

INSUFFISANCE RENALE POST-HEMOLYTIQUE CHEZ L'ENFANT DÉFICIENT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGENASE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LOMÉ

B. BALAKA, D. AGBÈRÈ, P. BONKOUNGOU, D. GNAMEY, K. KESSIE, K. ASSIMADI

Med Trop 2003; 63 : 151-154

RESUME • Le but de ce travail était d'étudier les facteurs précipitants de l'hémolyse aiguë et de l'insuffisance rénale anurique post-hémolytique chez l'enfant déficient en G6PD. Tous les enfants ayant eu une hémoglobinurie durant la période d'étude ont été évalués de façon prospective. La recherche de l'agent hémolytique, des données biologiques de l'hémolyse, de l'activité de la G6PD, d'une infection et de l'insuffisance rénale, prise en charge et évolution de l'hémolyse et de l'insuffisance rénale, ont été analysés chez chaque patient. Des 230 enfants admis, 32,1% ont eu une hémoglobinurie et un déficit confirmé de l'activité de la G6PD. Chez 35,1% de ces derniers, (21 garçons et 5 filles, âgés de 30 mois à 13 ans), est survenue, au décours de l'hémolyse, une insuffisance rénale anurique. L'hémolyse aiguë est apparue au cours de l'infection non traitée (53,8%), du traitement hospitalier (46,1%) et en cas d'association de médicaments réputés non-hémolytiques entre eux ou à d'autres (84,6%). L'insuffisance rénale anurique, est survenue dans tous les cas sous traitement, a été sévère en cas d'infection à germes multiples (30,7%) ou d'associations médicamenteuses (84,6%), réversible (80,7%) ou fatale (19,2%). L'infection à germes multiples et les associations médicamenteuses sont apparues comme les facteurs majeurs précipitant cette insuffisance rénale anurique post-hémolytique chez le déficient en G6PD dont la fréquence très élevée en milieu tropical fait suspecter une participation des infections endémiques locales.

MOTS-CLES • G6PD - Hémolyse - Insuffisance rénale anurique - Enfant.

POST-HEMOLYTIC RENAL FAILURE IN CHILDREN WITH GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGENASE DEFICIENCY AT THE UNIVERSITY HOSPITAL CENTER IN LOMÉ, TOGO

ABSTRACT • The purpose of the study was to identify predisposing factors for acute hemolysis and post-hemolytic renal failure in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD). Any child presenting hemoglobinuria during the study period was prospectively evaluated. Evaluation included detection of the presence of hemolytic agents, laboratory tests to measure hemolysis, G6PD activity, infection and renal failure, and assessment of outcome and management of hemolysis and renal failure. G6PD deficiency was documented in 32.1% of the 230 children admitted with hemoglobinuria. Anuric renal failure occurred during the hemolysis episode in 35.1% of patients with G6PD deficiency (21 boys and 5 girls between 30 months to 13 years old). Acute hemolysis associated with infection occurred before any treatment in 53.8% of cases and after beginning treatment in 46.1%. In 84.6% of cases, occurrence of acute hemolysis involved association of drugs considered as nonhemolytic either with themselves or with other drugs. Anuric renal failure occurred after beginning treatment in all cases and was most severe in patients with of multiple-germ infection (30.7%) and drug association (84.6%). Renal failure was reversible in 80.7% and fatal in 19.2%. Multiple-germ infection and drug association appeared as the main predisposing factors for post hemolytic anuric renal failure in patients with G6PD deficiency. The high frequency of these factors in tropical areas suggests implication of local endemic infections.

KEY WORDS • G6PD - Hemolysis - Anuric renal failure - Children.

Enzymopathie érythrocytaire héréditaire liée à l'X, décrite en 1956 par Carson *et Coll* (1), le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) reste l'enzymopathie humaine la plus répandue avec 200 à 400 millions de sujets atteints dans le monde (2, 3). La crise d'hémolyse aiguë liée à ce déficit nécessite l'intervention d'un agent précipitant, infectieux, toxique ou médicamenteux. Si les aspects évolutifs de cette hémolyse sont bien précisés pour certains groupes ethniques (4), les publications sur cette entité, très

répandue en Afrique subsaharienne, restent rares. Le but de ce travail prospectif au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lomé, était de rechercher les facteurs précipitants de l'hémolyse et de sa complication évolutive majeure, l'insuffisance rénale anurique post-hémolytique (IRA).

