

## **MALACEF (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable - ATU nominative** **Résumé du rapport de synthèse N°5 (période de mai 2011 à décembre 2015)**

### **1. Historique de la mise en place du système de surveillance**

Depuis fin mai 2011, la spécialité MALACEF® (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable, est disponible en France dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative pour le traitement des accès palustres graves à *Plasmodium falciparum* remplissant les critères de gravité de l'OMS. L'utilisation du MALACEF® dans ce cadre fait l'objet d'une procédure de surveillance étroite mise en place par l'ANSM dont les modalités sont définies dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT). Le CNR Paludisme-PSL est en charge du suivi national des patients traités avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) du même hôpital et le support technique, financier et en personnel de l'Equipe INSERM UPMC « Erythrocytes Parasites Physiopathologie » (EPP) du Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI) – Paris.

L'artésunate IV bénéficie d'une Autorisation de Mise sur le Marché en Chine et dans plusieurs pays d'Afrique mais ni en Europe ni aux Etats-Unis.

La spécialité MALACEF® (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable a reçu une désignation orpheline (EU/3/07/430) par l'Agence européenne des médicaments en Février 2007

### **2. Données générales de l'utilisation de l'artésunate intraveineux, en France, sur la période mai 2011 - décembre 2015 au cours du traitement du paludisme d'importation**

#### **2.1 Contexte clinique des demandes**

Sur la période de mai 2011 à décembre 2015, **919** patients ont reçu de l'Artésunate intraveineux (MALACEF®) en première (705, 77%) ou deuxième (210, 23%) ligne de traitement. Le tableau était un accès palustre grave dans **89%** des cas.

Les cas cliniques d'utilisation de l'artésunate intraveineux ont été conformes au PUT dans 89% des cas (Tableau 1). Les 11% restants ont bénéficié de l'artésunate intraveineux, alors qu'ils n'étaient pas considérés comme accès palustre grave à *P. falciparum*. Ainsi, l'artésunate intraveineux a été prescrit dans 10,5% des cas lors d'accès non grave (simple), en présence de vomissements (5,1%) ou sans vomissements (5,4%).

Caractéristique de l'accès palustre	N=919
Type d'épisode (%)	
▪ simple avec vomissements	47 (5,11)
▪ simple sans vomissements	50 (5,44)
▪ asymptomatique	2 (0,22)
▪ grave	817 (88,90)
▪ données non renseignées	3 (0,33)

**Tableau 1.** Type d'accès palustre ayant bénéficié d'un traitement par artésunate intraveineux (France, mai 2011- décembre 2015).

### Des informations complémentaires ont pu être obtenues concernant 7 des 102 patients traités par artésunate intraveineux dans une indication hors PUT

- 1 patient allergique à la quinine et sans critères de gravité a reçu de l'artésunate pour un accès palustre avec vomissements. L'évolution a été favorable.
- 3 patients ont été traités par artésunate intraveineux en raison d'une erreur de détermination ou de transmission de la parasitémie initiale sans autre critère de gravité.
- 1 patiente a été traitée en raison d'une découverte fortuite de trophozoïtes de *P. falciparum* lors de la surveillance de la numération formule sanguine en post-opératoire d'un remplacement mitral.
- 1 patient a été traité pour un paludisme à *P. falciparum* considéré comme grave au SAU, reclassé en accès simple par les réanimateurs.
- 1 patient avait un accès à *P. ovale* avec un hématome extra dural, considéré initialement comme un neuropaludisme à *P. falciparum* compte tenu du caractère non formel de l'identification d'espèce plasmodiale dans le contexte de l'urgence

## 2.2. Données démographiques

L'âge moyen des patients ayant reçu de l'artésunate intraveineux est de 40,8 ans avec des âges extrêmes allant de 0 à 82 ans. Le sexe ratio H/F est de 1,8. Les tranches d'âges des patients traités sont présentées dans le tableau 2.

