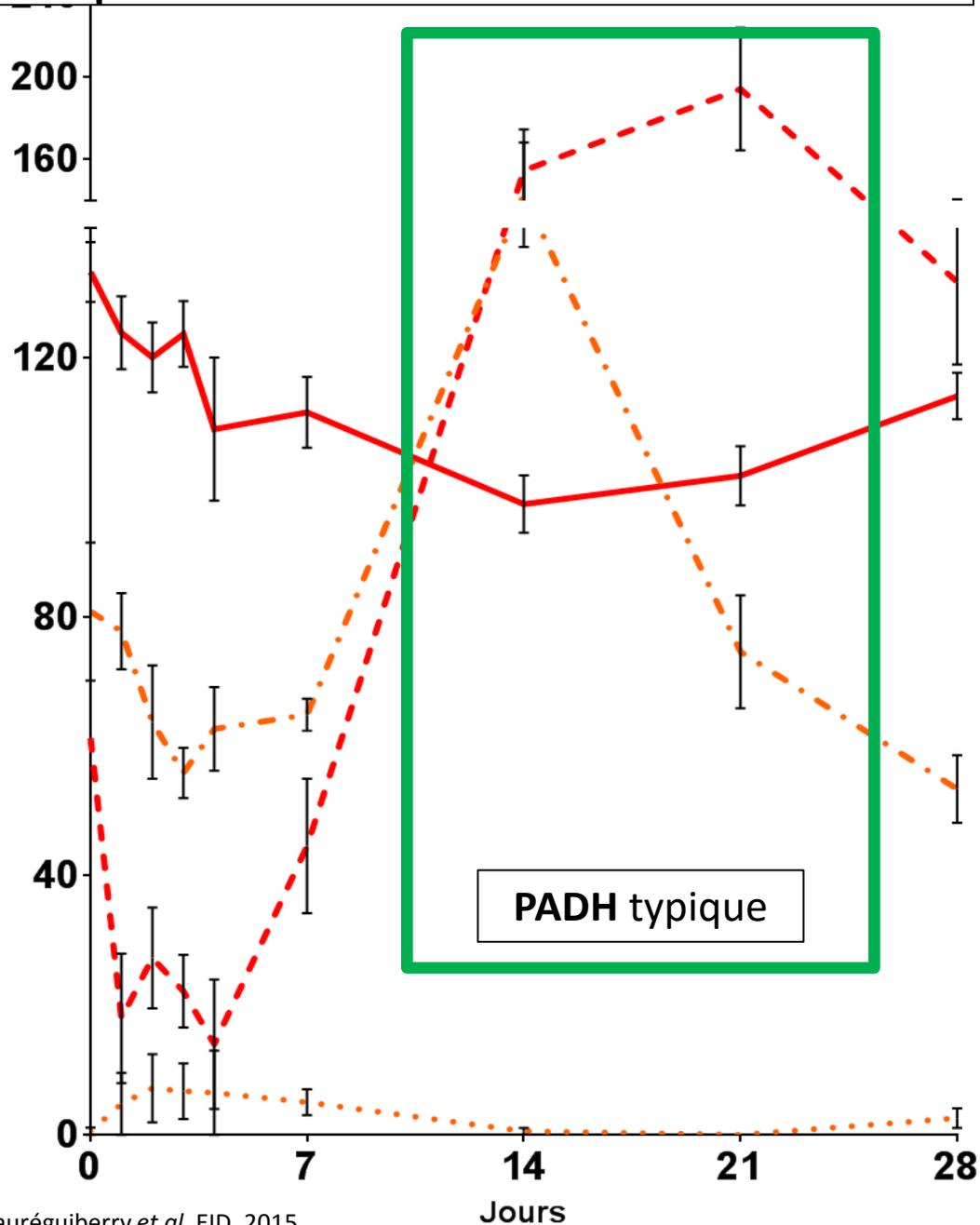
Saison 2

le « drame »



Pathé Cinéma* Image

Expérience hors zone d'endémie



Hors zone d'endémie
Jusqu'en 2011...
Efficacité conforme à la littérature

Zoller, *et al.* EID. 2011

**Tolérance :
ANEMIE
HEMOLYTIQUE
DIFFEREE !**

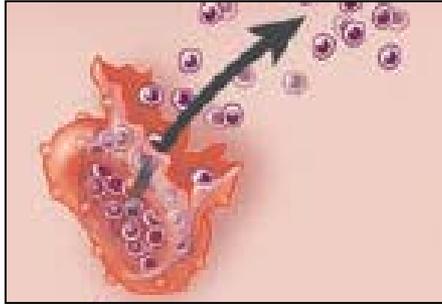
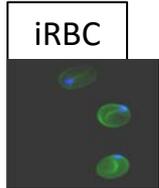
Pas sous Quinine
Causes habituelles : non
20 à 30%
A l'import,
En Afrique, en Asie

PADH typique

- Zoller 2011
- Buffet, Jauréguiberry 2013
- Jauréguiberry, Ndour 2014
- Rolling 2014
- Jauréguiberry 2015
- Kurth 2015
- Plewes 2015
- Rolling 2013
- Sowunmi 2015

Approche corpusculo-chronologique de la destruction

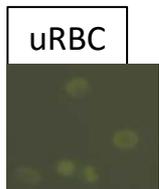
Temps



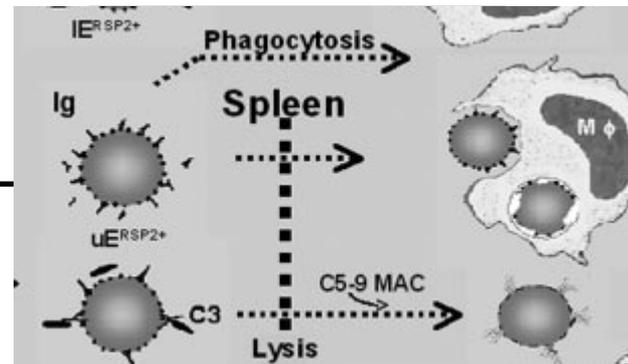
Rosenthal. NEJM.2008

Schizontes traités / Mφ
 Rétection splénique des formes « âgées », formes « anneau » traitées / Mφ
 AHAI
 AHIM (→FBH ?)
 Stress oxydatif (→FBH ?)