MALADES ET METHODES

Tous les enfants admis dans l'unité de soins d'urgences pédiatriques du CHU de Lomé pour hémoglobinurie, entre le 1^{er} mai et le 31 décembre 1998, 230 au total, ont été inclus. A l'admission, la recherche d'une prise médicamenteuse antérieure, la surveillance de la diurèse, un hémogramme, une vitesse de sédimentation, des dosages sanguins de la bilirubine libre et totale, de l'azotémie et de la créati-

• *Travail du Service de Pédiatrie (B. B., Maître-assistant; A.D.A., Professeur agrégé; D.G., K.K., K.A., Professeurs titulaires), Centre hospitalier universitaire de Lomé, Togo. et du Service de Pédiatrie (P.B., Maître-Assistant), Centre Hospitalier National Sourô Sanou, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.*

• *Correspondance: B. BALAKA, BP 80866 Lomé, Togo • Fax : +228 250 17 68 • E-mail : bbalaka@favo.net •*

• *Article reçu le 7/01/2003, définitivement accepté le 19/05/2003.*

Tableau I - Manifestations cliniques à l'admission.

Manifestations cliniques	Nombre	%
Oligoanurie	26	100
Urines rouge-porto ou coca-cola	26	100
Pâleur cutanéomuqueuse	26	100
Fièvre	22	84,6
Ictère ou subictère	18	69,2
Troubles digestifs	17	65,3
Douleurs abdominales ou lombaires	15	57,7
Céphalées	12	46,1
Troubles de conscience	11	42,3
Splénomégalie	9	34,6
Contact lombaire	7	26,9
Oedèmes périphériques	5	19,2
Hépatomégalie	5	19,2
Hypertension artérielle	5	19,2

ninémie, un test de Coombs direct, des hémocultures et urocultures, une sérologie de l'hépatite B, une recherche de l'hémoglobine dans les urines, une électrophorèse de l'hémoglobine (Hb) et un dosage de la protéinurie des 24 heures étaient effectués chez chaque patient. Le taux d'activité de la G6PD était réalisé à l'admission et au troisième mois après l'hémolyse aiguë selon la technique en cours dans nos laboratoires (Calbiochemi-Behring-Allemagne) où les taux de référence de l'activité de la G6PD érythrocytaire étaient de $4,94 \pm 2,60$ UI/g Hb chez le garçon et de $5,08 \pm 2,57$ UI/g Hb chez la fille. Toute activité inférieure à 2,41 UI/g Hb était considérée comme déficiente. En cas d'IRA, une échographie rénale était réalisée. L'urographie intraveineuse et la biopsie rénale n'ont pas été effectuées. L'électrophorèse de l'hémoglobine nous a permis de ne retenir pour l'étude que les patients à hémoglobine normale et les hétérozygotes AS ou AC. Les cas d'hémoglobinoses SS, SC et CC (souvent associés à un déficit en G6PD) ont été exclus de l'étude car porteurs isolément d'une hémolyse chronique. La prise en

charge de ces patients associait, selon le cas, un traitement antipalustre, une antibiothérapie, une transfusion sanguine, des anti-hypertenseurs, des anti-convulsivants, une diurèse forcée au furosémide (2 mg/kg toutes les 3 heures, sans dépasser 12 mg/kg/j) ou une épuration extra-rénale.

A l'admission, tout produit médicamenteux ayant entraîné auparavant une hémoglobinurie chez le patient était remplacé par un autre, moins ou pas hémolysant, selon la liste des produits hémolysants interdits chez le déficient en G6PD.

RESULTATS

Sur les 230 enfants, 86 (37,3 %) ont émis au cours d'un syndrome infectieux ou après prise de produits médicamenteux, des urines brunes, rouge porto ou noires coca-cola dont 74 (32,17 %) ont eu une hémoglobinurie et un déficit en G6PD confirmés biologiquement. Une insuffisance rénale anurique post-hémolytique est survenue chez vingt-six (35,13 %) de ces derniers dont les données cliniques et biologiques à l'admission sont rapportées respectivement aux tableaux I et II. Des 74 cas, 26 avaient pris, avant l'admission, un seul produit médicamenteux réputé hémolysant mais n'ont débuté une hémoglobinurie qu'après le début du traitement hospitalier (Tableau III). Vingt-deux patients ont été admis pour hémoglobinurie après avoir pris une association de produits réputés hémolysants, 14, porteurs d'une infection, l'ont été avant tout traitement et 12 ont commencé une hémoglobinurie seulement au cours du traitement hospitalier (Tableau IV). La prise d'un seul produit médicamenteux sans risque à doses thérapeutiques tel que rapporté par Beutler (2) (Tableau V), n'a été suivie d'hémolyse que chez le patient porteur d'une infection potentiellement hémolysante (12 cas). L'association de plusieurs de ces produits entre eux ou à d'autres produits différents a entraîné l'hémolyse chez 22 patients (Tableau IV). Avant tout traitement, l'infection à germe unique (6 cas) ou à germes multiples (8 cas) a déclen-

Tableau II - Données biologiques à l'admission.