Tranche d'âge	
▪ <15 ans (%)	66 (7,18)
▪ 15-44 ans (%)	443 (48,20)
▪ 45-64 ans (%)	338 (36,78)
▪ ≥65 ans (%)	72 (7,83)

**Tableau 2.** Répartition des âges des patients traités par artésunate intraveineux (France mai 2011-décembre 2015).

### **2.3. Données de parasitologie**

L'espèce est connue pour les 919 patient(e)s traité(e)s. Il s'agit de *Plasmodium falciparum* (99,5% des cas) seul ou avec la présence d'autres espèces plasmodiales (1 accès à *P. ovale* et 2 accès à *P. vivax*). La parasitémie à J0 est connue pour 812 patient(e)s traité(e)s par artésunate intraveineux. Elle est de 5% (médiane) avec des extrêmes allant de 0.003% à 57%.

### **2.4. Répartition géographiques et centres hospitaliers des mises sous traitement**

76 structures hospitalières répertoriées dans la base du CNR, réparties sur l'ensemble du territoire ont traité au moins un cas de paludisme par artésunate intraveineux en France (Tableau 3) sur la période mai 2011-décembre 2015. La dénomination « CNR » du Tableau 3 rend compte des informations recueillies par le CNR du paludisme et déclarés sur la base de données unifiée mais concernant des patients traités dans des établissements n'appartenant pas au réseau des correspondants du CNR (pas d'identifiant hospitalier répertoriés donc enregistrés sous le label générique du « CNR », Tableau 3).

Hôpital	N	%	Hôpital	n	%
CNR	119	12.95	Limoges	7	0.76
Paris-Bichat	69	7.51	Marseille-Timone	7	0.76
Paris-Pitié-Salpêtrière	68	7.4	Paris-Saint-Antoine	7	0.76
Bicêtre	47	5.11	Chambery	6	0.65
Paris-HIA Begin	36	3.92	Amiens	5	0.54
Nantes	32	3.48	Paris-Trousseau	5	0.54
Bobigny-Avicenne	30	3.26	Toulon Naval	5	0.54
Hospices Civils de Lyon	28	3.05	Boulogne	4	0.44
Montpellier	27	2.94	Créteil-Henri Mondor	4	0.44
Bordeaux	26	2.83	Strasbourg	4	0.44
Paris-Tenon	25	2.72	Tourcoing	4	0.44
Rouen	21	2.29	Bondy-Jean Verdier	3	0.33
Rennes	20	2.18	Brest	3	0.33
Nice	17	1.85	Caen	3	0.33
Marseille-HIA Laveran	16	1.74	Le Mans	3	0.33
Toulouse-Rangueil	16	1.74	Marseille-DESP-Sud	3	0.33
Colombes-Louis Mourier	14	1.52	Reims	3	0.33
Villeneuve St Georges	14	1.52	Saint-Brieuc	3	0.33
Angers	13	1.41	Dijon	2	0.22
Poitiers	13	1.41	La Roche sur Yon	2	0.22
Saint-Denis	13	1.41	La Réunion	2	0.22
Paris-HEGP	12	1.31	Orléans	2	0.22
Paris-Necker	12	1.31	Saint-Etienne	2	0.22
Paris-Saint Louis	12	1.31	Saint-Malo	2	0.22
Clermont-Ferrand	11	1.2	Vannes	2	0.22
Nancy	11	1.2	Aix en Provence	1	0.11
Aulnay sous-Bois	9	0.98	Fréjus St Raphaël	1	0.11
Besançon	9	0.98	Brest-Clermont-Tonnerre	1	0.11
Clamart	9	0.98	La Rochelle	1	0.11
Paris-Robert Debré	9	0.98	Le Havre	1	0.11
Corbeil Essonne	8	0.87	Longjumeau	1	0.11
Lariboisière	8	0.87	Lyon-Croix-Rousse	1	0.11
Lille	8	0.87	Mulhouse	1	0.11
Nîmes	8	0.87	Niort	1	0.11
Paris-Cochin	8	0.87	Paris-Percy	1	0.11
Tours	8	0.87	Saint-Nazaire	1	0.11
Grenoble	7	0.76	Troyes	1	0.11
			Versailles	1	0.11

**Tableau 3.** Centres hospitaliers français métropolitains ayant traité au moins 1 patient(e) par artésunate intraveineux (France, mai 2011- décembre 2015).