∅

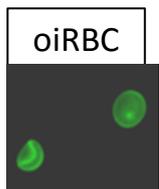


Rupture rosettes ?
 Activation du C' / Mφ
 Rétection splénique des RSP2+ / Mφ
 AHAI
 Stress oxydatif



Layez et al. Blood. 2005

Rétection splénique des RSP2+ ou autre « décorés-altérés » / Mφ (→PADH ?)
 AHAI
 AHIM
 Stress oxydatif



∅

∅

Rétection splénique RBC « décorés et/ou altérés » / Mφ (→PADH ?)
 AHAI
 AHIM
 Stress oxydatif

Résumé de la problématique

Requête OMS octobre 2013

- Incidence
- Gravité et impact
- Substratum physiopathologique
 - En rapport avec le mode d'action de la molécule
 - Ne survient pas chez tous les patients
- Facteur prédictif de survenue

Saison 3 des réponses

- Incidence
- Impact
- Physiopathologie
- Marqueur pronostic du risque de PADH

Post Artesunate Delayed Hemolysis and Anemia (Studies with ≥ 8 patients)

First author name	Year	'N'pts treated w AS w follow up for Anemia	Design study	TTT	'PADH' lato sensu	Transfusion
Morch	2008	9	SM, imported, retrospective	AS+D, AS+Clinda, AS	0	0
Bartoloni	2010	8	SM, imported, retrospective	AS+Q	0	0
Zoller	2011	25	SM, imported, retrospective	AS	6*	5
CDC	2012	39	SM, imported	AS, Q before sometime	0	na
Kreeftmeijer-Vegter	2012	55	SM, imported, retrospective	AS, AS+D, AS+Clinda, Q before sometime	7**	4
Eder	2012	24	SM, imported, retrospective, comparative	AS vs. Q	1	1
Rolling	2013	8	SM, imported, retrospective, comparative	AS vs. Q	5	3
Jauréguiberry	2015	78	SM, imported, prospective	AS, Q before sometime	21	1
Kurth	2015	70	SM, imported, retrospective, comparative	AS vs. Q	19	na
Boillat	2015	18	SM, imported, retrospective	AS	4***	3
TOTAL (%)		334	All retrospective, 1 prospective		63 (19)	17 (27)

