



Cas clinique

Hémoglobinurie au cours du paludisme grave de l'enfant: Attention au déficit en G6PD à propos de 5 observations

Hemoglobinuria in severe malaria in child: Attention to G6PD deficiency about 5 cases

S Aboubacar¹, K Moumouni^{1,2}, S Alido^{2,3}, AD Mamoudou², M Garba¹, N Moussa Nanaito¹, A Djibrilla⁴, A Yacouba⁵, B Marou Soumana⁵, ML Moustapha⁶, ML Ibrahim⁶

Résumé

Le paludisme reste un problème majeur de santé publique en Afrique subsaharienne, notamment au Niger où il sévit sur un mode endémique. Un des éléments de gravité est la survenue d'une hémoglobinurie et/ou une anémie. Nous rapportons 5 observations d'anémie par déficit en glucose-6-phosphatase (G6PD) de diagnostic tardif, car mis dans le compte du paludisme grave. Il s'agissait de cinq enfants d'âge moyen de 8,2 ans. 3 des patients étaient de sexe masculin. Tous les cinq patients étaient admis en urgence, référés pour anémie sévère dans un contexte de fièvre. Le nombre moyen d'hospitalisations antérieures était de 4. Les principaux signes à l'admission étaient la pâleur, les douleurs abdominales et des urines couleur porto. La bandelette urinaire a révélé une hémoglobinurie chez tous les patients et une bilirubinurie dans 4 cas. Une notion d'ictère a été retrouvée chez 2 patients, les 3 autres présentaient un ictère clinique. Le taux d'hémoglobine moyen était de 4,4 g/dl. Le taux des plaquettes et le taux de réticulocytes étaient normaux. La goutte épaisse

était positive chez tous les patients. Le profil électrophorétique de l'hémoglobine était hétérozygote AS dans 2 cas et homozygote AA dans 3 cas. L'activité enzymatique de la G6PD, dosée à distance de la crise, était effondrée chez tous les patients. Le déficit en G6PD constituant une cause fréquente d'hémoglobinurie et/ou d'anémie chez l'enfant, le bilan étiologique, surtout devant la récurrence de ces signes, devrait en outre comporter un dosage de l'activité enzymatique de la G6PD.

Mots clés : Hémoglobinurie, anémie, déficit en G6PD, enfant, Niger

Abstract

Severe malaria remains a major healthcare issue in sub-Saharan Africa. One of the elements of severity is the occurrence of hemoglobinuria. We report 5 cases of massive hemoglobinuria due to G6PD deficiency which have been diagnosed late because it was long considered to be secondary to severe malaria. They were 3 boys and 2 girls of average age of 8.2. All patients were admitted for

severe anemia and fever. The average number of previous hospitalizations was 4. Clinical signs at admission were skin and mucosa pallor, abdominal pain and urines like "porto" or "coca-cola" color. The urinalysis strips showed hemoglobinuria in all patients and bilirubinuria in 4 cases. The mean hemoglobin level was 4.4 g/dl. Platelets and reticulocyte level were at a normal in all patients. Thick smear was positive in all patients. The enzymatic activity of G6PD has collapsed in all patients. G6PD deficiency is a frequent cause of hemoglobinuria and/or anemia in children, therefore, the determination of G6PD activity is necessary in the presence of these symptoms in children, especially when it is recurrent.

Keywords: Hemoglobinuria, anemia, G6PD deficiency, child, Niger

Introduction

Le paludisme grave de l'enfant reste un problème majeur de santé publique en Afrique subsaharienne, notamment au Niger où il sévit sur un mode endémique, constituant ainsi l'une des principales causes de mortalité chez l'enfant [1]. Un des éléments de gravité est la survenue d'une hémoglobinurie avec des urines de couleur porto ou coca cola, pouvant être associé ou non à une anémie [2]. Parmi les autres causes les plus fréquentes d'hémoglobinurie, l'on peut citer les situations d'hémolyses aiguës. Ces hémolyses se rencontrent surtout dans les anémies hémolytiques, qui peuvent être congénitales ou acquises. Les causes congénitales sont essentiellement représentées dans notre contexte par la drépanocytose, mais aussi le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), resté longtemps sous diagnostiqué. Le but de ce travail est de rappeler un des pièges diagnostiques d'hémoglobinurie et/ou de l'anémie de l'enfant en

zone d'endémie palustre, notamment le cas de déficit en G6PD.

Cas cliniques

Nous rapportons 5 observations d'hémoglobinurie massive due à un déficit en G6PD diagnostiquée avec retard car longtemps considérée comme étant secondaire à un paludisme grave, au service de Pédiatrie B de l'hôpital National de Niamey.

