

Influence du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase sur la drépanocytose chez les enfants au Centre National de Référence pour la drépanocytose à Niamey
Influence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on sickle cell anaemia in children at National Reference Center of sickle cell disease of Niamey

Soumana A^{1,2}, Kamaye M^{2,3}, Samaila A¹, Salou A¹, Sako Y¹, Jina L³

¹Service de Pédiatrie, Hôpital National Amirou Boubacar Diallo de Niamey, Niger

²Département de médecine et spécialités médicales, Faculté des Sciences de la Santé, Université Abdou Moumouni de Niamey. BP : 10146 Niamey, Niger

³Service de Pédiatrie A, Hôpital National de Niamey, Niger

Auteur correspondant : soumanaalido@gmail.com

RESUME

Introduction : La drépanocytose et le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase sont des anomalies génétiques du globule rouge pouvant s'associer. Au Niger, aucune étude n'a été réalisée sur cette comorbidité. L'objectif de ce travail était de déterminer l'impact du déficit en G6PD sur le profil évolutif de la drépanocytose chez l'enfant. **Patients et méthodes :** Il s'agissait d'une étude cas-contrôles ayant concerné des enfants drépanocytaires, suivis au Centre National de Référence pour la Drépanocytose. Elle a été conduite de février 2017 à janvier 2018. Les variables cliniques, paracliniques et la mortalité ont été étudiées. Le test de Chi² de Pearson et le test exact de Fisher ont été utilisés pour étudier la relation entre les variables qualitatives ($p < 0,05$). **Résultats :** Sur 947 enfants drépanocytaires, 79 cas (8,3%) de déficit en G6PD ont été retrouvés. Les enfants déficitaires en G6PD étaient plus exposés à l'insuffisance pondérale ($p = 0,042$) et à l'émaciation modérée ($p = 0,011$) que les contrôles. La fréquence des hospitalisations était significativement plus élevée chez les enfants souffrant de déficit en G6PD ($p = 0,042$). Par contre, il n'y avait pas de différence concernant la fréquence des crises vaso-occlusives ($p = 0,25$). L'anémie sévère représentait 50% des causes de décès chez les cas, versus 20% chez les contrôles ($p = 0,034$). **Conclusion :** Le déficit en G6PD est fréquent chez les enfants drépanocytaires. Les crises vaso-occlusives ne sont pas plus fréquentes en cas de comorbidité.

Mots clés : Drépanocytose, déficit en G6PD, enfants, Niger

SUMMARY

Introduction : Sickle cell anemia and the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency are genetic abnormalities in the red blood cell that may be associated. In Niger, no study has been carried out on this co-morbidity. The aim of this work was to determine the influence of G6PD deficiency on sickle cell anemia in children. **Patients and methods :** This was a case-control study that concerned children suffering from sickle cell anemia, followed at the national center of reference for sickle cell disease. It has been conducted from February 2017 to January 2018. The socio-demographic, clinical and paraclinical variables and the mortality were studied. Pearson's Chi² test and Fisher's exact test were used to study the relationship between qualitative variables ($p < 0.05$). **Results :** Out of the 947 children with sickle cell anemia followed, 79 cases (8.3%) of G6PD deficiency were found. Children with G6PD deficiency were more exposed to underweight ($p = 0.042$) and moderate emaciation ($p = 0.011$) than the controls. The frequency of hospitalizations was significantly higher in children with G6PD deficiency ($p = 0.042$). However, we did not find any difference about the frequency of vaso-occlusive crisis ($p = 0.25$). Severe anemia was the cause of death in 50% of the cases versus 20% in the controls ($p = 0.034$). **Conclusion :** G6PD deficiency is common in children with sickle cell disease. Vaso-occlusive crisis were not more frequent in the case of comorbidity.

Key words : Sickle cell anaemia, G6PD deficiency, children, Niger.

INTRODUCTION

La drépanocytose et le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) sont deux anomalies génétiques du globule

rouge responsables d'anémie hémolytique. Dans la région africaine de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 10 % à 40 % de la population est porteuse d'un gène de