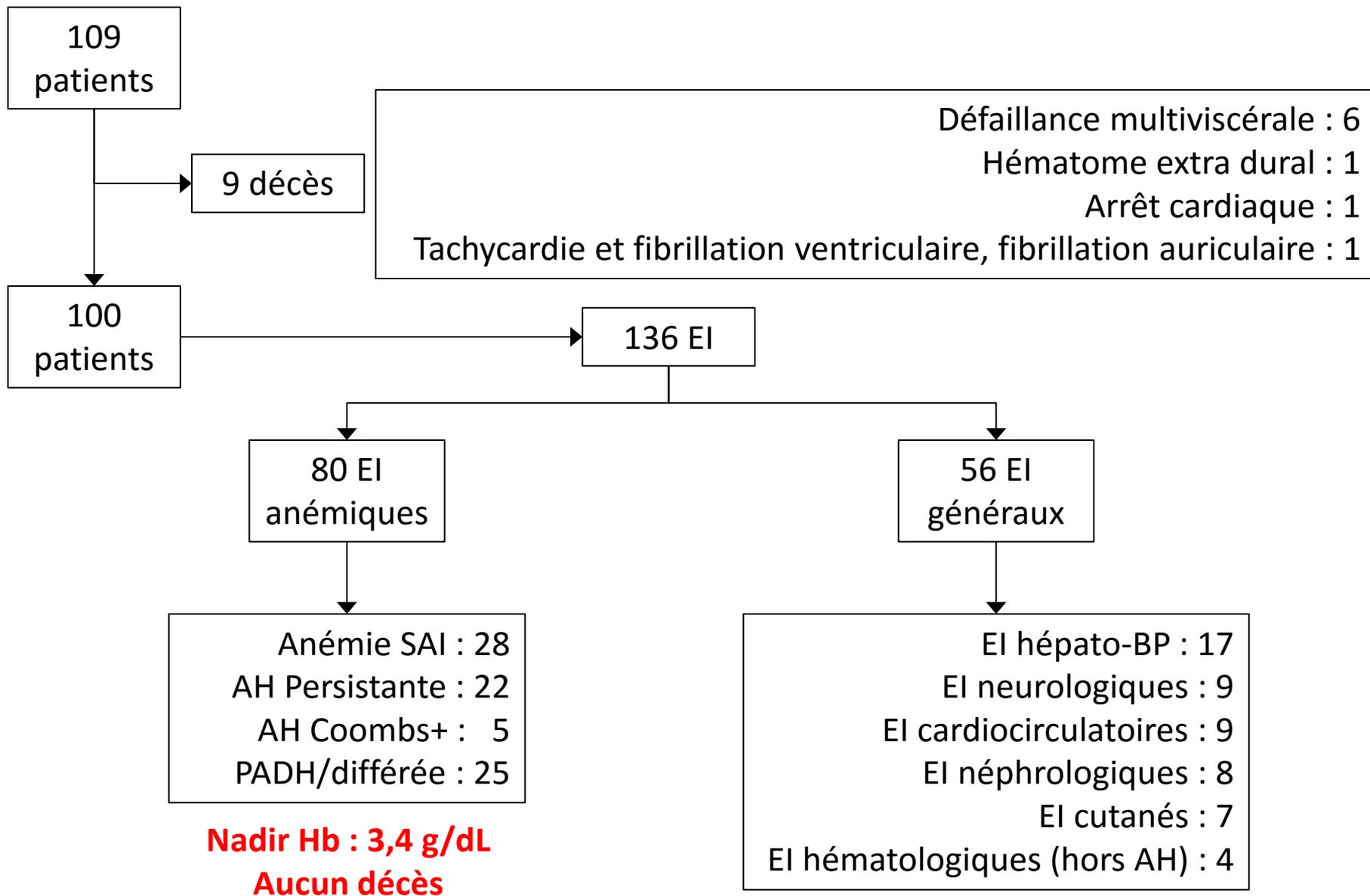
*: 3 PADH, 3 Persistent

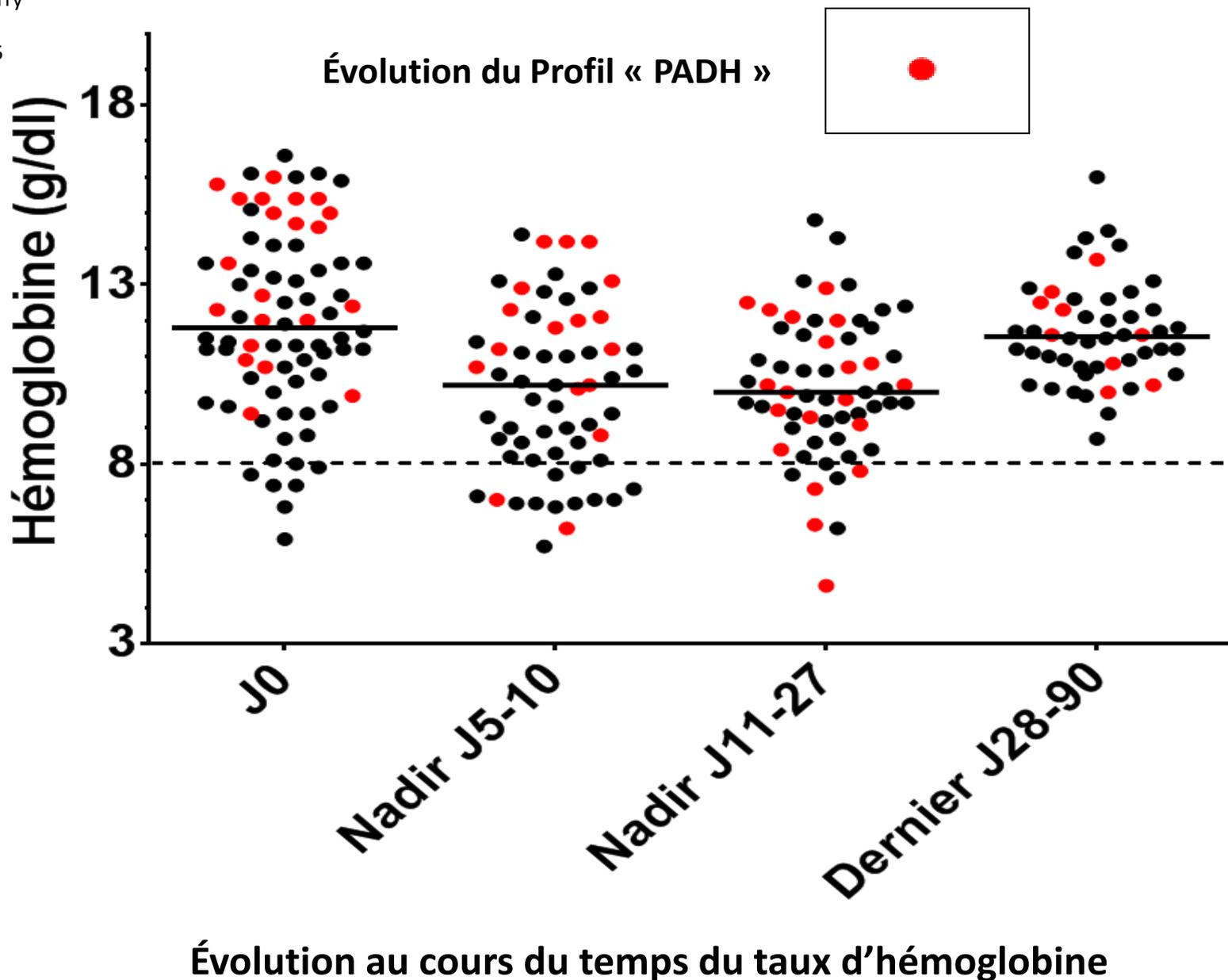
** : 6 PADH, 1 Persistent

***: 3 PADH, 1 Persistent

Données Déclarations PV nationale, 2011-2016

EI : effet indésirable





50% des taux d'hémoglobine ≤ 8 g/dl entre J11 et J27, sont de profil « PADH »