## 2.5. Pays de contamination et principales caractéristiques des patients

Les patients ont contracté le paludisme dans 3 pays principaux : la Côte d'Ivoire, le Cameroun et le Mali. La durée des séjours en zone endémique pour le paludisme est résumée dans le tableau 4. Seuls 177 (19,26%) des voyageurs (N=919) avaient mentionné la prise d'une chimioprophylaxie antipalustre au cours de leur séjour, cette donnée n'étant pas renseignée pour 106 d'entre eux (11,5%). L'utilisation d'une protection personnelle antivectorielle était mentionnée par 123 (13,4%) voyageurs (données non renseignées, n=311, 33,8%). Parmi les patients traités par artésunate intraveineux (N=919), 119 (13%) indiquaient avoir reçu dans les 30 jours précédents un traitement curatif antipaludique (données non renseignées, n=197, 21,5%).

---

### Durée des séjours en zone endémique

▪ < 4 semaines (%)	272 (29,60)
▪ 4-12 semaines (%)	284 (30,90)
▪ > 12 semaines (%)	188 (20,46)
▪ Données manquantes (%)	175 (19,04)

---

**Tableau 4.** *Durée des séjours en zone endémique de paludisme (France, mai 2011- décembre 2015) des patient(e)s traité(e)s par artésunate intraveineux.*

## 3. Données d'efficacité et d'utilisation de l'artésunate intraveineux en France sur la période mai 2011 - décembre 2015 au cours du traitement du paludisme d'importation

### 3.1. Mortalité globale

La mortalité globale des patients atteints de paludisme et traités par artésunate intraveineux a été de **3.05%** (28 décès). La robustesse de cette estimation est affectée par le fait que pour près de 29% des patient(e)s (n=265, 28,84%) la donnée de survie est manquante. Considérant que les patients perdus de vue avant le J28 sont sortis de réanimation et pour la plupart de l'hôpital, et que la mortalité tardive est très rare dans cette maladie, nous avons considéré qu'ils/elles avaient survécu pour l'estimation du taux de mortalité. Par ailleurs, 210 patients ont reçu d'autres médicaments antipaludiques avant l'artésunate intraveineux (MALACEF®), ce qui a pu en influencer l'efficacité intrinsèque.

### Informations complémentaires concernant 7 des 28 patients décédés

- Un patient de 10 ans, drépanocytaire homozygote, a été traité par quinine intraveineuse puis à titre exceptionnel par MALACEF® pour un accès à *Plasmodium ovale* avec signes respiratoires et neurologiques. Ce patient est décédé 12 heures après le début du traitement par MALACEF®. Les informations recueillies sur la fiche font état d'un décès par engagement sur hématome extra dural sans rapport avec le

traitement et vraisemblablement sans rapport direct avec un accès palustre dû à une espèce habituellement responsable d'accès simples.

- 6 patients sont décédés au cours de la prise en charge médicale du paludisme dont 5 par défaillance multiviscérale. Quatre d'entre eux avait reçu l'artésunate intraveineux en première intention et 2 en 2<sup>ème</sup> intention (après la quinine). Pour l'un des patients, traités par artésunate intraveineux en 2<sup>ème</sup> intention après 2 jours d'un traitement par quinine, le relais par artésunate intraveineux est survenu en raison d'une dégradation neurologique. Le décès a fait suite à un état végétatif chronique secondaire à une leuco-encéphalopathie diffuse avec atteinte des corps calleux. Cette pathologie a été attribuée à la quinine ou au paludisme par les réanimateurs.

### **Informations complémentaires concernant 5 patients survivants pour lesquels des séquelles ont été signalées**

- 1 patiente a présenté des séquelles fonctionnelles graves liées à son accès palustre (CIVD majeure avec gangrène symétrique ayant entraînée une amputation des doigts et des jambes et un état pauci relationnel).
- 1 patient a signalé à J28 une asthénie résiduelle avec des troubles mnésiques mineurs.
- 1 patient a présenté une nécrose tubulaire aigue avec insuffisance rénale (sans mention de l'évolution ultérieure).
- 1 patient a présenté des séquelles neurologiques non précisées.
- 1 patient a présenté des séquelles non précisées.