Le diagnostic du déficit en G6PD était suspecté devant la récurrence de l'hémoglobinurie associée à une anémie chez ces patients ayant fait l'objet de plusieurs hospitalisations antérieures pour probable diagnostic de paludisme grave forme hémoglobinurique et/ou anémique. La confirmation du diagnostic a été apportée par le dosage de l'activité enzymatique de la G6PD, réalisé par spectrophotométrie à l'aide du kit Biolabo Diagnostics (valeurs de référence de 6,79 à 20,5 UI/g d'hémoglobine) à partir d'un prélèvement veineux sur tube EDTA.

Il s'agissait de 3 garçons et 2 filles d'âge moyen de 8,2 ans (extrêmes : 4 et 13 ans).

Le tableau 1 détaille les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des 5 patients. Tous les cinq patients étaient admis pour anémie sévère dans un contexte de fièvre. Le nombre moyen d'hospitalisations antérieures était de 4 (extrêmes : 3 et 5). Un antécédent d'ictère récurrent était retrouvé chez 2 patients. Aucun antécédent pathologique familial n'avait été retrouvé chez tous les patients. Les signes cliniques à l'admission étaient la pâleur cutanéomuqueuse, la douleur abdominale, les urines couleur porto, l'hépatomégalie et la splénomégalie.

La bandelette urinaire avait révélé une hémoglobinurie chez tous les patients, et une bilirubinurie dans 4 cas. Il n’y avait d’adénomégalie. Le taux d’hémoglobine moyen était de 4,4 g/dL (extrêmes : 3 et 6 g/dL). Deux patients présentaient une hyperleucocytose. Les plaquettes étaient à un taux normal chez tous les patients ainsi que le taux de réticulocytes (réalisé à distance de la crise). Le frottis sanguin n’avait révélé aucune anomalie chez tous les patients. La ferritinémie était normale dans tous les cas. La goutte épaisse était positive chez tous les patients avec une parasitémie moyenne de 240 parasites/µl (extrêmes : 80 et 400 parasites/µl). L’espèce plasmodiale n’a pas été identifiée.

Une insuffisance rénale fonctionnelle stade 1 avait été retrouvée chez 2 patients. La C-Réactive Protéine (CRP) était positive dans deux cas. Le profil électrophorétique de l’hémoglobine était hétérozygote AS dans deux cas et homozygote AA dans 3 cas. L’activité enzymatique de la G6PD était effondrée dans tous les cas avec un taux moyen de 3,66 UI/g d’hémoglobine. Un facteur déclenchant avait été retrouvé chez 3 patients. Il s’agissait de la prise de la quinine chez deux patients, de l’acide acétylsalicylique associé à du paracétamol chez l’autre. La prise en charge des patients avait consisté en une transfusion sanguine, un traitement antipaludique à base d’artémether injectable pendant 5 jours dans 4 cas et artésunate injectable dans un cas, et une hyperhydratation intraveineuse.

L’évolution clinique était favorable dans tous les cas avec apyrexie dès 48h de traitement, disparition des douleurs lombaires et éclaircissements des urines, ainsi que la paraclinique (efficacité transfusionnelle et goutte épaisse de contrôle négative).

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des 5 patients

Variables	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Age (années)	8	13	6	10	4
Sexe	F	F	M	M	M
Nombre d'hospitalisations antérieures	5	4	3	4	4
Motif d'admission	Fievre + pâleur	Fievre + pâleur	Fievre + pâleur	Fievre + pâleur	Fievre + pâleur
Signes cliniques					
Pâleur	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Splénomégalie	Oui	Non	Non	Non	Oui
Hépatomégalie	Non	Non	Non	Non	Oui
Urines foncées	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Ictère	Non	Oui	Oui	Oui	Non
Numeration formule sanguine					
Hémoglobine (g/dL)	3,5	4	5,6	6	3
Leucocytes	9000	120000	7000	8000	13000
Plaquettes	250000	340000	155000	237000	200000
Taux de réticulocytes	3%	4%	2%	3%	3%
CRP (dosage qualitatif)	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative
Électrophorèse de l'hémoglobine	AS	AA	AA	AA	AS
Ferritinémie (µg/L)	90	150	82	60	120
Fer sérique (µmol/L)	12	17	14	16	20
Bandelette urinaire					
Hémoglobinurie	++	+++	++	+	++
Bilirubinurie	-	++	++	+-	+
Densité parasitaire (µl)					
Densité parasitaire (µl)	400	80	360	120	240
Activité de la G6PD (UI/g Hb)	2,1	2,4	3,2	4,4	6,2
Facteur déclenchant	-	Paracétamol + Aspirine	Quinine	Quinine	-
Délai diagnostique (années)	5	3	4	6	3

Tableau 2 : Principaux médicaments pouvant déclencher la crise hémolytique [5].

