

Hémolyse intravasculaire après prise d'artéméther–luméfantrine

Haemolytic crisis of blackwater fever following artemether–lumefantrine intake

N.M. Aloni · M. Nsangu · T. Kunuanunua · T.B. Kadima · T.F. Muanda

Reçu le 1^{er} juillet 2009 ; accepté le 1^{er} juin 2010
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2010

Résumé Un second épisode d'hémolyse intravasculaire après prise de l'association artéméther–luméfantrine est décrit chez un enfant congolais de huit ans. Le patient a eu des antécédents d'hémoglobinurie après un traitement à la quinine. Il a reçu un médicament combinant l'artémisine à la luméfantrine pour traiter un paludisme. Nous n'avions pas noté de déficience en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6DP), ni d'anomalies de l'hémoglobine. Le sepsis a été exclu. Une anémie de type hémolytique a été observée avec un taux d'hémoglobine à 5,6 g/dl, un test direct à l'antiglobuline négatif et un taux de LDH à 893 UI/l. La parasitémie était faible. L'évolution a été favorable après hyperhydratation. Des épisodes de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou des réactions immunoallergiques ont été décrits chez des patients ayant pris de la quinine, de la méfloquine et de l'halofantrine. Quelques rares cas l'ont été après prise de luméfantrine. Cette observation a une implication thérapeutique majeure : les aminoalcools sont une contre-indication absolue chez les patients ayant eu des antécédents d'hémolyse à la suite de la prise d'un aminoalcool. **Pour citer cette revue : Bull. Soc. Pathol. Exot. 103 (2010).**

Mots clés Paludisme · Hémoglobinurie · Aminoalcool · Luméfantrine · Artéméther · Hôpital · Kinshasa · République démocratique du Congo · Afrique sub-saharienne

Abstract A second haemolytic crisis of blackwater fever (BWF) following a combination of artemether–lumefantrine intake, in an 8-year-old Congolese boy is reported. The

patient had a history of BWF after quinine intake. He was given artemether–lumefantrine treatment for malaria. He was free from G6PD deficiency and abnormal haemoglobin. Sepsis was eliminated. Haemolysis was noted with 5.6 g/dl of haemoglobin, negative direct antiglobulin test, and LDH at 893 IU/l. Low-level *Plasmodium falciparum* was found. The outcome was favourable with rehydration. BWF has been described with quinine, mefloquine and halofantrine. Several case reports have been published of haemolysis after lumefantrine, but it is quite rare. This case has a major therapeutic implication: aryl-amino-alcohol should be strictly contraindicated in patients with history of BWF with aryl-amino-alcohols intake. **To cite this journal: Bull. Soc. Pathol. Exot. 103 (2010).**

Keywords Malaria · Blackwater fever · Amino-alcohol · Lumefantrine · Artemether · Hospital · Kinshasa · Democratic Republic of Congo · Sub-Saharan Africa

Introduction

La nouvelle politique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur la prise en charge du paludisme dans les formes simples a permis d'associer la luméfantrine aux dérivés de l'artémisine non seulement pour lutter contre l'émergence de nouvelles résistances, mais également en raison de propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques complémentaires bien connues [13]. À ce jour, cette molécule a été très peu incriminée dans le déclenchement des hémolyses massives intravasculaires avec hémoglobinurie. Nous rapportons un cas d'hémolyse intravasculaire après prise de l'association artéméther–luméfantrine.

Observation clinique

Un enfant âgé de huit ans, de sexe masculin, est admis en unité de néphrologie pédiatrique du département de

N.M. Aloni (✉) · M. Nsangu · T. Kunuanunua · T.B. Kadima
Unité de néphrologie pédiatrique, département de pédiatrie,
cliniques universitaires de Kinshasa, BP 123 Kinshasa-XI,
République démocratique du Congo
e-mail : nephropedcuk@yahoo.fr

T.F. Muanda
Département de pharmacologie, faculté de médecine,
université de Kinshasa, République démocratique du Congo

pédiatrie des cliniques universitaires de Kinshasa pour fièvre et hémoglobinurie. Dans ses antécédents, on retrouve une notion d'hospitalisation antérieure pour hémoglobinurie liée probablement à la prise de quinine. Il ne présente pas de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) érythrocytaire. L'électrophorèse des hémoglobines n'a pas relevé d'anomalie quantitative ou qualitative.