Étude de l'évolution des érythrocytes pîtés au décours du traitement par AS

Pt99

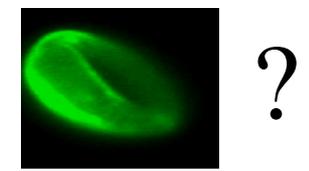
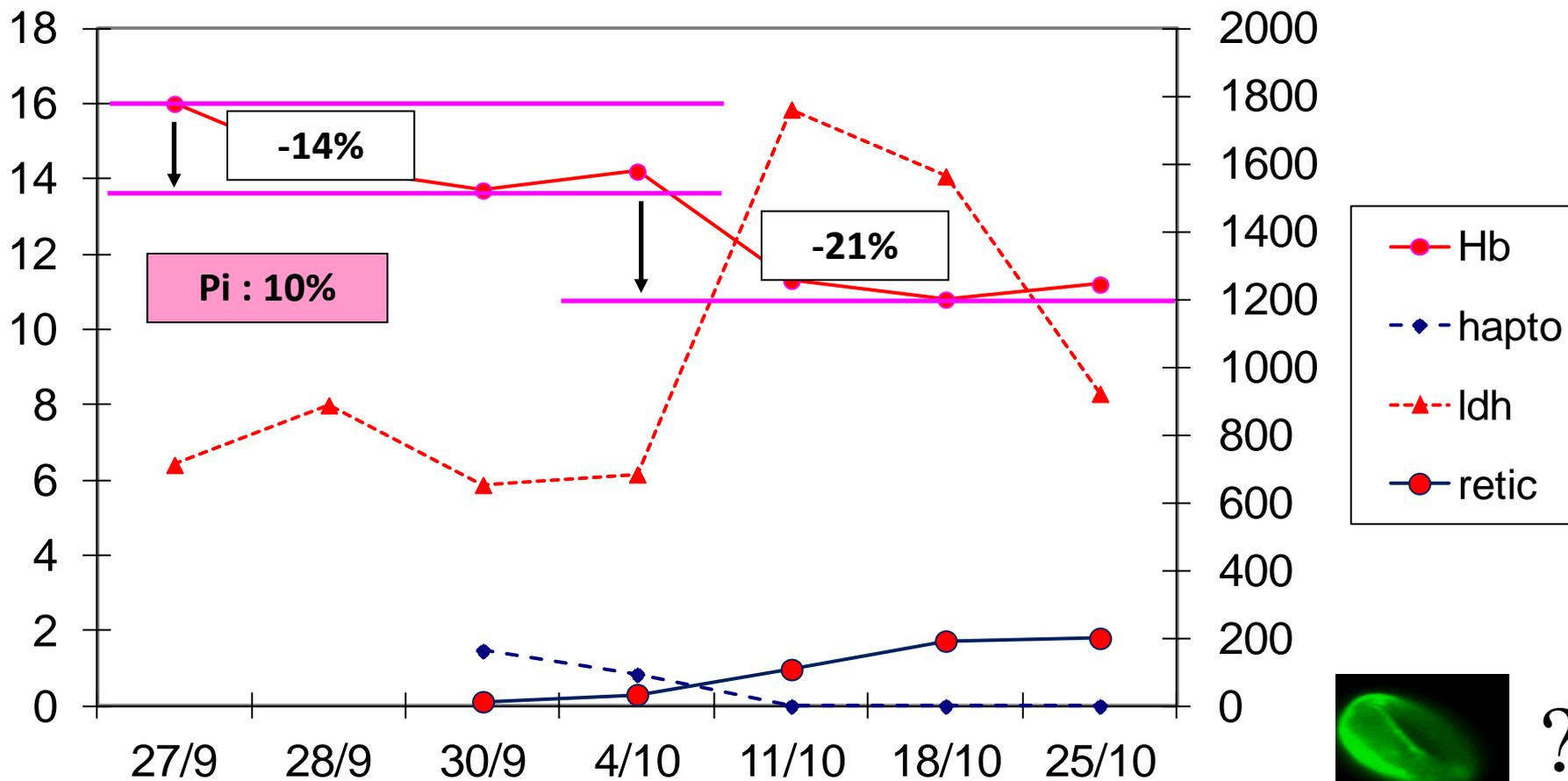
Profil typique

Hb (g/dl)

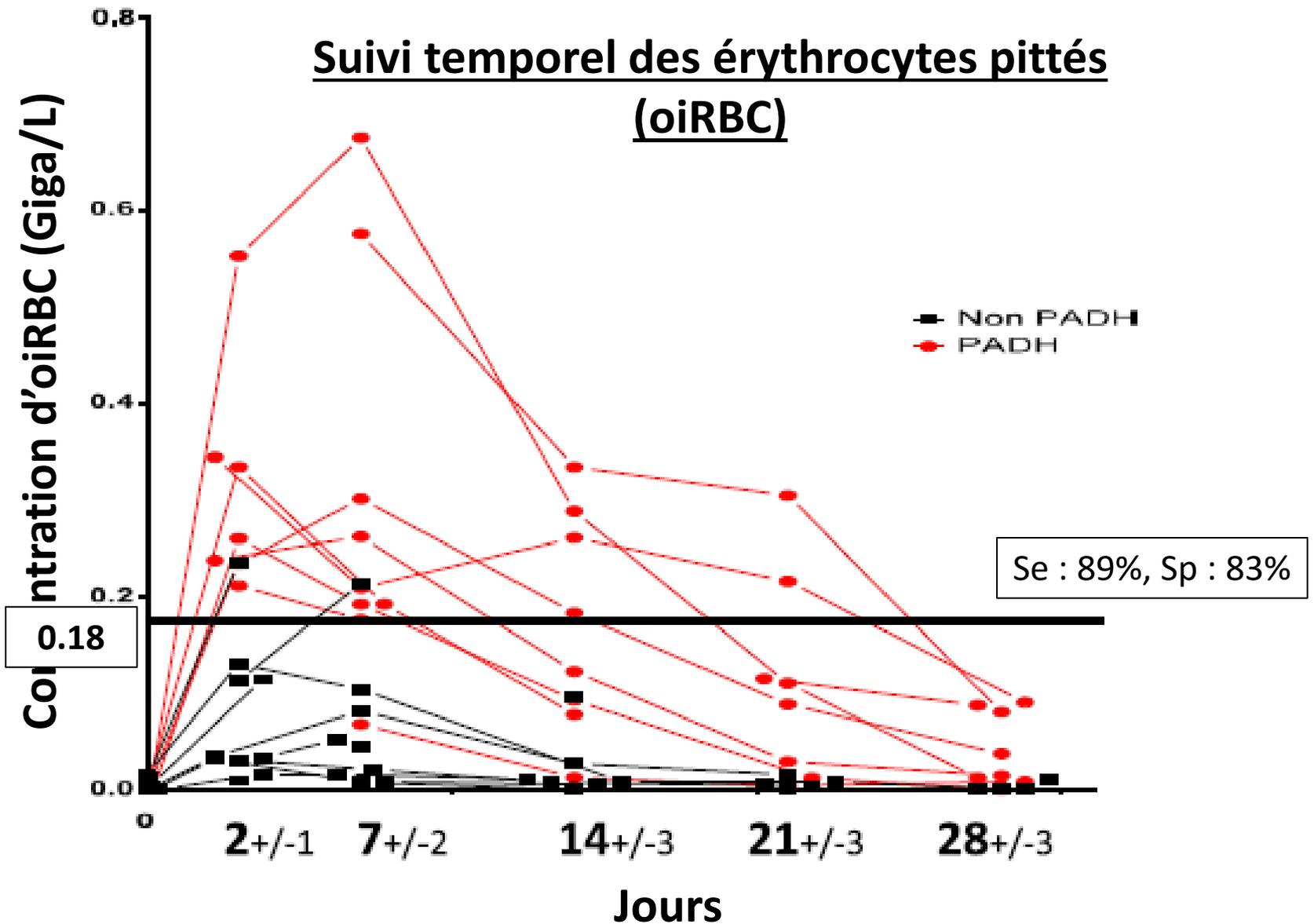
Haptoglobine (g/l)

