

FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE CHEZ L'ADULTE DREPANOCYTAIRE A PROPOS DE DEUX CAS MORTELS

A. DJIBO, A. SOUNA-ADAMOU, S. BRAH BOUZOU

RESUME • La fièvre bilieuse hémoglobinu riq ue se définit comme un syndrome associant une hémolyse intravasculaire sévère et à une insuffisance rénale provoquée par l'utilisation répétée de quinine dans un but prophylactique. Autrefois décrite chez les populations européennes, des cas sporadiques sont de plus en plus souvent rapportés au sein des populations autochtones africaines et asiatiques. De nouveaux antipaludiques, dont les médicaments dérivés des amino-alcools, sont incriminés. Nous rapportons ici deux observations de fièvre bilieuse hémoglobinu riq ue chez des malades drépanocytaires homozygotes (HbSS). La symptomatologie faite de fièvre, d'anémie hémolytique sévère, de vomissements, de douleurs lombaires et d'hémoglobinu riq ue, était caractéristique du diagnostic de fièvre bilieuse hémoglobinu riq ue. L'évolution dans les deux cas a été fatale. Si le mécanisme précis de la fièvre bilieuse hémoglobinu riq ue reste inconnu, un mécanisme immuno-allergique en relation avec la prise de quinine est vraisemblable et un déficit en G6PD est souvent rapporté. Nos observations suggèrent de rechercher également, dans ces conditions, l'existence d'une hémoglobino pathie, et en particulier d'une drépanocytose homozygote.

MOTS-CLES • Paludisme - Hémoglobinu riq ue - Drépanocytose - Quinine - Afrique de l'ouest.

FATAL BLACKWATER FEVER IN ADULTS WITH SICKLE CELL ANEMIA : TWO CASES

ABSTRACT • *Blackwater fever is characterized by severe intravascular hemolysis with renal failure caused by recurrent use of quinine for prophylaxis. Once described in European patients, sporadic cases have been reported more and more often in autochthonous Africans and Asians. Newer antimalarials including aminoalcohol mefloquine, and halofantrine have also been implicated in Black water fever. In this report we describe two cases of black water fever involving patients with sickle cell anemia (HbSS). Symptoms including fever, acute hemolytic anemia, emesis, back pain, and hemoglobinuria were characteristic of blackwater fever. Both patients died. Although the underlying mechanism of blackwater fever remains unclear, a likely explanation is an immunoallergic reaction to quinine. Association with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency has often been reported. Our cases suggest that blackwater fever may also be correlated with hemoglobinopathy such as HbSS.*

KEY WORDS • Malaria - Hemoglobinuria - Sickle cell anemia - Quinine - West Africa.

Med. Trop. • 2000 • 60 • 156-158

La survenue d'une hémoglobinu riq ue au cours du traitement d'un accès palustre par la quinine fait évoquer une fièvre bilieuse hémoglobinu riq ue, également appelée *Blackwater fever* par les anglo-saxons. Les premiers cas ont été décrits au début des années vingt (1). Karen Blixen en fait mourir l'un de ses héros, Berkley Cole, dans son roman *La ferme africaine*.

Classiquement, elle réalisait un tableau associant une hémolyse aiguë intravasculaire, une anémie, un ictère, une hémoglobinu riq ue et le plus souvent une insuffisance rénale

aiguë qui faisait toute la gravité de la maladie. Elle était presque exclusivement décrite chez des européens vivant en zone d'endémie palustre et consommant, de façon répétée et prolongée, de la quinine dans un but prophylactique. Elle s'observait aussi lorsque la quinine était utilisée de façon irrégulière ou à doses insuffisantes dans un but curatif (2, 3). Ayant pratiquement disparu depuis le début des années cinquante, des cas sporadiques sont de plus en plus souvent décrits, surtout chez des sujets utilisant la méfloquine en chimioprophylaxie antipalustre mais parfois aussi l'halofantrine en traitement curatif.