Les 24 heures précédant son hospitalisation, l'enfant avait présenté de la fièvre, et les parents lui avaient administré 23 ml d'un sirop antipaludique combinant l'artémisine et la luméfantine en prise unique.

Quelques heures après la prise du médicament, devant l'émission d'urines d'aspect vin de Porto et l'installation d'une asthénie physique, le malade est adressé aux urgences pédiatriques des cliniques universitaires de Kinshasa. Nous n'avons pas relevé la prise d'un traitement à base de plantes traditionnelles.

À l'admission, il pesait 20 kg et avait une taille de 127 cm. L'enfant était icterique avec des conjonctives palpébrales modérément colorées. Il était fébrile à 38,6 °C. L'examen cardiopulmonaire était sans particularité. Il ne présentait pas de signe de choc et pas d'œdème. Son état d'hydratation était satisfaisant, et l'examen neurologique était normal. Sur le plan cutané, aucune anomalie n'avait été décelée. L'enfant émettait des urines d'aspect vin de Porto, et la diurèse était conservée (2,2 cc/kg par heure).

L'hémogramme montrait une anémie avec un taux d'hémoglobine à 5,6 g/dl, une leucocytose à 8 400/mm³ avec une formule leucocytaire à prédominance neutrophilique, un taux de plaquettes normal. Les examens biochimiques montraient une activité de la lactico-déshydrogénase (LDH) à 893 UI/l (N < 190 UI/l), sans contexte inflammatoire avec une protéine C réactive à 10 mg/l. Une goutte épaisse était positive à *Plasmodium falciparum*. Le patient ne présentait pas d'insuffisance rénale (créatinine à 0,7 mg/dl, urée à 24 mg/dl), et la protéinurie était négative. Les hémocultures et l'uroculture étaient stériles. Le test direct à l'antiglobuline était négatif. Le taux d'haptoglobine n'a pu être dosé.

L'association artésunate-luméfantine a été arrêtée. Le traitement à l'artésunate en monothérapie par voie intraveineuse associé à une hyperhydratation alcaline a été instauré.

Au septième jour d'hospitalisation, l'enfant a été libéré avec un taux d'hémoglobine à 9,1 g/dl. Une liste des aminoalcools (quinine, méfloquine, halofantrine, luméfantine) contre-indiqués chez l'enfant a été remise aux parents.

Discussion

La luméfantine est une molécule proche des arylaminoalcools synthétiques à propriété antipaludique. Elle est indiquée dans le traitement curatif des paludismes à

P. falciparum chloroquinorésistants. Son usage est actuellement répandu en association avec les dérivés de l'artémisine [13], particulièrement chez l'enfant du fait de sa disponibilité en suspension buvable. L'association synergique des molécules déjà connues pour leur activité antipaludique permet aussi de limiter l'apparition de souches résistantes.

À ce jour, plusieurs millions de doses de luméfantine ont été délivrées dans le monde, sans accident clinique grave rapporté [1,6,11]. Ce médicament permet de traiter une maladie gravissime, dont les premières victimes sont les enfants, avec peu d'effets secondaires [6,11].

L'hémoglobinurie est un des critères de sévérité du paludisme [14]. Elle est un marqueur d'une hémolyse intravasculaire massive. Sa pathogenèse est mal comprise. L'hypothèse d'une immunoallergie aux aminoalcools a souvent été évoquée. Ce syndrome serait lié à l'impaludation à *P. falciparum* et aux aminoalcools, et elle serait la conjonction d'une double sensibilisation des hématies à *P. falciparum* et aux aminoalcools, à la suite d'une réponse immune anormale envers ces molécules [3,10,12]. Ces hypothèses semblent être corroborées par de nombreux auteurs qui ont décrit le déclenchement d'une hémolyse intravasculaire massive avec hémoglobinurie après la prise d'un aminoalcool [2,4,8-10,12]. Des réactions croisées entre différents aminoalcools ont aussi été décrites. Cette thèse a été renforcée par le déclenchement d'une hémolyse massive intravasculaire chez des patients ayant pris deux aminoalcools à des périodes différentes [12].