Anomalies biologiques	Moyenne	Valeurs extrêmes	Nombre (26/230)	% (32,17)
Hématologiques			26	100
Hématies ($10^9/\text{mm}^3$)	2,22	(0,94-3,50)		
Taux d'hémoglobine (g/dl)	5,6	(2,1-9,3)		
Leucocytes ($1/\text{mm}^3$)	13100	(8100-27700)		
Réticulocytes (%)	5,6	(3,2-8,2)		
Biochimiques			26	100
Urée sanguine (g/l)	2,35	(1,65-3,40)		
Créatininémie (mg/l)	67,4	(21,5-126)		
Protéinurie	70,25 mg/kg/j	(65,80-101,25)	9/26	34,6
Hémoglobine urinaire	positif		26	100
Activité de la G6PD			26	100
- A l'admission	$5,01 \pm 2,58$ UI/gHb			
- Trois mois après l'hémolyse	$1,46 \pm 0,94$ UI/gHb			
Immunologiques			26	100
Coombs direct	négatif		20/26	
Bactériologiques			26	100
Hémoculture	positive		4/26	
Uroculture	positive		4/26	

Tableau III - Fréquence des facteurs non hémolysants si administrés seuls.

Facteur suspect administré seul	Nombre	%
Antipaludiques	13	50,0
- sels de quinine comprimé*	5	19,2
- chloroquine comprimé*	4	15,3
- amodiaquine comprimé*	2	7,6
- sulfadoxine-pyriméthamine comprimé*	2	7,6
Antalgiques antipyrétiques	8	30,7
- acide acétylsalicylique comprimé*	5	19,2
- paracétamol comprimé*	3	11,5
Antibiotiques	5	19,2
- sulfaméthoxazole-triméthoprim comprimé*	3	11,5
- chloramphénicol* ou thiophénicol comprimé*	2	7,6
Total	26	100

(*) : médicaments sans risque à doses thérapeutiques selon Beutler (2) (Tableau V)

ché une hémolyse (Tableau IV). L'IRA est survenue chez 26 enfants (35,13 %) : 21 garçons et 5 filles âgés de 30 mois à 13 ans dont deux cas d'infection à germe unique (*Salmonella typhi* sp), huit, à germes multiples et 16 cas d'associations médicamenteuses (seule l'association antipaludique-antalgique antipyrétique n'a pas abouti à une IRA). L'échographie rénale, effectuée au 11^e jour de l'IRA, a été répétée une ou deux fois lorsque l'IRA se prolonge ou devient rebelle à la diurèse forcée. Elle a montré souvent de gros reins d'échostructure normale avec parfois une dilatation modérée des cavités, mais aucune biopsie rénale n'a pu être effectuée. Tous les cas d'IRA ont subi une diurèse forcée au furosémide, six d'entre eux ont bénéficié d'une épuration extra-rénale par hémodialyse pour IRA rebelle à la diurèse forcée (persistance de surcharge hydrosodée, d'hyperkaliémie > 8 mmol/l ou d'acidose sévère) et dix, d'une transfusion sanguine pour anémie sévère.

Tableau IV- Fréquence des facteurs ayant provoqué une hémolyse.

Facteur hémolysant	Nombre	%
Association de produits médicamenteux	22	84,6
Antipaludique + antalgique antipyrétique	6	
Antipaludique + antibiotique	6	
Antibiotique + antalgique antipyrétique	6	
Antipaludique + antibiotique + antalgique	4	
Infections		
Hémoglobinurie avant tout traitement	14	53,8
Infection à un seul germe		
- Paludisme grave à <i>P. falciparum</i>	2	
- Septicémie à <i>Salmonella typhi</i>	2	
- Infection urinaire à <i>E. coli</i>	1	
- Hépatite virale B	1	
Infection à germes multiples		
- P. à falciparum + infection urinaire à <i>E. coli</i>	3	
- P. à falciparum + fièvre typhoïde	3	
- P. à falciparum + septicémie à <i>K. pneumoniae</i>	2	
Hémoglobinurie au cours du traitement	12	46,1

P. falciparum : paludisme grave à *Plasmodium falciparum*.

Tableau V - Médicaments administrables en toute sécurité à doses thérapeutiques aux déficients en G6PD sans anémie hémolytique non-sphérocytique selon Beutler [2].