Médicaments contre-indiqués	Médicaments déconseillés	Médicaments qui peuvent être utilisés, sous réserve que la posologie soit strictement respectée
<p>*Antalgiques/Anesthésiques/Anti-inflammatoires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Métamizole sodique (noramidopyrine) - Sulfasalazine <p>*Antidotes : Bleu de méthylène (Méthylthionium) (voie injectable)</p> <p>*Anti-infectieux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diaminopyrimidine : Triméthoprime - Nitrofuranes : Nitrofurantoïne - Quinolones : Acide nalidixique - Sulfamides antibactiens : Sulfadiazine (voie orale), Sulfafurazole, Sulfaguandine, Sulfaméthoxazole - Sulfones : Dapsone - Antipaludiques : Primaquine <p>*Rhumatologie : Rasburicase</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Phénazone (voies cutanée et nasale) <p>*Prilocaine</p> <p>*Antidiabétiques (Sulfamides hypoglycémiant)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carbamide, Glibenclamide, Glibomuride, Gliazide, Glimépiride, Glipizide <p>*Antidotes : Dimercaprol</p> <p>*Anti-infectieux</p> <ul style="list-style-type: none"> - Macrolides : Spiramycine - Quinolones : Acide pipémidique, Ciprofloxacine, Enoxacine, Fluméquine, Lévofloxacine, Loméfloxacine, Moxifloxacine, Norfloxacine (voie orale), Ofloxacine (voies orale et IV), Péfloxacine - Sulfamides antibactiens : Sulfacétamide, Sulfadiazine (voie cutanée), Sulfaméthizol - Antipaludiques : Chloroquine, Quinine, Sulfadoxine <p>*Médicaments de l'hémostase : Streptokinase, Vitamine K (Phytoménadione)</p> <p>*Rhumatologie : Hydroxychloroquine, Rasburicase</p>	<p>*Antalgiques/Anti-inflammatoires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acide acétylsalicylique (Aspirine) - Paracétamol <p>*Autre : Acide ascorbique (Vitamine C)</p>

Discussion

L'anémie hémolytique par déficit en G6PD est l'enzymopathie érythrocytaire la plus répandue dans le monde, avec environ 400 millions d'individus atteints. Le pourtour méditerranéen, l'Afrique sub-saharienne, les Amériques et l'Asie du Sud-est sont les plus touchés [2, 3]. Cette maladie héréditaire est de transmission récessive liée à l'X : les hommes hémizygotés sont toujours symptomatiques et les femmes, qui transmettent l'anomalie, sont en général cliniquement indemnes. Toutefois, le déficit peut être symptomatique chez les femmes, soit homozygotes dans les populations où la fréquence génique est élevée, soit hétérozygotes en fonction de l'inactivation de l'un ou l'autre des deux chromosomes X [3]. Dans son tableau clinique le plus habituel et le plus caractéristique, le déficit en G6PD se manifeste par une crise d'hémolyse survenant un à trois jours après la prise d'un agent oxydant l'hémoglobine. Il s'agit de la prise de certains médicaments (dapsons, cotrimoxazole, primaquine,...), la consommation de certains aliments (fèves), et une variété d'infections (paludisme, hépatites virales, infections à *Escherichia coli*,...) entraînant chez les personnes déficitaires une anémie hémolytique d'intensité et de gravité variables [3, 4]. Les principaux médicaments déclenchant sont représentés dans le tableau 2 [5]. Le diagnostic biologique est basé sur la mesure de l'activité érythrocytaire en G6PD. Le traitement est d'abord préventif par l'éviction de ces facteurs déclenchant, tandis que les hémolyses sévères nécessitent des transfusions sanguines [3, 4, 6]. La survenue de la crise en cas de forte transmission du paludisme constitue un facteur de retard diagnostique, car le plus souvent rattachée au paludisme grave dans sa forme hémoglobinurique et/ou anémique. Le délai diagnostique moyen (temps écoulé depuis la première crise et le diagnostic) dans nos observations était de 4,2 ans, responsables de

plusieurs hospitalisations antérieures. Le principal facteur de ce retard était l'association de l'hémoglobinurie à la positivité de la goutte épaisse qui cadre parfaitement avec le diagnostic du paludisme grave dans sa forme hémoglobinurique. La notion d'hémoglobinurie (associé ou non à une anémie) à répétition, surtout avec la notion de prise de facteurs déclenchant, en particulier chez le sujet de sexe masculin devrait faire suspecter le diagnostic et conduire au dosage de la G6PD. Un autre élément d'orientation est l'aggravation clinique avec l'instauration de traitement antipaludique à base de la quinine, retrouvé chez deux des patients. La conduite diagnostique devant un tableau d'hémolyse devrait donc impérativement conduire à écarter le déficit enzymatique chez les patients, d'autant plus qu'il existe un lien entre le paludisme et certains types de déficit en G6PD [4, 6].

