

# Fièvre bilieuse hémoglobinurique au cours du traitement antipaludique à Abidjan : à propos de 41 cas.

Th. Daubrey-Potey, H. Die-Kacou, M. Kamagate, M. Vamy, E. Balayssac & J. C. Yavo

UFR Sciences médicales - Département pharmacologie médicale et clinique, Abidjan. Côte d'Ivoire.

\*Correspondance : Dr Daubrey-Potey Thérèse, 08 BP 2038, Abidjan 08, Côte-d'Ivoire. Tél. : 00 (225) 22 44 57 95. Cell : 00 (225) 03 07 30 34. E-mail : daubreyt@voila.fr

Manuscrit n° 2449. "Thérapeutique". Reçu le 25 juin 2002. Accepté le 18 mai 2004.

**Summary:** Blackwater fever during antimalarial treatment in Abidjan (West Africa): 41 cases report.

*Intravascular haemolysis, particularly blackwater fever is a rare but severe clinical syndrome, occurring after ingestion of antimalarials. A resurgence of this affection which occurred frequently during the colonization has lately been noticed.*

*We have conducted a prospective study in order to identify the main antimalarials which are responsible for this syndrome. We reported 41 cases from 1996 to 2000, among which 80% of blackwater fever cases were associated with quinine ingestion or similar structural molecules. Their causal role is well established. For the other molecules it is difficult to underscore their role. The mortality rate is around 18%. The morbidity is high because 90% of patients have suffered from renal failure. Among them, 47% required dialysis. We are facing a public health issue thus a rational use of antimalarials is necessary.*

**Résumé :**

*L'hémolyse aiguë, en particulier la fièvre bilieuse hémoglobinurique, est une complication rare mais grave, consécutive à la prise d'antipaludiques. Cette affection, fréquente durant la période coloniale, semble ressurgir au cours de ces dernières années.*

*Nous avons mené une étude prospective afin d'identifier les principaux antipaludiques incriminés. Sur 41 observations répertoriées de 1996 à 2000, 80 % des accidents ont été observés avec la quinine ou des molécules de structure chimique apparentées. Leur rôle causal est bien établi. Pour les autres molécules, la liaison reste difficile à mettre en évidence. Le taux de mortalité est estimé à 18 %. La morbidité reste élevée, car 90 % des patients ont présenté une insuffisance rénale, parmi lesquels 47 % ont nécessité une épuration extra-rénale. Cette situation pose un problème de santé publique et impose une utilisation rationnelle des médicaments antipaludiques.*

**blackwater fever  
antimalarial  
side effect  
risk factor  
hospital  
Abidjan  
Côte d'Ivoire  
Sub-Saharan Africa**

**fièvre bilieuse hémoglobinurique  
antipaludique  
effet indésirable  
facteur de risque  
hôpital  
Abidjan  
Côte d'Ivoire  
Afrique intertropicale**

## Introduction

La fièvre bilieuse hémoglobinurique, encore appelée « Blackwater fever » par les Anglo-Saxons, est une hémolyse intravasculaire d'origine médicamenteuse. Elle met en cause les médicaments antipaludiques. Accident fréquent durant la période coloniale, elle était devenue rare. Mais, au cours de cette dernière décennie, des cas de plus en plus nombreux ont été recensés. Nous nous proposons d'établir un bilan de ces cas cumulés en identifiant les principaux antipaludiques incriminés.

## Méthodologie

Une enquête prospective a été menée de 1996 à 2000 par une notification de tous les cas de malades admis pour hémolyse aiguë intravasculaire à la Polyclinique internationale Sainte-Anne-Marie. Aucune distinction d'âge, de sexe, ni de

nationalité n'a été effectuée. Une évaluation a été faite à l'aide de la méthode française d'imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Cette méthode permet d'établir une relation de cause à effet entre un médicament pris par un malade et la survenue d'un événement clinique ou paraclinique déterminé. On distingue l'imputabilité intrinsèque, qui concerne exclusivement la possibilité de relation de cause à effet de chaque médicament face à un événement clinique et/ou paraclinique déterminé, et l'imputabilité extrinsèque, seulement basée sur les connaissances bibliographiques.