### **3.2. Délai de diagnostic**

Le délai moyen de diagnostic après le début des symptômes a été de 5,2 jours (déviations standard 5,5) avec une médiane de 4 jours et des extrêmes allant de 0 à 68 jours. Cette information était manquante pour 342 patients (37,2%).

### **3.3. Nombre de doses utilisées et durée de traitement par artésunate intraveineux**

Le nombre de jours de traitement par artésunate intraveineux a été de 3 en moyenne (déviations standard 1,7). La médiane a été de 3 jours avec des extrêmes allant de 1 à 10 jours. Cette donnée est non renseignée pour 391 patients (42,6%). La dose quotidienne moyenne en mg a été de 174 mg (déviations standard 50,4). La médiane est à 180 mg (qui correspond à la dose quotidienne recommandée pour un patient de 75 kg), avec des extrêmes allant de 19 à 600 mg. Enfin cette donnée est manquante pour 283 patients (30,8%).

### **3.4. Echec parasitologique**

Un échec parasitologique a été signalé dans 9 cas (1% des patients traités). Cette information est manquante dans 25% des cas (228 patients). Si les patients pour lesquels aucune rechute

ou échec parasitologique patent n'ont été renseignés sont considérés comme guéris, l'efficacité microbiologique est de 99% (IC95% [98,4-99,6]).

### **Informations complémentaires concernant les 9 patients pour lesquels un échec parasitologique a été signalé**

- 1 patient adulte de 45 ans infecté au Niger par *P. falciparum* et traité par artésunate intraveineux pour paludisme grave avec choc et atteinte hépatique avait un frottis toujours positif (probables trophozoïtes de *P. falciparum*) à J7 et une rechute à J21-23 (avec fièvre) traitée à J21 par Atovaquone-Proguanil. Le frottis de J28 était négatif et l'évolution ultérieure a été indiquée comme favorable. La recherche des mutations associées à la résistance aux dérivés de l'artémisinine dans le gène *Pf Kelch-13* réalisée par séquençage au CHU de Toulouse s'est avérée négative.
- Pour les 8 autres patients, tous adultes (1 femme, 7 hommes) ayant tous contracté l'infection à *P. falciparum* en Afrique, l'échec était défini par la persistance de trophozoïtes circulants (frottis ou goutte épaisse) à J7 dans 5 cas, par une rechute (J24 et J28 du début du traitement) dans 2 cas. Deux des patients avaient pris une prophylaxie anti-palustre, aucun n'avait signalé de traitement antipaludique avant l'artésunate intraveineux pour l'accès en cours. Les deux patients pour qui l'évolution ultérieure est connue sont décédés sans que l'on sache si la clairance parasitaire très lente a joué un rôle dans l'évolution défavorable ou si à l'inverse, la gravité du tableau initial expliquerait la clairance parasitaire lente (Patient 1 : troubles de vigilance, choc, purpura, atteinte rénale et hépatique, parasitémie à 30% ; Patient 2 : troubles de vigilance, atteinte pulmonaire, purpura, ictère, hyperlactatémie, parasitémie 1,8%). Le CNR du Paludisme et l'équipe INSERM-INTS BioTiGR étudient actuellement des marqueurs moléculaires de résistance aux dérivés de l'artémisinine pour les patients en échec parasitologique ou en rechute après traitement par artésunate intraveineux. Les dernières publications disponibles mi-2016 n'ont pas rapporté de mutations du gène *Kelch 13* associées à la résistance aux dérivés de l'artémisinine chez des isolats africains [1].

Au total et dans les limites de la qualité des données recueillies et disponibles il apparaît que sur la base de ces données l'efficacité de l'artésunate IV utilisée en France (MALACEF®) est conforme aux données publiées.