LDH (UI/l)

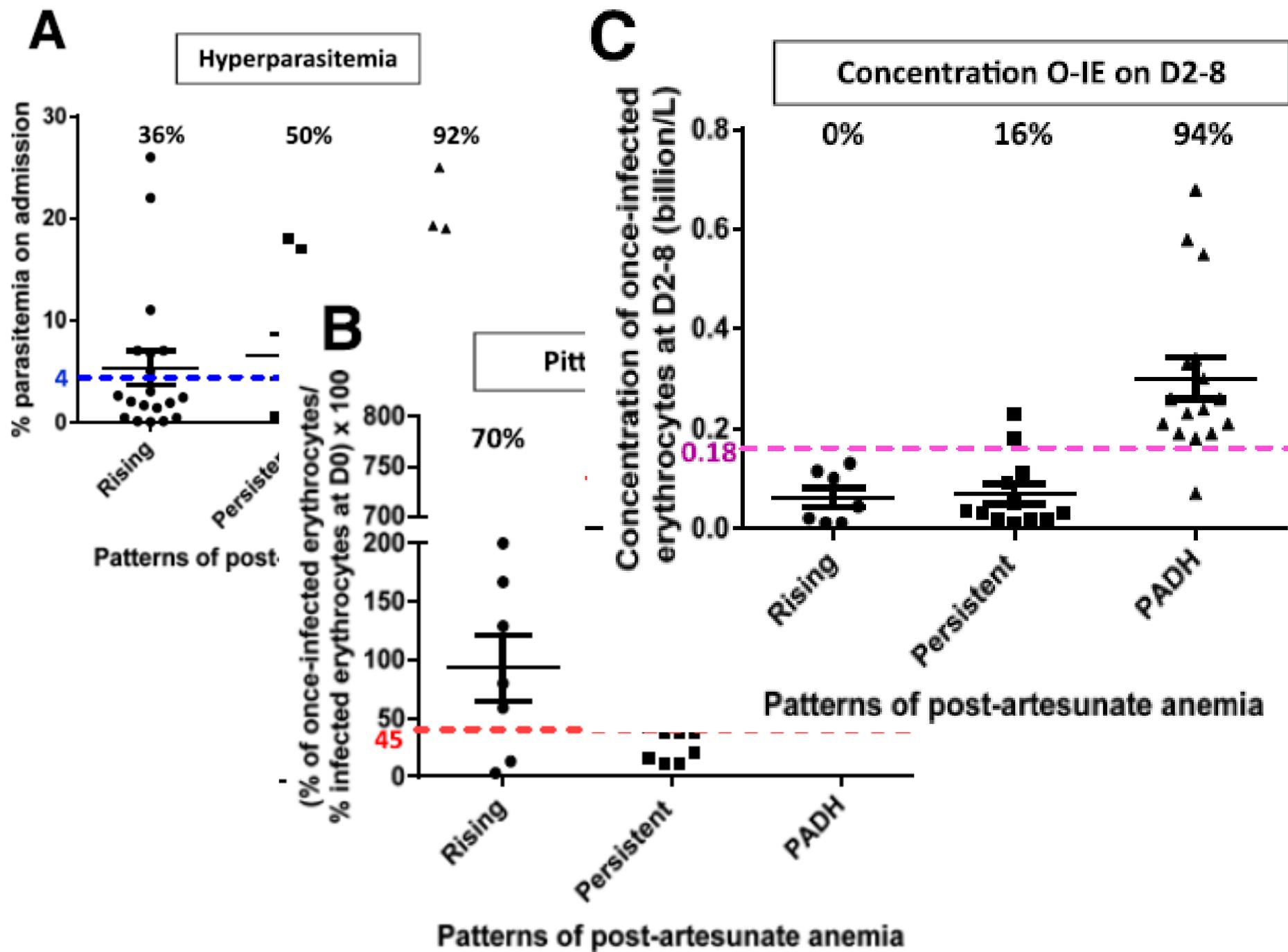
Reticulocytes (giga/l)



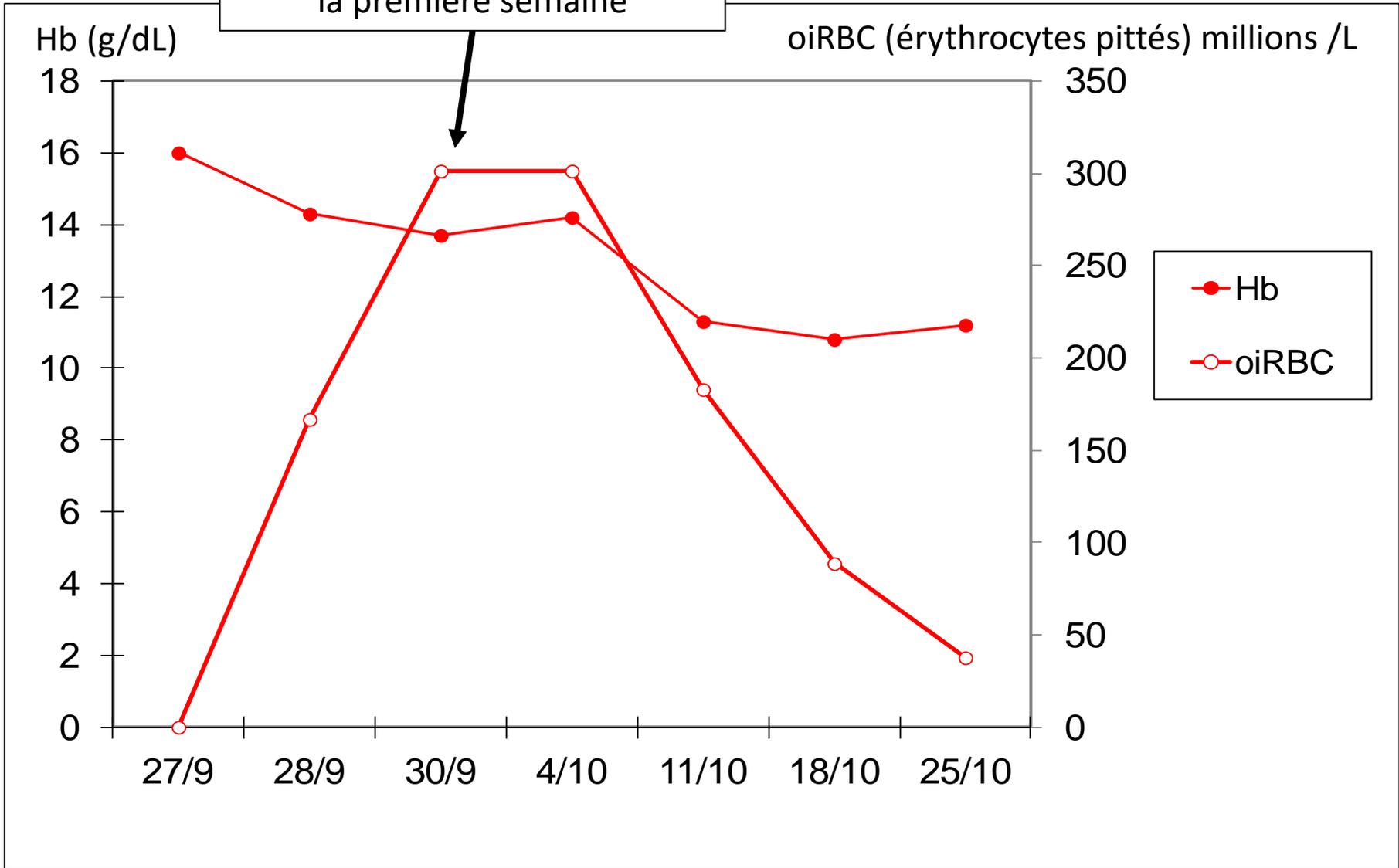
Suivi temporel des érythrocytes pittés (oiRBC)