L'imputabilité intrinsèque repose sur sept critères répartis en deux groupes : les critères chronologiques et sémiologiques. Les critères chronologiques concernent l'administration, l'arrêt et la réadministration du médicament. Les résultats de la combinaison de ces critères constituent le score chronologique. Les critères sémiologiques concernent la sémiologie proprement dite, les facteurs favorisants éventuels, une autre explication non médicamenteuse possible et les examens complémentaires. Les résultats de la combinaison de ces critères

constituent le score sémiologique. Le score d'imputabilité intrinsèque résulte de la combinaison des scores chronologiques et sémiologiques.

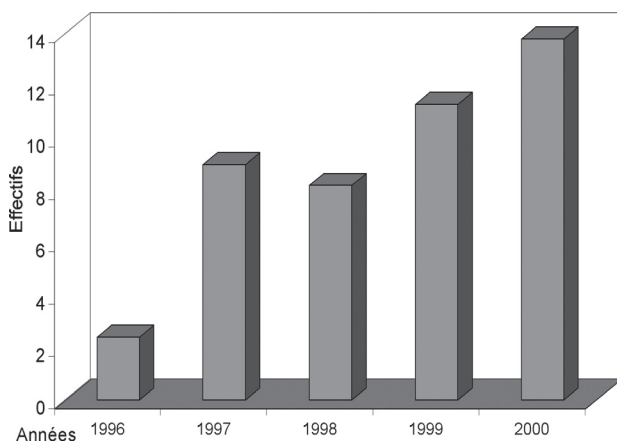
L'imputabilité extrinsèque est indépendante de l'imputabilité intrinsèque. C'est une cotation bibliographique, en quatre degrés, utile pour qualifier le degré de nouveauté de l'effet indésirable médicamenteux au moment de sa constatation. Le médicament est reconnu comme traitement déclenchant de la fièvre bilieuse hémoglobinurique si l'imputabilité est « plausible » ou « vraisemblable ».

## Résultats

On constate, sur la figure 1, que le nombre de cas notifiés (série prospective) de fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH) suite à la prise d'antipaludiques va en croissant au fil des ans avec une moyenne de 10 observations par an.

Figure 1

Notifications annuelles des FBH.  
Annual notifications of blackwater fever.



## Epidémiologie et clinique

Dans nos observations, la majorité des sujets est de sexe masculin. On retrouve 31 hommes pour 10 femmes, soit un sex-ratio de 3 pour 1. L'âge moyen est de 36,31 ans avec des extrêmes de 3 et 72 ans. Concernant l'origine des patients, on note que 56 % sont Ivoiriens, 28 % sont Européens. Nous avons également, un patient canadien, un Japonais et un Mauritanien. Au plan clinique (tableau I, cf. page suivante), les signes décrits dans notre série sont l'anémie dans 44 % des cas, les urines foncées couleur coca-cola ou bière brune dans 54 % des cas et l'ictère dans 76 % des cas.

Au plan biologique, l'hémoglobinurie a été réalisée chez 85 % des patients. Elle est positive chez tous les patients chez qui elle a été réalisée (tableau I), tandis que 13 % avaient une thrombopénie. Le QBC réalisé chez 31 patients est positif 23 fois, soit dans 74 % des cas. L'insuffisance rénale concerne 90 % des patients. Parmi eux, 47 % bénéficient d'une épuration extra-rénale. Le taux moyen de l'urée est de 1,74 g/l et celui de la créatinine de 62,74 mg/l. Chez les patients non dialysés, ces taux sont respectivement de 1,24 g/l pour l'urée et de 33,71 mg/l pour la créatinine. Les transaminases sont quasi normales dans la plupart des observations. On note cependant un taux très élevé chez certains patients (tableau I). Enfin le dosage du G6PD a été effectué chez 18 patients,

parmi lesquels un patient a présenté un déficit en G6PD. La mortalité est de 2,4 %.