En effet les zones de déficit en G6PD de classe II et III de l'OMS se superposent avec la zone d'infestation par *Plasmodium falciparum*. En Afrique et Asie du sud-est, où l'infection à *Plasmodium falciparum* dans les pays est endémique, l'incidence du déficit en G6PD est estimée à plus de 10 % de la population. La défaillance des mécanismes de défense érythrocytaires contre les oxydants est un handicap pour le développement du parasite, particulièrement sensible aux agents oxydants. Celui-ci s'adapte rapidement mais sa fragilité persiste [6].

Certains auteurs africains ont d'ailleurs mis en évidence l'effet protecteur de certaines formes du déficit contre des formes graves du paludisme, notamment le neuropaludisme [7, 8]. Le praticien se doit toujours de penser à cette pathologie ou à une possible association en vue de permettre un diagnostic précoce, très souvent retardé dans notre contexte.

Conclusion

Le déficit en G6PD constitue une cause fréquente d'hémoglobinurie et/ou d'anémie chez l'enfant, le plus souvent méconnue en zone d'endémie palustre, car mise dans le compte du paludisme grave. De ce fait, le dosage de l'activité de la G6PD s'avère nécessaire devant toute hémoglobinurie ou anémie d'allure hémolytique de l'enfant, surtout lorsqu'elle est récurrente. Le diagnostic précoce permettra alors d'éviter certaines thérapeutiques antipaludiques (quinine) ou non, source de survenue de crise d'hémolyse aigue chez ces patients avec risque d'anémie sévère.

*Correspondance

Samaila Aboubacar

samaila1@gmail.com

Reçu: 22 Déc,2018; **Accepté:** 13 Mars, 2019; **Publié:** 13, Avril, 2019

1. Service de Pédiatrie B, Hôpital National de Niamey, Niger
2. Département de médecine et spécialités médicales, Faculté des Sciences de la Santé, Université Abdou Moumouni de Niamey. BP : 10146 Niamey, Niger
3. Service de Pédiatrie, Hôpital National Lamordé de Niamey, Niger
- 4 : Service d'Onco-Hématologie, Hôpital National de Niamey, Niger
- 5 : Laboratoire de biologie, Hôpital National de Niamey, Niger
- 6 : Centre de Recherche Médicale et Sanitaire, CERMES Niger

© Journal of african clinical cases and reviews 2019

Conflits d'intérêts : Aucun

References

- [1] Institut National de la Statistique (INS) et ICF International. Enquête Démographique et de Santé et à Indicateurs Multiples du Niger 2012. Calverton, Maryland, USA: INS et ICF International; 2013.

- [2] World Health Organization. Management of severe malaria: A practical handbook. Italy: World Health Organization Press; 2012, 89 p.
- [3] Bancarel J, Causse-Le-Dorze P, Traccard C. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase: intérêt du dépistage systématique dans les forces armées. *Médecine et armées* 2010; 38(1) : 125-130.
- [4] Mégarbane B. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : quand y penser et quelles précautions prendre ? *Réanimation* 2008; 17 : 399-406.
- [5] Agence nationale de sécurité sanitaire des produits de santé. Référentiel Médicaments et déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD)-Mai 2014. [Consulté le 12 juin 2017]. Available on www.ansm.sante.fr
- [6] Mura M, Saidi R, Wolf A, Moalic JL, Oliver M. Anémie hémolytique congénitale par déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase. *Med Trop* 2009 ; 69(6) : 551-555.
- [7] Guindo A, Fairhurst RM, Doumbo OK, Wellems TE, Diallo DA. X-linked G6PD deficiency protects hemizygous males but not heterozygous females against severe malaria. *PLoS Med* 2007; 4(3): e66.
- [8] Ruwende C, Khoo SC, Snow RW, et al. Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature* 1995; 376: 246-249.

Pour citer cet article:

Aboubacar Samaila, Moumouni Kamaye, Alido Soumana, Mamoudou AD, Garba M, N Moussa Nanaito et al. Hémoglobinurie au cours du paludisme grave de l'enfant: Attention au déficit en G6PD à propos de 5 observations . *Jaccr Africa* 2019; 3(2): 70-74.