➔ La PADH est liée au nombre de cellules pittées (oiRBC)



Concentration de pittés durant la première semaine

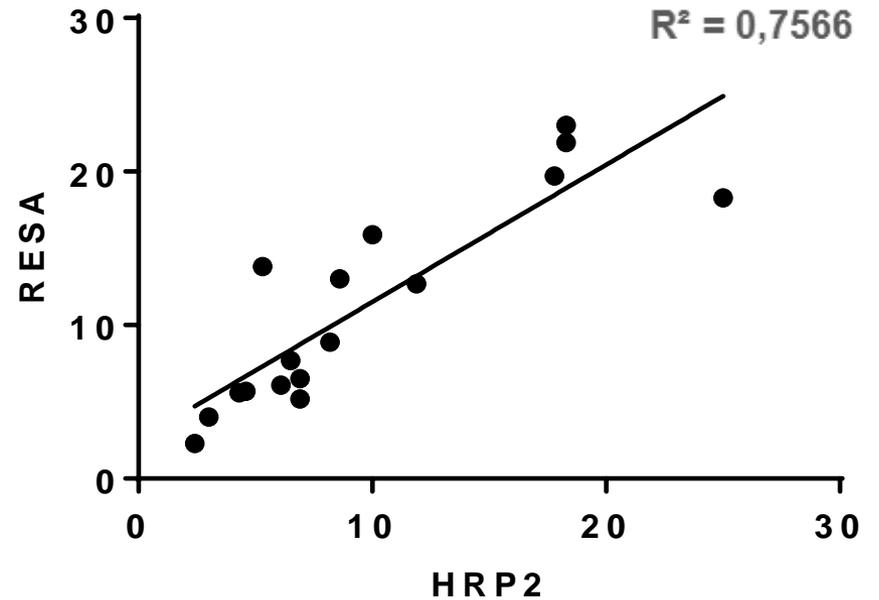
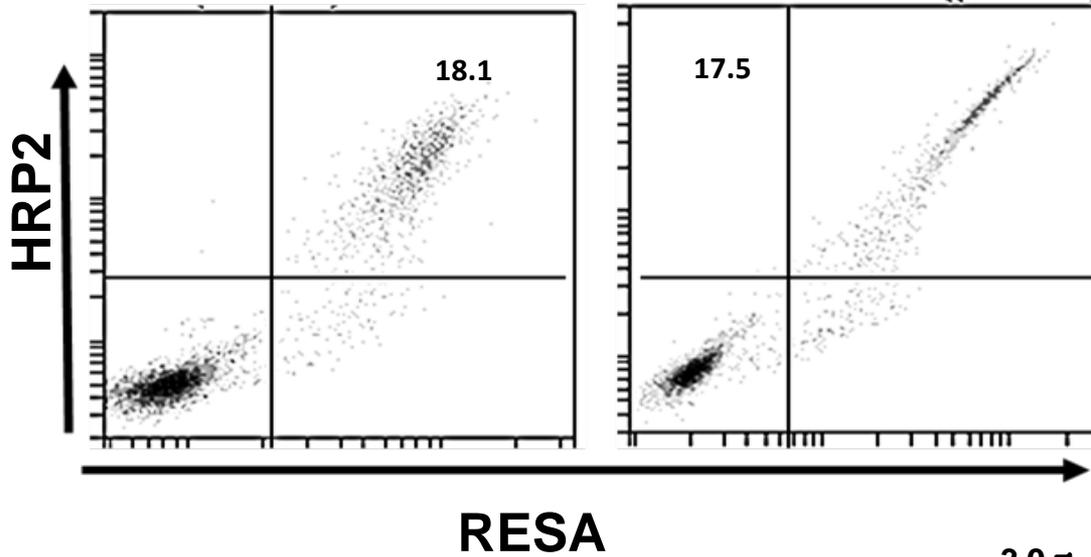


Marqueur prédictif du risque de PADH ?