Acétaminophène (paracétamol, tylenol, tralgon, hydroxyacétalidine)
Acétophenétidine (phénacétine)
Acide acétylsalicylique (aspirine)
Aminopyrine (pyramidon, amidopyrine)
Actazoline (antistine)
Phénazone (Antipyrine)
Acide ascorbique (vitamine C)*
Acide tiaprofénique
Acide p-aminobenzoïque
Benzhexol (artane)
Chloramphénicol (Tifomycine)
Chlorguanidine (proguanil, paludrine)
Chloroquine
Colchicine
Diphénylhydramine
Isoniazide
L-Dopa
Menadione sodium bisulfite
Menaphthone
Phénylbutazone
Phénytoïne (Di-hidan, Dilantin)
Probénécide
Procaïnamide hydrochloride (pronestyl)
Pyriméthamine (Malocide, Fansidar)
Quinidine
Quinine (Quinines)
Streptomycine
Sulfacytine
Sulfadiazine (Adiazine)
Sulfaguandine
Sulfamérazine
Sulfaméthoxypyridazine
Sulfisoxazole (Gantrisine)
Triméthoprim (Bactrim...)
Triplennamine (pyribenzamine)
Vitamine K

(*) Hémolyse sévère, voire fatale, à très fortes doses «thérapeutiques» (# 80 en intraveineux).

L'évolution a été favorable pour 21 d'entre eux (80,77 %) et fatale pour cinq (19,23 %) dont trois, emportés par un choc septique après hémodialyse (deux cas admis pour paludisme grave à *P. falciparum* avec fièvre typhoïde et un pour paludisme grave à *P. falciparum* avec infection urinaire à *E. coli*) et deux, déficients en G6PD connus, décédés moins de 24 heures après l'admission dans un état de choc infectieux et d'IRA avec acidose sévère.

DISCUSSION

Cette étude nous a révélé que 32,17 % des enfants admis durant la période d'étude, étaient déficients en G6PD et que 35,13 % de ceux-ci ont présenté une IRA au décours de l'hémolyse aiguë. A ce jour, aucun dépistage national du déficit en G6PD n'a été réalisé.

Hormis le rôle toxique connu de l'hémoglobine pour le tube rénal, le mécanisme de cette IRA reste mal défini et de nombreuses hypothèses sont avancées :

- blocage ou obstruction des tubules rénales par les hématies altérées (5,6) ;

- facteurs thromboplastiques libérés par l'hémolyse, à l'origine d'une coagulation intravasculaire disséminée et d'une nécrose tubulaire aiguë (7) ;

- ischémie secondaire à l'anémie hémolytique et chute du débit sanguin rénal (8,9) ou association de ces facteurs.

La résultante histologique de ce processus au niveau du rein est une tubulonéphrite aiguë avec, selon les formes, une atteinte des tubes variant de la lésion modeste à la nécrose totale de la cellule tubulaire (10). Le déficit de l'activité de la G6PD touche, en dehors des hématies, d'autres tissus tels que les tissus hépatique, leucocytaire, plaquettaire, surrénalien et rénal où il était de 13 % chez des sujets chinois (11) : l'IRA peut résulter du déficit de l'activité de la G6PD au niveau du tissu rénal.

Dans le contexte particulier de nos patients déficients en G6PD, porteurs d'infections virales, bactériennes ou parasitaires parfois associées et soumis à des produits médicamenteux hémolysants, des tubulonéphrites de choc et tubulonéphrites par hémolyse pouvaient être impliquées. La part de l'infection, du produit médicamenteux ou du toxique hémolysant dans la survenue de l'IRA chez nos patients est restée difficile à déterminer, chacun de ces éléments étant isolément un agent hémolysant potentiel. Selon Beutler (2) (Tableau V), nombre de produits médicamenteux, initialement réputés hémolysants, se sont avérés en définitive sans risque à doses thérapeutiques : les antipaludiques, antibiotiques et antalgiques antipyrétiques de notre série, pris isolément, n'étaient pas hémolysants à doses thérapeutiques, mais se révélaient hémolysants chaque fois qu'ils étaient associés entre eux ou à d'autres types de médicaments.

L'hémolyse aiguë est survenue avant tout traitement au cours de certaines infections à un seul germe ou à germes multiples, selon le génie pathologique des germes en cause : la responsabilité du ou des produits administrés dans ces cas reste difficile à déterminer.