Nous rapportons ici deux observations de malades africains noirs, de nationalité nigérienne, tous deux drépanocytaires homozygotes (HbSS) connus et suivis pour cette hémoglobino pathie. Les signes cliniques présentés à leur admission à l'Hôpital National de Niamey (Niger) étaient très évocateurs d'une fièvre bilieuse hémoglobinu riq ue.

• Travail de la Faculté des Sciences de la Santé (A.D., Docteur en Médecine, Assistant), Niamey et du Service de Médecine Interne (A.S.-A., S. B.B., Docteurs en Médecine) Hôpital National, Niamey, Niger.

• Correspondance : A. DJIBO, BP 12278, Niamey Niger • Fax : 00 227 74 06 29 • e-mail : ali.djibo@univ-brest.fr •

• Article reçu le 07/12/1999, définitivement accepté le 02/06/2000.

OBSERVATIONS

Observation 1.

Le 17 octobre 1997, M.O., de sexe masculin et âgé de 16 ans, a été admis pour douleurs lombaires apparues 6 heures plus tôt. Il était traité depuis trois jours par Quinimax® pour une fièvre avec frottis sanguin positif à *Plasmodium falciparum*. A l'admission, le malade était fébrile (39,6°C) avec lombalgies en barre, urines de couleur brunâtre et subictère conjonctival. Une anurie précédée d'une oligurie s'est installée quelques heures après l'hospitalisation. Les résultats du bilan biologique étaient perturbés (Tableau I). Le frottis sanguin fait en urgence à l'hôpital n'a pas permis la mise en évidence d'hématozoaires. A J-2 est survenue une hématurie probablement en rapport avec une coagulopathie car le taux de prothrombine et le fibrinogène étaient effondrés. Malgré l'arrêt de la quinine, le transfert en réanimation et la transfusion massive de culots globulaires, le patient est décédé à J-3 avec une créatininémie à 690 µmoles/L.

Observation 2.

Le 24 août 1998, A.A., de sexe masculin et âgé de 19 ans, a été admis au service des urgences pour des douleurs lombaires associées à des urines d'abord rouges puis franchement noirâtres apparues la veille. Ce patient avait présenté 48 heures plus tôt une fièvre avec de rares hématozoaires au frottis sanguin. Une automédication par Quinimax® avait été initiée à domicile mais à doses insuffisantes. L'interrogatoire a permis de retrouver la notion de prise régulière de quinine à faible posologie à la moindre sensation fébrile. Les signes cliniques et biologiques étaient très similaires à ceux de la première observation (Tableau I). Ici également, le frottis sanguin réalisé à l'admission était dépourvu d'hématozoaires et l'évolution a été fatale.

DISCUSSION

L'hémoglobinurie et l'hémolyse survenant dans un contexte de prise de quinine au cours d'un accès palustre sont en faveur du diagnostic de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Cette grave complication, naguère décrite chez les européens vivant en zone d'endémie palustre et soumis à une chimioprophylaxie par la quinine est depuis quelques années décrite chez des populations autochtones africaines ou asiatiques (4-7). L'association fièvre bilieuse hémoglobinurique, drépanocytose et utilisation de la quinine n'a été, à notre connaissance, rapportée qu'une fois (6).

Nous rapportons ici deux cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique chez des patients porteurs d'une hémoglobinopathie. Ce diagnostic a été évoqué sur les arguments suivants : la fièvre, le diagnostic de paludisme confirmé par frottis sanguin avant hospitalisation, le début apparemment aigu, la prise de quinine précédant l'accident, l'hémoglobinurie, l'hémolyse aiguë, l'anémie, les douleurs lombaires, l'insuffisance rénale secondaire, l'absence d'hématies à l'examen par bandelette urinaire ayant permis d'écarter une hématurie dans une région où la bilharziose est endémique. La négativité des frottis sanguins au moment de l'hospitalisation, alors qu'ils étaient positifs avant l'introduction de la quinine en ville, est plutôt en faveur d'une fièvre bilieuse hémoglobinurique que d'un paludisme viscéral classique. Sur le plan biologique, l'hyperleucocytose observée chez deux patients est une situation habituelle au cours de la drépanocytose. La thrombopénie de ces deux malades est fréquente au cours des accès palustres. Le reste du bilan biologique est compatible avec les données de la littérature, en

Tableau I - Signes cliniques et biologiques observés chez deux patients suspects de fièvre bilieuse hémoglobinurique, admis à l'Hôpital de Niamey, Niger.