Corrélation oiRBC et HRP2

Day 3

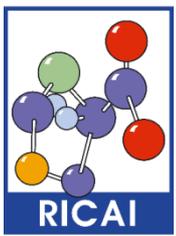
Day 3



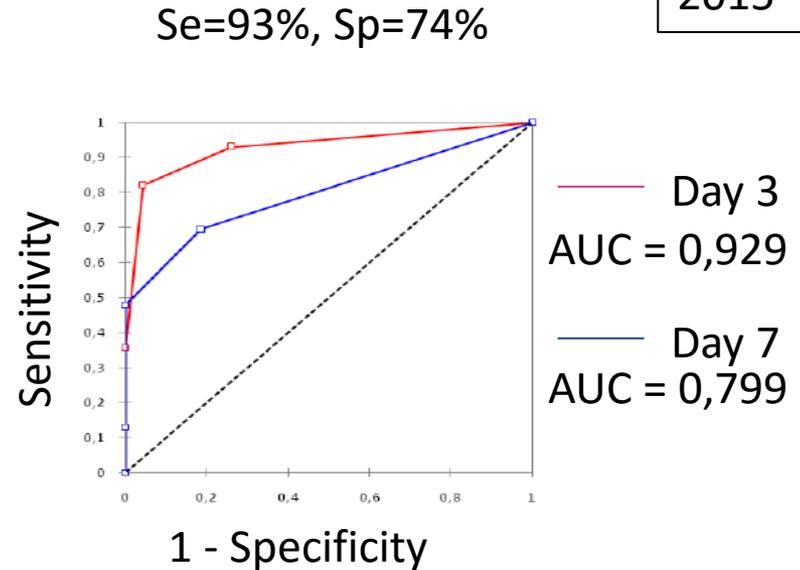
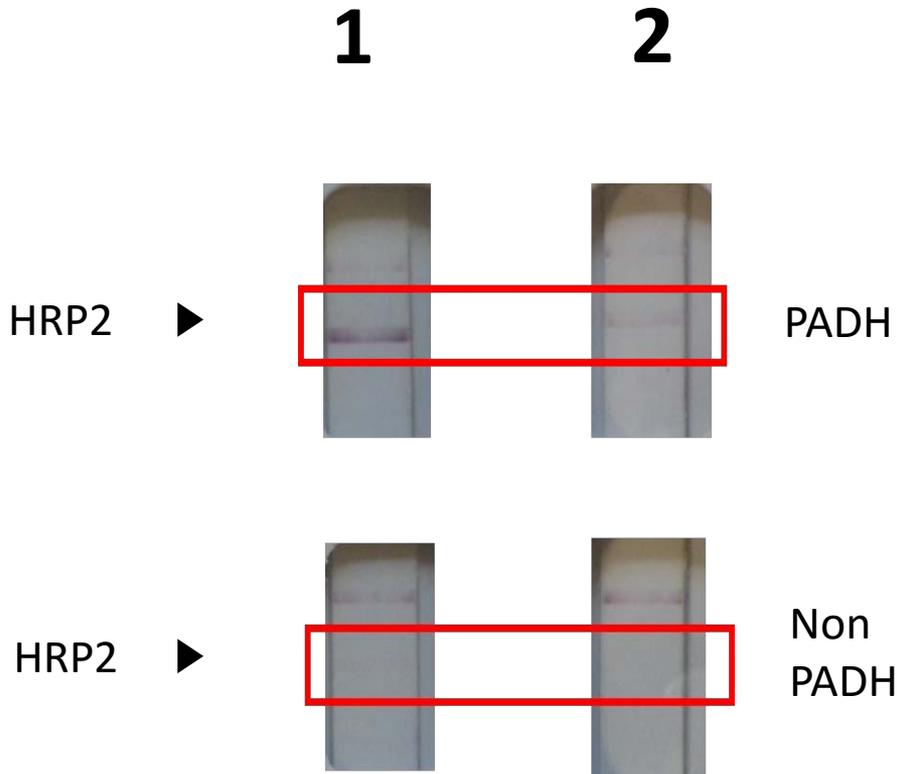
Titration de l'HRP2 par bandelette HRP2 à J3

Ndour A., Larréché S., Argy N. *et al.*

Prix



2015



La mesure de l'HRP2 sur bandelette entre J2 et J4 permet une prédiction fiable de la PADH chez les patients traités par artésunate intraveineux

Conclusion

- AS sauve plus de vie que la quinine
- PADH : effet relatif à l'artémisinine et ses dérivés
- Incidence précisée :
 - hémolyse fréquente
 - anémie profonde rare
- Physiopathologie éclairée
 - Rôle des oiRBC, mais pas que...
- Nécessité du suivi clinique et biologique
- Développement de marqueurs pronostics