la drépanocytose [1-4]. Quant au déficit en G6PD, il constitue l'enzymopathie héréditaire la plus fréquente dans le monde, atteignant environ 400 millions d'individus [5]. Au Niger, la prévalence du trait drépanocytaire est de 25% en milieu scolaire et celle du déficit en G6PD de 15,7 % chez les donneurs de sang à Niamey [6, 7]. Malgré la fréquence de ces deux pathologies et la difficulté de la prise en charge dans notre contexte, aucune étude n'a été réalisée concernant leur association en milieu pédiatrique. L'objectif de ce travail était de déterminer l'impact du déficit en G6PD sur le profil clinique, paraclinique et évolutif de la drépanocytose chez l'enfant.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective de type cas-contrôles nichée dans une cohorte d'enfants drépanocytaires (SS, SC) âgés d'un à 15 ans. Ces enfants étaient suivis de février 2017 à janvier 2018 au Centre National de Référence de la Drépanocytose (CNRD). Les cas étaient constitués des enfants drépanocytaires ayant un déficit en G6PD et les contrôles les enfants drépanocytaires non déficitaires en G6PD. Il a été d'abord comparé les variables sociodémographiques. Ensuite les variables cliniques et paracliniques, le nombre d'hospitalisation et la mortalité ont été étudiés. Le déficit était défini par une activité enzymatique du G6PD $< 6,4$ U/g Hb. Le dosage de la G6PD a été réalisé chez 947 enfants drépanocytaires. La gravité de la drépanocytose a été évaluée par un score basé sur le nombre de crises annuelles (aucune crise = 0 point ; un ou deux = 1 point ; ≥ 2 = 2 points), le score variait de zéro à 16. Les données ont été analysées grâce au logiciel Epi-Info7 version 7.2.1. La relation entre les variables a été estimée à l'aide du test de χ^2 de Pearson et le test exact de Fisher. Le test est significatif si p-value est inférieur à 0,05. La quantification du risque a été faite par le calcul de l'Odds Ratio avec un intervalle de confiance à 95%.

RESULTATS

Aspects généraux

Soixante-dix-neuf (79) cas soit 8,3% de déficit en G6PD ont été diagnostiqués. La tranche d'âge comprise entre six et dix ans était la plus

représentée, aussi bien chez les cas que chez les contrôles avec respectivement 36,7% et 45,6%. Le sex-ratio était de 1,82 chez les cas et de 1,34 chez les contrôles. Il n'existait pas de relation entre le déficit en G6PD et le sexe des enfants ($p = 0,222$).

Etat nutritionnel des enfants

L'insuffisance pondérale modérée avait concerné 31,7% des cas et 44,9% des contrôles. La différence était statistiquement significative ($p = 0,042$; OR à 2,38 et IC [1,12-2,84]). L'émaciation modérée était aussi plus fréquente chez les cas (25,3%) que chez les contrôles (20,9%), avec ($p = 0,011$; OR à 1,66 et IC [1,46 -2,08]). Par contre, concernant le retard de croissance, il n'y avait pas de différence dans les deux groupes d'enfants ($p = 0,45$).

Aspects paracliniques

Le taux de réticulocytes était supérieur à 80 000 chez 84,8% chez les cas, versus 86,1% des contrôles. La relation était statistiquement significative ($p = 0,04$; OR à 0,15 et IC [0,15-0,53]). Par contre, il n'y avait pas de lien entre la drépanocytose SC ($p = 0,08$), le taux d'hémoglobine de base ($p = 0,209$), le volume globulaire moyen (VGM) ($p = 0,112$), le fer sérique ($p = 0,28$) et le déficit en G6PD.

Profil évolutif de la drépanocytose (tableau I)

Le déficit en G6PD a été un facteur de risque d'apparition de splénomégalie ($p = 0,014$; OR à 0,19 et IC [0,49-0,72]). En outre, la fréquence des hospitalisations était plus élevée en cas de déficit en G6PD ($p = 0,042$; OR à 3,14 et IC [3,51-4,87]). Il n'a pas été retrouvé de lien concernant les fréquences des crises vaso-occlusives (CVO) ($p = 0,25$), des transfusions sanguines ($p = 0,48$), des épisodes infectieux ($p = 0,46$), des accès palustres ($p = 0,11$), la présence d'hémoglobinurie ($p = 0,49$), ainsi que la survenue de complications chroniques ($p = 0,20$). Quatre décès ont été enregistrés chez les cas et cinq chez les contrôles. Cinquante pourcent des décès chez les cas étaient dus à l'anémie, contre 20% chez les contrôles, avec un lien significatif ($p = 0,034$; OR à 2,18 et IC [1,77-2,97]).