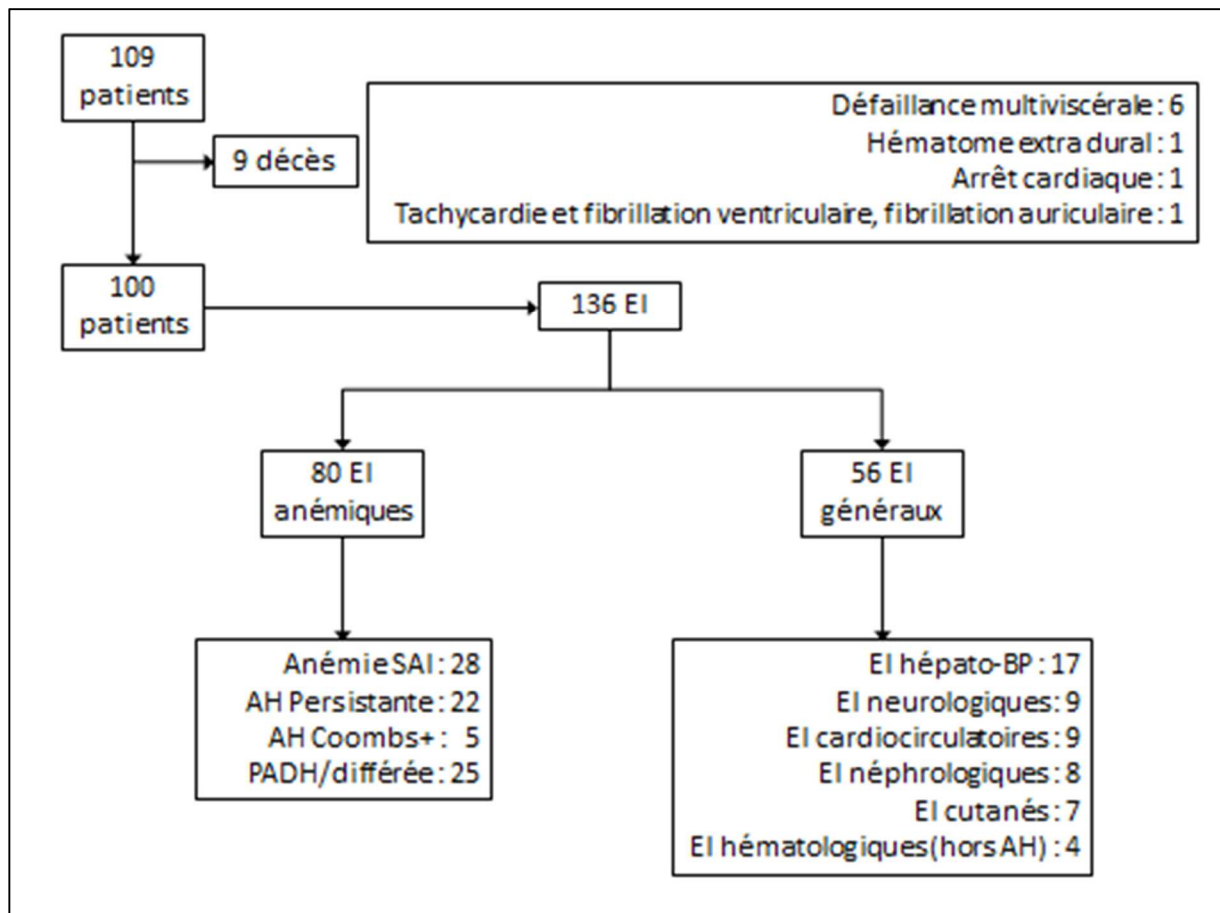
#### **4. Données de tolérance de l'artésunate intraveineux en France sur la période mai 2011 - décembre 2015 au cours du traitement du paludisme d'importation**

##### **4.1. Tolérance évaluée à partir des données du centre régional de pharmacovigilance**

Sur la période de mai 2011 à décembre 2015, 109 patients (dont 9 sont décédés) ont fait l'objet d'une déclaration d'effet secondaire (effet indésirable-EI) émanant soit du groupe expert, soit du réseau français des centres de pharmacovigilance, soit des deux. Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de la Pitié Salpêtrière est en charge du recueil des déclarations émanant des 31 CRPV répartis sur le territoire national. Les effets déclarés sont au nombre de 136 avec de 1 à 3 EI par patient. La plupart des EI ont été résolutifs (guérison ou amélioration) ou stabilisés dans les limites des informations recueillies au moment de la saisie. L'évolution est inconnue pour 21 EI au moment de la déclaration. L'artésunate intraveineux a été prescrit dans ce contexte uniquement à des patients atteints de paludisme grave.