	Observation 1	Observation 2
Age/sexe	16 ans/ masculin	19 ans/ masculin
Fièvre	39,6°C	39,3°C
Ictère conjonctival	Oui mais discret	Oui
Vomissements	Oui	Oui
Douleurs lombaires	Oui en barre	Oui, diffuses
Hématémèses	Oui	Non
Aspect des urines	Brunâtres	Rouges puis noires
Hémoglobine	3,6 g/100dL	6,2 g/dL
Globules rouges	1 650 000/ mL	1 900 000/ mL
Leucocytes	14 000/mL	19 000/mL
Plaquettes	72 000/mL	102 000/mL
Recherche de plasmodium sur frottis sanguin	Négatif	Négatif
Bandelette urinaire	Absence d'hématies	Absence d'hématies
SGOT/SGPT	154 UI/ 187UI	59UI/ 92UI
Bilirubine totale	12 mg/L	8,5 mg/L
Fibrinogène	1,7 g/L	3,8 g/L
Taux de prothrombine	42 p. 100	95 p. 100
Azotémie	1,2 g/L	0,70g/L
Créatininémie	226 µmol/L	112µmol/L
Test de Coombs	Négatif	Non réalisé
Hémoculture	Négative	Négative
Diurèse	Oligurie puis anurie à J-2	Oligurie
Prise médicamenteuse	Quinimax®	Quinimax®
Evolution	Décédé à J-3	Décédé à J-5

particulier l'anémie, l'hémolyse et l'insuffisance rénale. La survenue de cette hémoglobinurie avant toute transfusion sanguine permet également d'écartier formellement un accident transfusionnel. Nous n'avons pas mis en évidence d'étiologie infectieuse pouvant être responsable d'une hémolyse. Si la drépanocytose à elle seule est une cause d'hémolyse chronique, parfois même aiguë, il n'a pas été décrit à notre connaissance d'hémoglobinurie associée à la crise drépanocytaire classique. Au cours de notre pratique quotidienne, nous avons noté que, bien que l'anémie hémolytique soit une situation constante chez le drépanocytaire homozygote, elle n'est cependant jamais accompagnée d'hémoglobinurie, exceptées les hémolyses lors d'accidents transfusionnels, ce qui n'est pas le cas ici. L'enquête étiologique n'a pas permis de retrouver d'autres prises médicamenteuses ou de décoctions à base de plantes médicinales fréquentes dans cette région. La G6PD n'a pas été dosée, mais le contexte clinique ne plaide pas pour un accident aigu du à ce type de déficit enzymatique.

Le mécanisme physiopathologique présidant à la survenue de la fièvre bilieuse hémoglobinurique reste toujours inexpliqué. Le rôle déclenchant certain de la quinine a incité certains auteurs à penser à la possibilité d'une réaction immune contre des érythrocytes sensibilisés par des prises antérieures de quinine (3, 8, 9). Depuis quelques années, d'autres antipaludiques comme la méfloquine et l'halofantrine ont été cités comme facteurs déclenchants de fièvre bilieuse hémoglobinurique (2, 3, 5, 8-11). Les analogies de structure chimique de la quinine avec la famille des amino-alcools à laquelle appartient ces deux molécules, rendent compte de la similitude des événements cliniques. La possibilité d'un accident hémolytique d'origine médicamenteuse chez un déficitaire en enzyme érythrocytaire de type G6PD est souvent discutée, mais surtout au sein des populations caucasiennes (11-13). Si la drépanocytose ne peut être tenue pour responsable de l'hémoglobinurie, elle est clairement un facteur d'hémolyse surajouté et la profondeur de l'anémie hémolytique de ces deux jeunes patients est bien due à la conjonction de trois causes : le paludisme, la drépanocytose et la bilieuse hémoglobinurique. On conçoit donc que l'évolution fatale survienne plus volontiers sur un terrain aussi fragilisé. Cette évolution fatale est aussi la conséquence de l'insuffisance des moyens techniques sur place, en particulier l'absence d'unité d'épuration extrarénale pour la prise en charge de patients anuriques.