## Rôle du médicament

Concernant les médicaments pris par le patient, le tableau II montre l'importance de la polymédication : deux ou plusieurs antipaludiques ont été pris dans 37 % des cas.

Tableau II.

Protocole des traitements. Therapeutic protocol.		
protocole des traitements	nb d'observations	médicaments utilisés
1 seul antipaludique	26	quinine sulfadoxine-pyriméthamine halofantrine artémisinine chloroquine amodiaquine
2 ou plusieurs antipaludiques	15	cloroquine+quinine quinine+halofantrine quinine+artémisinine halofantrine+artéméter 2 dérivés de l'artémisinine quinine+artéméter sulfadoxine-pyriméthamine +chloroquine+artéméter
<b>total</b>	<b>41</b>	

L'analyse du rôle du médicament dans la série prospective permet de noter que, dans 21 cas, le médicament semble être fortement en cause ; dans 23 cas, le rôle du médicament peut être encore discuté ; dans 9 cas, ce rôle est exclu, l'hémolyse étant probablement d'autre origine. Toutes les molécules anti-paludiques sont concernées (tableau III).

Tableau III.

DCI	Relation de causalité. Relation of causality.			
	relation de causalité vraisemblable	plausible	douteuse	exclue
quinine (28)	6	13	8	1
chloroquine (9)			5	4
halofantrine (4)	2		2	
artéméter (4)			4	
artésunate (3)			1	2
artéméter+Luméfantrine (2)			1	1
pyriméthamine+sulfadoxine(3)			2	1

L'étude de la relation de causalité établit un lien vraisemblable ou plausible entre fièvre bilieuse hémoglobinurique et prise de quinine ou d'halofantrine.

## Discussion

Nous notons que les cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique au cours du traitement antipaludique vont en croissant au fil des ans. On peut se demander s'il s'agit d'une augmentation réelle des cas ou si ces résultats sont influencés par une amélioration de la notification. Une évaluation ultérieure de l'incidence de survenue de cette affection serait souhaitable.

Au plan clinique, nos résultats rejoignent ceux de la littérature. En effet, BAUMELOU (2) note que le signe d'appel le plus fréquent est « les urines colorées ». Ce mode de révélation est retrouvé dans 54 % des cas de notre série.

Le tableau clinique se décrit classiquement en deux phases. La première phase, caractérisée par les signes de choc et d'hémolyse intravasculaire, est retrouvée dans la majorité de nos

Tableau I.