Les observations cliniques d'hémolyse intravasculaire massive après prise de luméfantine ont rarement été rapportées dans la littérature [5,7]. Dans notre cas, il s'agit d'une première observation. L'enfant a eu des antécédents d'hémolyse après prise de quinine. L'apparition d'une hémoglobinurie après prise de luméfantine nous a conduits à évoquer l'hypothèse d'une immunoallergie croisée aux aminoalcools. La négativité du test direct à l'antiglobuline a permis d'exclure une anémie hémolytique auto-immune et un paludisme viscéral évolutif. L'activité normale de la G6PD et l'absence d'anomalie de l'électrophorèse de l'hémoglobine ont permis d'exclure un effet oxydant de la luméfantine et une hémolyse liée à un syndrome drépanocytaire.

Conclusion

L'hémolyse intravasculaire massive après administration d'un aminoalcool devrait attirer l'attention du clinicien et des programmes nationaux de lutte contre le paludisme sur l'utilisation des autres molécules de structure chimique apparentée. Ces enfants pourraient être les seuls à bénéficier d'une monothérapie avec les dérivés de l'artémisine.

Conflit d'intérêt : aucun.

Références

1. Bakshi R, Hermeling-Fritz I, Gathmann I, Alteri E (2000) An integrated assessment of the clinical safety of artemether–lumefantrine: a new oral fixed-dose combination antimalarial drug. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94(4):419–24
2. Bisoffi Z, Marocco S, Monteiro G, Marsiaj M (1999) Acute intravascular haemolysis (blackwater fever) after antimalarial treatment. *Trop Med Int Health* 4(1):72–3
3. Bruneel F, Gachot B, Wolff M, et al (2002) Fièvre bilieuse hémoglobinurique. *Presse Med* 31(28):1329–34
4. Danis M, Nozais JP, Paris L, et al (1993) Fièvre bilieuse hémoglobinurique après prise de méfloquine. Trois observations. *Presse Med* 22(2):80
5. Daubrey-Potey T, Die-Kacou H, Kamagate M, et al (2004) Fièvre bilieuse hémoglobinurique au cours du traitement antipaludique : à propos de 41 cas. *Bull Soc Pathol Exot* 97(5):325–8. [<http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T97-5-2449-4p.pdf>]
6. Falade C, Makanga M, Premji Z, et al (2005) Efficacy and safety of artemether–lumefantrine (Coartem[®]) tablets (six-dose regimen) in African infants and children with acute, uncomplicated falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 99(6):459–67
7. Mérat S, Lambert E, Vincenti-Rouquette I, et al (2003) Case report: combination artemether–lumefantrine and haemolytic anaemia following a malarial attack. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 97(4):433–4
8. Orlando G, Isabella L, Atzori C, Cargnel (1996) A Blackwater fever after halofantrine. *Lancet* 347(9012):1408–9
9. Oumar AA, Poudiougou B, Sylla M, et al (2007) La fièvre bilieuse hémoglobinurique chez l'enfant : à propos de trois observations à Bamako. *Arch Pediatr* 14(8):993–5 [Epub 2007 May 23]
10. Rogier C, Imbert P, Tall A, et al (2003) Epidemiological and clinical aspects of blackwater fever among African children suffering frequent malaria attacks. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 97(2):193–7
11. Staedke SG, Mwebaza N, Kamya MR, et al (2009) Home management of malaria with artemether–lumefantrine compared with standard care in urban Ugandan children: a randomised controlled trial. *Lancet* 373(9675):1623–31
12. Van den Ende J, Coppens G, Verstraeten T, et al (1998) Recurrence of blackwater fever: triggering of relapses by different antimalarials. *Trop Med Int Health* 3(8):632–9
13. Wernsdorfer WH (2004) Coartemether (artemether and lumefantrine): an oral antimalarial drug. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2(2):181–96
14. White NJ (2003) Malaria. In: Cook GC, Zumba AI (eds) *Manson's tropical diseases*. 21st ed. W.B. Saunders, London, pp 1205–95