Ces deux observations doivent inciter à évoquer la possibilité d'une fièvre bilieuse hémoglobinurique au cours d'un traitement par la quinine ou les amino-alcools chez les sujets porteurs de cette hémoglobinopathie, bien que

l'hémolyse soit une constante dans l'évolution naturelle de la maladie. Ces deux observations doivent aussi faire rechercher une drépanocytose, au cas où celle-ci ne serait pas connue, devant toute fièvre bilieuse hémoglobinurique survenant chez le noir africain. Nous devons également insister sur les risques liés aux traitements présomptifs par automédication à doses insuffisantes par la quinine et les amino-alcools. L'évolution connue de la résistance du paludisme à la chloroquine, son impact médiatique dans le grand public, l'automédication par les dérivés de la quinine et des amino-alcools qui bien souvent sont en vente libre, font redouter une augmentation de la fréquence de ces accidents en Afrique subsaharienne.

REFERENCES

- 1 - REES P.H. - Malaria, quinine and blackwater. *East Afr. Med. J.* 1993; **70** : 341-342.
- 2 - DANIS M., NOZAIS J.P., PARIS L. et Coll. - Fièvre bilieuse hémoglobinurique après prise de méfloquine. Trois observations. *Presse Med.* 1993; **22** : 80.
- 3 - ORLANDO G., ISABELLA L., ATZORI C., CARGNEL A. - Blackwater fever after halofantrine. *Lancet* 1996; **347** : 1408-1409.
- 4 - DELACOLLETTE C., TAELEMAN H., WERY M. - An etiologic study of hemoglobinuria and blackwater fever in the Kivu mountains, Zaire. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1995; **75** : 51-63.
- 5 - PRICE R., VAN VUGT M., PHAIPUN L. et Coll. - Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999; **60** : 547-555.
- 6 - BORINGA J.B., DE JONG G.M. - Tropical malaria and sickle-cell anemia : a tropical surprise. *Tijdschr. Kindergeneesk.* 1992; **60** : 120-122.
- 7 - TRAN T.H., DAY N.P., LY V.C. et Coll. - Black water fever in southern Vietnam : a prospective descriptive study of 50 cases. *Clin. Infect. Dis.* 1996; **23** : 1274-1281.
- 8 - VACHON F., FAJAC I., GACHOT B. et Coll. - Halofantrine and acute intravascular haemolysis. *Lancet* 1992; **340** : 909-910.
- 9 - LESIEUR O., DUDEFFANT P., COURTIADÉ B., HAGLUND P. - Blackwater fever : a fatal case. *Intensive Care Med.* 1997; **23** : 1188.
- 10 - VAN DEN ENDE J., COPPENS G., VERSTRAETEN T. et Coll. - Recurrence of black water fever : triggering of relapses by different anti-malarials. *Trop. Med. Int. Health* 1998; **3** : 632-639.
- 11 - TOUZE J.E., FOURCADE L., PEYRON F. et Coll. - Is halofantrine still advisable in malaria attacks? *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1997; **91** : 867-873.
- 12 - DANIS M. - Fièvre bilieuse hémoglobinurique. In «MARTIN D., MOUCHET J. - Paludisme». Ellipses/AUPELF ed., Paris, 1991, pp 94-95.
- 13 - BRENIER-PINCHART M.P., BRION J.P., ISSARTEL B. et Coll. - Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase et fièvre bilieuse hémoglobinurique après prise de méfloquine. *Presse Med.* 2000; **29** : 142.