Les EI peuvent être classés en deux grandes familles : (i) les EI de type « états anémiques » et (ii) les EI « généraux » autres que l'anémie (figure 1).





**Figure 1.** Données des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (France, mai 2011- décembre 2015). EI : effet indésirable. SAI : sans autre indication. AH : anémie hémolytique. PADH : Post Artesunate Delayed Hemolysis.

#### 4.2. Les états anémiques

Les états anémiques sont au nombre 80 et représente 59% des motifs de déclarations d'EI. Basée sur la classification détaillée dans 2 publications du groupe expert [2, 3] la répartition des cas peut se faire de la manière suivante : 28 EI anémique peuvent être classés en profil « classique » ou « indéterminé », 22 en profil « persistant », 25 en profil anémie hémolytique différée (« PADH » pour *Post-Artesunate Delayed Hemolysis*) telle que décrite dans les publications. Pour 5 patients supplémentaires une anémie hémolytique et un test de Coombs positif ont été déclarés. Tous patients confondus le taux d'hémoglobine le plus bas enregistré à l'occasion de l'épisode a été de 3,4 g/dL. L'incidence de la PADH parmi les EI anémique est de l'ordre de 30%. Aucun des décès survenus et déclarés dans le contexte d'EI ne semble devoir être imputé à un état anémique<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Le cas d'un patient atteint d'anémie hémolytique de type PADH associé à une insuffisance rénale concomitante a été récemment publié hors de France (Plewes et al. *Malaria J* 2015).

### 4.3. Les effets indésirables « généraux » autres que l'anémie

Les EI généraux ont été au nombre de 56 :

- **EI cutanés (7)** : effluvium télogène (1), prurit (1), éruption cutanée fébrile ou non (3), érythème du visage (1), urticaire (1).
- **EI neurologiques et sensoriels (9)** : tremblements (1), hypoacousie (2), incontinence urinaire (1), l'un des patients avait reçu de la quinine auparavant, dysgueusie (1), aphasie (1), désorientation temporo spatiale (1), coma (1), syndrome cérébelleux (1).
- **EI hématologiques (hors anémie) (4)** : agranulocytose (1), réticulocytopenie (1), bien que déclarée à la pharmacovigilance celle-ci semble plus être le fait du paludisme lui-même (réticulocytopenie à J3), thrombopénie (1), érythroblastémie (1).
- **EI cardiocirculatoires (9)** : bradycardie (2), allongement du QT (2), arythmie sinusale (1), asystolie (1), trouble de conduction sino auriculaire (1), nécrose des extrémités (gangrène symétrique) (1), rétinopathie hypertensive (1).
- **EI néphrologiques et ioniques (8)** : nécrose tubulaire aiguë et insuffisance rénale (6), rhabdomyolyse (1), hyperkaliémie (1).
- **EI hépato-bilio-pancréatiques (17)** : hypoglycémie (1), le patient avait reçu de la quinine avant, hyperlipasémie à 700UI/L (1), hépatite cytolytique et/ou mixte (6N) (12), épanchement péricapillaire (1), cholestase, avec une augmentation des GGT à 5 N associée à une hépatite cytolytique à J1 de traitement (1), cholécystite lithiasique (1).
- **Grossesses et EI sous artésunate intraveineux (2)** : Fausse couche spontanée (1), grossesse 32 SA (1).

### 4.4. Evaluation du niveau de sévérité des effets secondaires

En utilisant la classification de gravité utilisée en France, 46/78 (2 données manquantes sur les 80 EI répertoriés) des EI anémiques ont été classés en grave (59%), et 32/78 en non graves (41%). En utilisant la classification de gravité utilisée en France 27/56 des EI généraux ont été classés en grave (48%) et 29/56 en non graves (52%). Les décès peuvent être comptabilisés en effet indésirables graves.