L'IRA est survenue au cours du traitement chez 35,13 % des déficients en G6PD : les facteurs précipitant l'évolution vers l'IRA étaient, moins l'infection à un seul germe que l'infection à germes multiples, et moins le médicament administré seul qu'en association avec d'autres médicaments. Les infections à germes multiples et les associations médicamenteuses étaient les plus retrouvées chez les enfants décédés ou avec une IRA sévère. L'enquête génétique n'a pu être faite pour préciser la transmission du déficit en G6PD chez les cinq filles de notre série. En définitive, le déficit en G6PD de l'enfant en milieu tropical n'est pas une affection « bénigne ». En atteste la fréquence élevée de l'insuffisance rénale : 35,13 % des cas dans notre série, 56 % en moyenne dans les séries asiatiques (12, 13) contre 0 % à 25,8 % dans les séries occidentales (2, 14). La présence d'affections endémiques telles que le paludisme à *P. falciparum*, la fièvre typhoïde et les hépatites virales dans des régions à

forte densité en enzymopathie G6PD pourrait être un facteur précipitant l'hémolyse et l'IRA.

La gravité évolutive de cette affection impose au médecin : sa recherche devant toute anémie hémolytique aiguë, l'hospitalisation de l'enfant pour une prise en charge adéquate et la remise d'une liste des produits hémolysants confirmés ou seulement suspectés, en se rappelant que l'association de produits médicamenteux non-hémolysants à doses thérapeutiques peut provoquer une hémolyse. L'introduction dans l'arsenal thérapeutique d'un nouveau médicament devrait être précédée de l'étude de son pouvoir hémolysant potentiel, afin d'affirmer s'il peut être administré en toute sécurité à un déficient en G6PD. L'épuration extra-rénale doit être systématique au cours de cette IRA pour prévenir le développement de troubles graves même si dans notre série, la diurèse forcée au furosémide, associée à un contrôle de l'équilibre hydro-électrolytique et énergétique semble réduire la fréquence de cette indication ■

RERERENCES

- 1 - CARSON PE, FLANAGAN CL, ICKES CE, ALVING AS - Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science* 1956; **124** : 484.
- 2 - BEUTLER E - G6PD deficiency. *Blood* 1994; **84** : 3613-3636.
- 3 - RUWENDE C, KHOO SC, SNOW RW *et Coll* - Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature* 1995; **376** : 246-249.
- 4 - GENTILINI M, DUFLO B - Médecine tropicale, Flammarion ed, Paris, 1986, pp 478-482.
- 5 - DORBIN RS, LARSEN CD, HOLLIDAY HA - The critically ill child. XX. Acute renal failure. *Pediatrics* 1971; **48** : 286.
- 6 - GOLDBERG M - Studies of the acute renal effects of haemolysed red blood cells in dogs including estimation of renal blood flow with krypton. *J Clin Invest* 1962; **41** : 2112.
- 7 - RODRIGUEZ ERDMAN F - Bleeding due to increased intravascular blood coagulation. Haemorrhagic syndromes caused by consumption of blood clotting factors. *N Engl J Med* 1965; **273** : 1370-1378.
- 8 - OWUSU SK, ADDY JN, FOLI AD *et Coll* - Acute reversible renal failure associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 1972; **1** : 1255-1257.
- 9 - JAENIKE JR - The renal lesion associated with hemoglobinemia. A study of the pathogenesis of the excretory defect in the rat. *J Clin Invest* 1967; **46** : 378.
- 10 - KLEINKNECHT D, BOCHEREAU G, CHAUVEAU P. Néphropathies tubulaires aiguës. *Encycl Med Chir - Rein*, 1978, 18052 P-10.
- 11 - CHAN TK, TODD D, WONG CC. Tissue enzyme levels in erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Lab Clin Med* 1965; **66** : 937.
- 12 - SARKAR S, PRAKASH D, MARWAHA RK *et Coll* - Acute intravascular haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann Trop Paediat* 1993; **13** : 391-394.
- 13 - CHAUDHRY VP, GHAFARY A, ZAHER M *et Coll* - Drug-induced haemolysis and renal failure in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Afghanistan. *Ann Trop Paediat* 1990; **10** : 335-338.
- 14 - SYMVOULIDIS A, VOUDICLARIS S, MOUNTOKALAKIS T *et al*. Acute renal failure in G-6-PD deficiency. *Lancet* 1972; **2** : 819-820.