Tableau I : Profil évolutif enfants drépanocytaires atteints du déficit en G6PD

Evènement par an	Cas n=79 (%)		Contôles n=158 (%)		OR	IC	P
CVO							
Aucun épisode	5	(6,3)	9	(5,7)	0,01	[0,08-0,81]	0,25
1 ou 2	56	(70,9)	112	(70,9)			
>2	18	(22,8)	37	(23,4)			
Transfusion							
Aucune	47	(59,5)	71	(44,9)	0,79	[0,25-2,53]	0,48
1 ou 2	23	(29,1)	61	(38,6)			
> 2	9	(11,4)	26	(16,5)			
Episode infectieux bactérien							
Aucun	20	(25,3)	37	(23,4)	0,78	[0,23-2,63]	0,46
1 ou 2	52	(65,8)	95	(60,1)			
>2	7	(8,9)	26	(16,5)			
Episode de paludisme							
Aucun	42	(53,2)	64	(40,5)	1,56	[0,9- 2,7]	0,11
1ou 2	32	(40,5)	77	(48,7)			
> 2	5	(6,3)	17	(10,8)			
Episodes d'hémoglobinurie							
Aucun	75	(94,9)	149	(94,3)	1,56	[0,5-4,77]	0,49
1 ou plus	4	(5,1)	9	(5,7)			
Splénomégalie							
Absente	39	(49,4)	67	(42,4)	0,19	[0,49-0,72]	0,01
Stade 1,2 et 3	36	(45,5)	68	(43,1)			
Stade 4 et 5	4	(5,1)	4	(2,5)			
Complications chroniques							
Absentes	75	(94,9)	154	(97,5)	0,38	[0,07-1,97]	0,20
Présentes	4	(5,1)	4	(2,5)			
Hospitalisation							
Aucune	10	(12,6)	21	(13,3)	3,14	[3,51-4,87]	0,04
1 ou 2	48	(60,8)	75	(47,5)			
> 2	21	(26,6)	62	(39,2)			

DISCUSSION

Dans cette série, 8,3% des drépanocytaires avaient un déficit en G6PD. L'association drépanocytose et déficit en G6PD a été rapportée par certains auteurs dans des proportions respectives de 6,1 % et 21,63 % [8, 9]. L'influence du déficit en G6PD sur la drépanocytose a été étudiée par plusieurs auteurs, mais les résultats étaient divergents [8-14]. Les résultats trouvés dans cette étude ont montré que, la présence du déficit exposait l'enfant à l'émaciation et à l'insuffisance pondérale. Ceci est lié au fait que, dans la drépanocytose, il existe généralement un

retard pondéral tandis que la croissance staturale est épargnée [1, 15]. Sur le plan clinique et évolutif, les enfants déficitaires en G6PD avaient présenté une forte hyper-réticulocytose et étaient plus fréquemment admis à l'hôpital. Le taux élevé des réticulocytes est normalement présent chez le drépanocytaire du fait de l'hémolyse chronique [2]. Cette hyper-réticulocytose pourrait être majorée par la présence du déficit en G6PD [8-12, 16]. L'augmentation de la fréquence des épisodes hémolytiques serait probablement à la base des multiples hospitalisations. Dans cette étude, il n'avait pas

été retrouvé de relation entre le déficit en G6PD d'une part et d'autre part la survenue des CVO, des épisodes infectieux. Par contre certains auteurs avaient rapporté une augmentation de la fréquence des crises et des infections chez les drépanocytaires déficitaires en G6PD [9, 10, 12]. Un taux d'hémoglobine inférieur à 7g/dl était retrouvé chez 25,3% des enfants déficitaires en G6PD de cette série, contre 16,5% dans le groupe contrôles, mais cette différence n'était pas significative statistiquement. Ce taux observé serait probablement en rapport avec la variabilité des taux d'hémoglobine de base chez l'enfant drépanocytaire [1]. Aussi, aucune relation n'a été retrouvée entre le paludisme et le déficit en G6PD. Le déficit en G6PD et la drépanocytose sont deux maladies génétiques du globule rouge interférant avec le développement du *Plasmodium falciparum*. Le déficit en G6PD entrainerait une entrave au développement intra-érythrocytaire du parasite et serait un mécanisme créé par l'organisme pour empêcher la survenue de l'infection palustre [16-20]. Le nombre de transfusion par an et les épisodes d'hémoglobinurie n'avaient pas de relation avec le déficit en G6PD, de même que la survenue des complications chroniques. Ce même constat a été fait par plusieurs auteurs [9, 12, 14]. L'hypothèse émise était que ces deux anomalies semblaient s'atténuer mutuellement, la drépanocytose rendant le déficit enzymatique moins apparent à tel point que le génotype déficient en G6PD semble être masqué [16-20]. La principale cause de décès était l'anémie du fait de manque crucial de sang dans nos hôpitaux. La fréquence de l'anémie pourrait être due à une probable fréquence plus élevée des crises hémolytiques [1, 17, 19].

CONCLUSION

Le déficit en G6PD existe chez les enfants drépanocytaires, mais les crises vaso-occlusives ne sont pas plus fréquentes en cas de comorbidité. Le décès dans un contexte d'anémie sévère était plus fréquent en cas d'association drépanocytose et déficit en G6PD. En attendant la découverte d'une médication capable d'éviter la falciformation et ses conséquences, la prévention des crises

et la surveillance rigoureuse de l'enfant apparaissent comme une priorité.