Au total 57% des EI (76/134) déclarés au cours du traitement par ASIV sont classés en EI graves d'après la classification française.

### 4.5. Décès déclarés en EI sous artésunate intraveineux (9)

Chez un patient aux antécédents et facteurs de risque cardiovasculaires plusieurs épisodes de fibrillation auriculaire (initialement avec présence concomitante d'une hypokaliémie) et tachycardie ventriculaire suivie de fibrillation ventriculaire sont survenues sous artésunate et fortes doses de catécholamines. Le contexte était celui d'une acidose métabolique profonde dans le cadre d'un accès palustre grave avec défaillance multiviscérale conduisant au décès du patient (1). Pour les 8 autres patients, se référer à la figure 1.

#### **4.6. Synthèse des EI survenus sous artésunate intraveineux**

La grande majorité des effets indésirables rapportés depuis 2011 avait déjà été signalés (cf RCP diffusé par le laboratoire Guilin Pharma titulaire de l'AMM en Chine). L'incidence de l'anémie hémolytique (quel qu'en soit le profil évolutif) reste élevée (52/80) mais l'absence de décès lié à cet effet indésirable conforte la supériorité de l'artésunate intraveineux sur la quinine dans le traitement du paludisme grave. Compte tenu du caractère différé des épisodes de « PADH », l'incidence rapportée dépend étroitement de la qualité du suivi post-thérapeutique (hebdomadaire de J7 à J28), donc des moyens disponibles pour le réaliser. Ces éléments n'ont pas été stables sur l'ensemble de la période couverte par ce rapport et certaines périodes sont probablement entachées d'une sous-déclaration marquée de ce type d'effets indésirables.

La survenue, rare, mais décrite [3] de troubles du rythme cardiaque (allongement du QT, FA, TV) justifie le recueil proactif de ce type d'effets indésirables.

#### **5. Conclusion générale au rapport ANSM 5**

L'expérience de traitement par artésunate intraveineux de 919 patients, de Mai 2011 à Décembre 2015, dans le cadre des ATU nominatives à validation différée en France est actuellement la plus vaste concernant le paludisme d'importation. Les données générales d'efficacité et de tolérance sont conformes aux données publiées et à celles des rapports précédemment transmis à l'ANSM depuis l'introduction de l'artésunate intraveineux en France. Ces données confortent le bien-fondé du changement thérapeutique initié en France depuis 2011 dans le traitement du paludisme grave d'importation.

Le système de surveillance mis en place a toutefois montré ses limites compte tenu du nombre désormais important de patients traités et de l'instabilité temporelle des moyens disponibles pour un suivi, un recueil et une analyse de qualité. Il existe donc vraisemblablement une sous-notification, que l'on espère limitée par l'encadrement de la procédure d'ATU nominative. . La publication récente d'un cas d'insuffisance rénale liée à une hémolyse différée post-artésunate [4] incite à maintenir une surveillance précise de cet effet indésirable d'un mécanisme particulier [2] et dont la prédiction en post-thérapeutique immédiat est possible par cytométrie en flux sur échantillon de sang périphérique envoyé au CNR [2]. Une technique de prédiction utilisant des tests de diagnostic rapides sur bandelettes immunoréactives, devrait être disponible très prochainement, permettant une meilleure information des patients, une meilleure focalisation des moyens de suivi, et une meilleure préparation de la prise en charge des rares patients atteints d'hémolyse différée intense ou grave.

## Références

1. Menard, D., et al., *A Worldwide Map of Plasmodium falciparum K13-Propeller Polymorphisms*. N Engl J Med, 2016. 374(25): p. 2453-64.
2. Jaureguiberry, S., et al., *Postartesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the lifesaving effect of artemisinins*. Blood, 2014. 124(2): p. 167-75.
3. Jaureguiberry, S., et al., *Delayed-onset hemolytic anemia in patients with travel-associated severe malaria treated with artesunate, france, 2011-2013*. Emerg Infect Dis, 2015. 21(5): p. 804-12.
4. Plewes, K., et al., *Severe falciparum malaria treated with artesunate complicated by delayed onset haemolysis and acute kidney injury*. Malar J, 2015. 14: p. 246.