Team

*Erythrocytes Parasites
Physiopathology*

INSERM UPMC

Alioune Ndour

Sébastien Larréché

Camille Roussel

Oussama Mouri

Stéphane Jauréguiberry

Sylvestre Biligui

Liliane Cicéron

Julien Duez

Seidina Diakité

Marc Thellier

Pierre Buffet

CNR Paludisme
Site Pitié Salpêtrière

Martin Danis

Eric Kendjo

Stéphane Jauréguiberry

Pierre Buffet

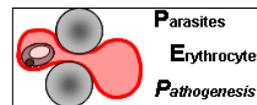
Marc Thellier

MIT GHPS
Éric Caumes
François Bricaire
Stéphane Jauréguiberry

French Artesunate
Working Group

Institut Pasteur Paris
Marie Nguyen
Serge Bonnefoy
Muriel Vray

Université Oxford
Charlie Woodrow
Arjen Dondorp



Inserm

UPMC
PARIS UNIVERSITÉS



InVS
INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE

INSTITUT PASTEUR

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS



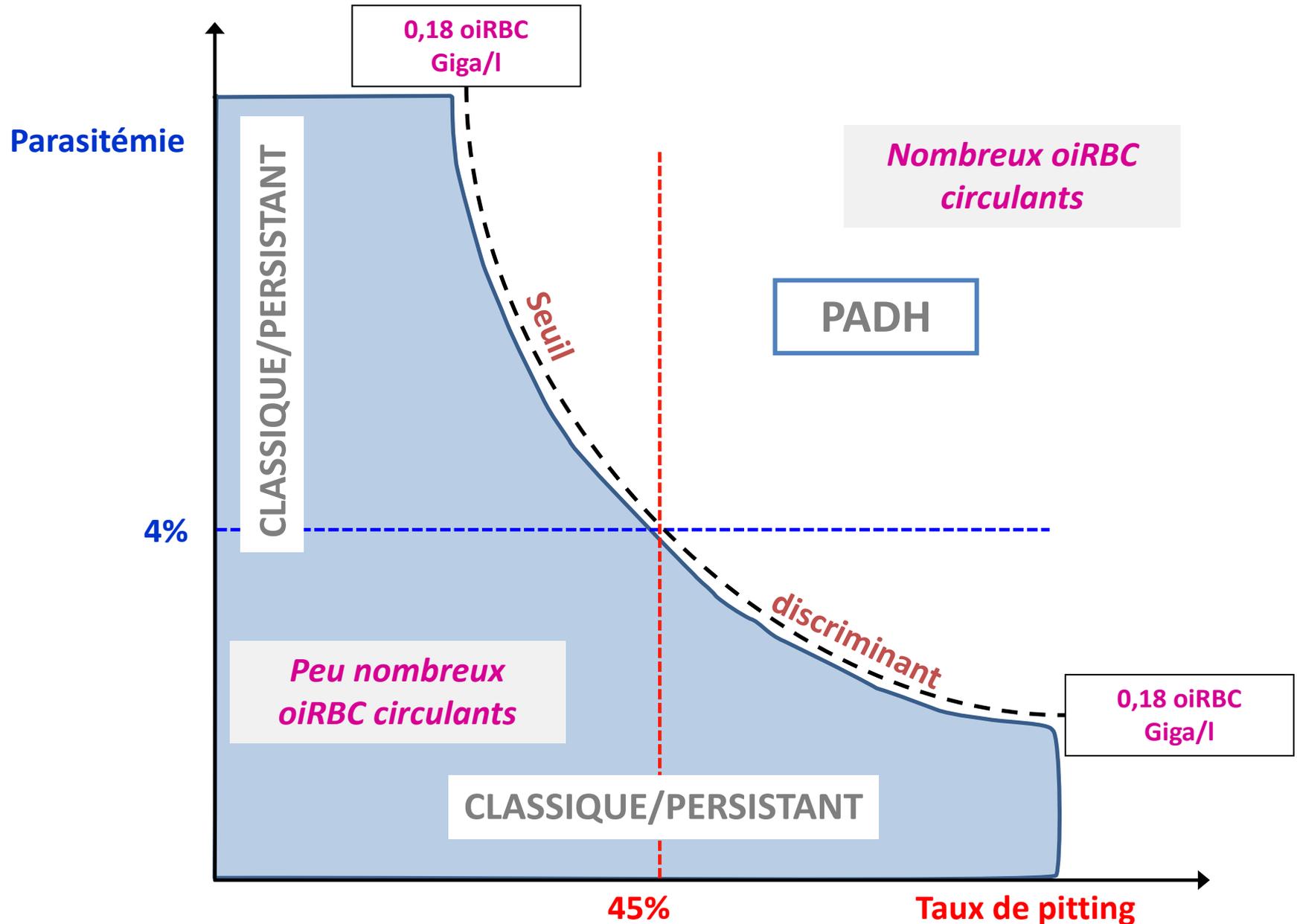
BILL & MELINDA
GATES foundation



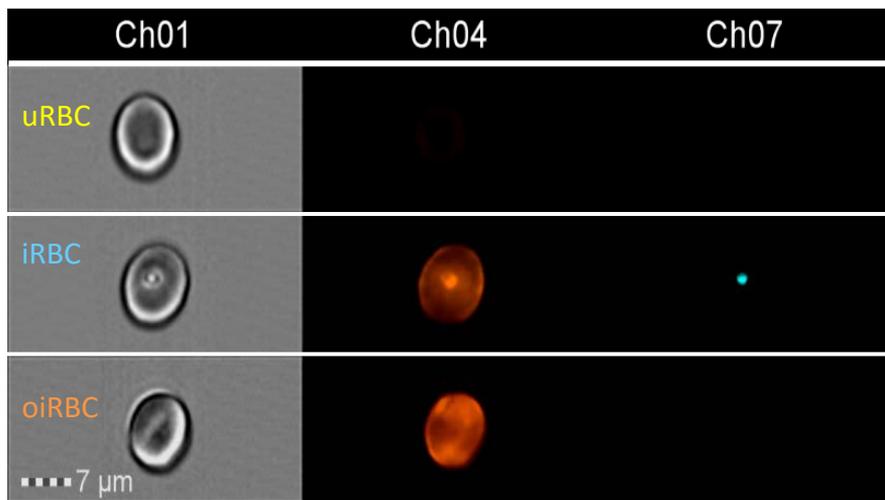
île de France

Fondation
RAOUL FOLLEREAU
reconnue d'utilité publique

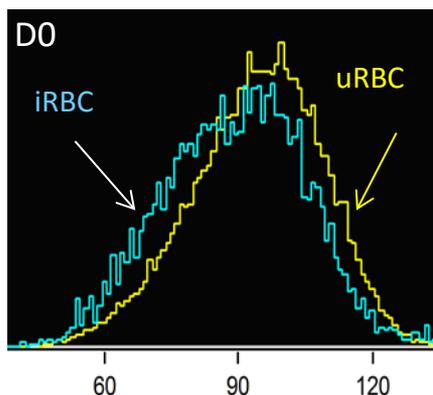
Canevas du risque de PADH = (Pi)x(TxPitting)



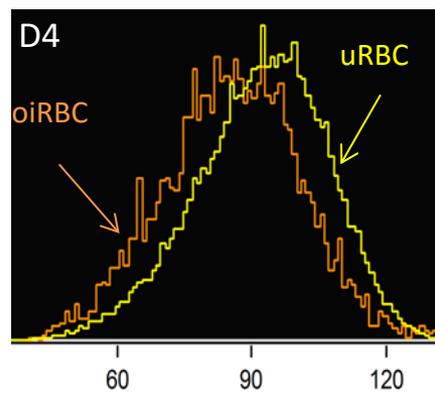
1



2



3



Surface projetée en μm^2

➔ Les GR pitéés sont plus petits que les GR non parasités

Un mécanisme explicatif de la perte ?

D0

D3+/-1