N°	sexe	âge	Signes cliniques et biologiques.							Hb (g/dl)	Alat (UI/l)	Asat (UI/l)	urée (g/l)	créat (mg/l)	Hburie	G6PD
			fièvre	ictère	pâleur	clinique urine foncée	autres	urine foncée	autres							
1	F	3	1	0	0	0	0	0	9,8	55	65	2,19	31	oui	normal	
2	F	50	0	0	0	0	0	0	10,6	148	136	3,2	102	oui	normal	
3	M	47	1	1	0	0	0	HTA	15,4			2,85	117	oui		
4	M	18	1	1	0	0	0		9,7			3,56	107,2			
5	M	32	1	1	1	0	0		3	5,93	11	1,6	41,5	oui		
6	M	45	0	1	1	1	1	coma	9,2	60	84	1,65	49	oui		
7	M	61	1	1	0	1	1	confusion	12,9	34	42	3,5	20	oui		
8	F	9	1	1	0	0	0		10,4	329	224					
9	M	45	1	1	0	1	1	coma	9,8	40	42	1,4	18	oui	normal	
10	M	48	1	1	1	0	0	hépatomégalie	5,1	53	159	0,67	16	oui		
11	M	26	1	1	0	0	0		15,5	34	84	1,84	100	oui		
12	M	40	0	0	0	1	1	HTA	9,8	48	50	3,96	145	oui		
13	M	72	0	1	0	0	0		11	23	19			oui		
14	F	12	0	1	0	0	0		12	22	32	0,19	5			
15	M	23	1	1	1	0	0		9,8	40	54	1,44	33	oui	normal	
16	M	15	1	1	1	0	0		6,52	41	40	0,93	15	oui	normal	
17	M	36	0	0	1	0	0		10,5			4,05	206	oui		
18	M	41	0	1	0	1	0		15,1	59	36	1,29	16	oui		
19	M	44	0	1	0	1	0		14,5	160	222	1,14	26			
20	M	22	1	1	1	0	0		7,6	20	71	2,56	146			
21	F	34	0	1	1	1	1	coma	8	25	19	2,4	19	oui	normal	
22	M	18	1	1	0	0	0		11	1472	3424	0,63	20	oui	normal	
23	M	19	0	1	0	1	0		8,3	27	166	1,16	19	oui	normal	
24	M	22	1	1	0	1	0		12,3	11	49	0,42	18	oui	normal	
25	F	47	1	1	0	1	0		10			2,78	112	oui	normal	
26	M	55	0	0	1	1	0		13,7	73	187	0,56	28	oui	déficit	
27	M	43	0	0	1	1	0		8,23	29	27	0,28	16	oui	normal	
28	F	69	1	1	1	0	0		9,63	24	46	1,14	24	oui		
29	M	26	1	1	0	1	0		12,6	35	92	0,26	7	oui		
30	M	20	0	0	0	1	0		11,6	34	173	2,65	177	oui		
31	F	34	1	1	1	1	0		8,9	60	238	1,54	14	oui	normal	
32	F	43	0	1	1	0	0	obnubilation	11,8	99	73	0,42	8	oui		
33	M	51	0	1	0	1	0		14,8	21	25	1,01	12	oui		
34	M	24	1	1	1	0	0		8,1	27	45	1,36	32	oui		
35	M	68	1	1	1	0	0		10,3	33	84	0,55	19	oui		
36	M	60	0	1	0	1	0		9,4	12	24	3,16	158	oui		
37	M	28	0	1	0	1	0		10,8	9	19	1,5	153	oui	normal	
38	M	30	1	1	1	1	1	lombalgie	10,1	60	120	1,5	120	oui	normal	
39	M	27	1	0	1	1	1	collapsus	9,2	82	210	2,3	75	oui	normal	
40	F	34	0	0	1	1	0		7,3	55	95	1,11	130	oui	normal	
41	M	48	1	0	0	1	0		11,1	110	72	3,14	92	oui	normal	

0 = absence ; 1 = présence.

observations. Nous retrouvons la triade pâleur conjonctivale, ictère et urines foncées (coca-cola, bière brune). La deuxième phase, qui se manifeste par une insuffisance rénale, est présente dans 93 % des cas. Mais la forme fulgurante décrite dans la littérature (1) à début brutal avec choc, coma et anurie d'emblée n'a pas été retrouvée dans notre série.

Au plan biologique, l'anémie est l'un des signes caractéristiques du tableau de fièvre bilieuse hémoglobinurique (1). Nous la retrouvons dans 44 % des cas. La recherche de l'hémoglobine dans les urines a été réalisée dans la majorité de nos observations (85 %). Elle est présente dans tous les cas. Classiquement, les transaminases sont normales ou peu perturbées. Dans la plupart de nos observations, ce taux est sensiblement normal. On note néanmoins que, dans certaines observations, un taux très élevé évoque davantage une cytolysé hépatique plutôt qu'une fièvre bilieuse.

La FBH est une affection grave qui met en jeu le pronostic vital. Les premiers travaux ont décrit des taux de mortalité élevés allant jusqu'à 30 % en 1942 (8). Dans notre série prospective, la mortalité est nettement moins élevée (2,4 %), mais la morbidité est importante. En effet, 90 % des patients ont présenté une insuffisance rénale, dont 48 % ont nécessité une épuration extra-rénale.