REFERENCE

1. Diallo DA. La drépanocytose en Afrique : Problématique, stratégies pour une amélioration de la survie et de la qualité de vie du drépanocytaire. Bull Acad Nat Med Paris 2008 ; 192(7) : 1361-73.
2. Chakravorty S, Williams TN. Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance. Arch Dis Child 2015;100:48-53.
3. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates : a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. The Lancet 2013; 381(9861) : 142-151.
4. Comité Régional de l'Afrique (OMS). Soixantième session : Drépanocytose. Une stratégie pour la région africaine de l'OMS. Rapport du Directeur Général. Malabo, Guinée équatoriale; 22 juin 2010. AFR/RC60/8.
5. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency : a systematic review and meta-analysis. Blood Cells Mol Dis 2009 ; 42(3) : 267-278.
6. Ministère de la Santé Publique, Centre National de Référence de la Drépanocytose du Niger. Rapport de l'enquête sur la prévalence de la drépanocytose en milieu scolaire nigérien. Centre National de Référence de la Drépanocytose. Niamey, Niger : MSP, CNRD ; 2009. 25p.
7. Daouda A, Mounkaila B, Maïguizo S, Moumouni SA, Sanogo I. G6PD deficiency: Study among 256 blood donors recruited at the blood transfusion center in Niamey. International Journal of Biotech Trends and Technology (IJBT) 2016 ; 6(2) : 1-4.
8. Ogunkanbi, SO, Adedoyin OT, Biliaminu SA, Ernest SK. Prevalence of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency among Steady-state sickle cell disease children at University of Ilorin Teaching

- Hospital, Ilorin. *Open J Pediatr* 2019 ; 9 : 29-38.
9. Diop S, Thiam D, Sene A, Cisse M, Fall K, Toure Fall AO et al. Association drépanocytose-déficit en G-6-PD: Prévalence et influence sur le profil évolutif. *Med Afr Noire* 2000 ; 47(7) : 321-326.
 10. Firempong CK, Nsiah K, Yeboah FA. Some clinical and haematological effects of G6PD deficiency among individuals with sickle cell disorders in Kumasi, Ghana. *J Med Res* 2016; 2(3): 81-85
 11. Simpore J, Ilboudo D, Damintoti K, Sawadogo L, Maria E, Henri SB. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and sickle cell disease in Burkina Faso. *Pak J Biol Sci* 2007; 10(3): 409-414.
 12. Memon MJ, Gahine R, Hussain N, Gupta Y. Influence of glucose-6 phosphate dehydrogenase (G6-PD) deficiency upon clinico-haematological and biochemical expression of patients with sickle cell disease. *Int J Adv Med* 2017; 4(2) : 573-580.
 13. Karafin MS, Fu X, D'Alessandro A, Thomas T, Hod AE, Zimring JC, et al. The clinical impact of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in patients with sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 2018 ; 25(6) :494-499.
 14. Benkerrou M, Alberti C, Couque N, Haouari Z, Ba A, Missud F et al. Impact of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on sickle cell anaemia expression in infancy and early childhood: a prospective study. *British J Haematol* 2013 ; 163 (5) : 646-654.
 15. Alexandre L, Offredo L, Diallo D, Diop S, Tolo A, Wamba G et al. Etude de la croissance chez les enfants drépanocytaires des 5 pays d'Afrique subsaharienne. *Rev Med Int* 2016 ; 34 : A66-67.
 16. Labie D. Les relations complexes entre hémoglobinopathies et paludisme. *Médecine/Sciences* 2010 ; 26(8-9) :685-87
 17. Soumana A, Kamaye M, Assoumane M, Labo S. Etude comparative du paludisme chez l'enfant drépanocytaire et chez l'enfant non drépanocytaire. *Annales de l'Université Abdou Moumouni* 2013 ; 2(15) : 75-81.
 18. Aboubacar S, Moumouni K, Alido S, Mamoudou AD, Garba M, Moussa Nanaito N et al. Hémoglobinurie au cours du paludisme grave de l'enfant: Attention au déficit en G6PD à propos de 5 observations. *Journal Africain des Cas Cliniques et Revues (JACCR)* 2019; 3(2) : 70-74.
 19. Sonia D, Kisito N, Laure T. Syndromes drépanocytaires majeurs et infections associées chez l'enfant au Burkina Faso. *Pan Afr Med J* 2017 ; 26 (7) :1-6.
 20. Dolo A, Maiga B, Guindo A, Diakité SA, Diakité MF, Tapily A et al. Fréquence du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (A-376/202) dans trois groupes ethniques vivant en zone d'endémie palustre au Mali. *Bull Soc Pathol Exot* 2014; 100: 1-6.