Les facteurs étiologiques fréquemment retrouvés sont l'importance de la parasitémie et le déficit en G6PD. En ce qui concerne la parasitémie, dans notre série, le test parasitolo-

gique utilisé est le QBC test. Il est positif 2 fois sur 3 (réalisé chez 22 patients, il est positif 16 fois). Selon LEFROU à Bamako (4), la parasitémie est retrouvée 1 fois sur 3 ou 1 fois sur 2. Tous les auteurs s'accordent pour incriminer le *Plasmodium falciparum* (5).

Le déficit en G6PD est identifié comme facteur favorisant par de nombreux auteurs. Selon REEVES (7) l'hémolyse intravasculaire consécutive à la prise d'antipaludiques est associée au déficit en G6PD. BHATT (3) rapporte lui aussi un cas de FBH associé au déficit en G6PD. Enfin TRAN (9), dans son étude prospective sur 50 cas de FBH au Vietnam, observe que dans 27 cas (57 %) on note un déficit en G6PD. Dans notre série, le dosage n'a concerné que 18 patients (tableau I) et on ne retrouve qu'un seul cas de déficience enzymatique.

Concernant le rôle causal du médicament, les molécules les plus incriminées dans notre étude sont la quinine et les molécules apparentées. Cela est en conformité avec les données retrouvées dans la littérature (4, 5, 8, 9) : la quinine y est classiquement décrite comme responsable de la survenue de cette affection. D'ailleurs, nous observons chez certains patients que la poursuite du traitement à la quinine, malgré les premiers signes de FBH, entraîne une aggravation du tableau clinique. Pour les autres molécules, même si leur rôle causal n'a pas été fermement établi, leur mise en cause nous interpelle, notamment en ce qui concerne les nouveaux antipaludiques comme les dérivés de l'artémisinine.

## Conclusion

Notre étude pose la problématique des hémolyses aiguës intravasculaires au cours de traitements antipaludiques. Elle a permis de confirmer que la fièvre bilieuse hémoglobinurique doit rester une préoccupation car elle demeure grave. Une surveillance accrue au cours du traitement antipaludique s'impose avec, comme recommandation, l'arrêt de tout traitement dès l'apparition d'un ictère ou d'urines colorées. Les associations médicamenteuses doivent également être évitées.

## Références bibliographiques

1. ASSI LE - Contribution à l'étude de la FBH à propos de 13 cas observés à la PISAM en 1993. Thèse Médecine n°1447, Abidjan, 1993.
2. BAUMELOU A, SALMON O & AHAINUT JF - Formes graves

du paludisme d'importation. A propos de 3 accès pernicieux et d'une fièvre hémoglobinurique. *Sem hôp Paris*, 1979, **55**, 1705-1708.

3. BHATT KM, TOULE M & OKELO GB - Blackwater fever at Kenyatta National Hospital in Kenya: a case report. *Eastern Med J*, 1994, **71**, 755-757.
4. LEFROU G - Considération sur l'étiologie de la FBH à propos de 123 cas observés au Soudan. *Bull Soc Pathol Exot*, 1948, **3**, 176-187.
5. MAEGRAITH BG - Malaria. In: WOODRICH AW & CHURCHILL- LIVINGSTON (Eds), *Medecin in tropics*. New York, 1984, 2<sup>nd</sup> ed, pp 44-45.
6. NOZAIS JP, RAYNAUD G & GENTILINI M - Un cas probable de fièvre bilieuse hémoglobinurique après la prise de méfloquine à dose prophylactique. *Méd Mal Infect*, 1992, **22**, 407-409.
7. REEVES A & TOLINDT H - Acute intravascular haemolysis following a single dose of primaquine in individuals with G6PD deficiency. *J Trop Med Hyg*, 1992, **95**, 349-351.
8. SALAKO LA - Quinine and malaria: the African experience. *Acta Leidensia*, 1997, **55**, 167-180.
9. TRAN TH, DAY NP & LY VC - Blackwater fever in southern Vietnam: a prospective study of 50 cases. *Clin Infect Dis*, 1996, **23** (6), 1274-1278.