

CLINIQUE

ANÉMIE HÉMOLYTIQUE ASSOCIÉE A UNE SALMONELLOSE MINEURE CHEZ UNE CONGOLAISE VIH POSITIVE DÉFICITAIRE EN G6PD

Par O. BOUCHAUD (*), S. MATHERON (*),
J. P. COULAUD (*) & G. CHARMOT (*) (**)

RÉSUMÉ

L'anémie hémolytique chez les patients déficitaires en G6PD est maintenant bien connue et rapportée à des causes médicamenteuses ou plus souvent des infections avec bactériémie.

Nous en rapportons un cas chez une patiente congolaise hospitalisée pour une salmonellose mineure à hémocultures positives chez qui a été mis en évidence une sérologie VIH positive.

En raison de la prévalence de l'infection VIH, des salmonelloses et du déficit en G6PD en Afrique sub-saharienne, l'augmentation de tels accidents hémolytiques dans cette zone est à prévoir.

Mots-clés : ANÉMIE HÉMOLYTIQUE, DÉFICIT EN G6PD, SALMONELLOSE, VIH.

SUMMARY

Haemolytic anaemia in a G6PD-deficient african woman associated with non-typhic salmonellosis revealing HIV infection.

Haemolytic anaemia in G6PD-deficient patients with typhoid fever is well known, but there is only one case-report associated with non-typhic salmonella fever.

We report here a case observed in a black african young woman whose HIV infection has been discovered on this occasion.

Because of the high prevalence of HIV infection, salmonellosis and G6PD deficiency in sub-saharian Africa, an increasing number of such haemolytic anaemias should be expected in this geographic area.

Key-words: HAEMOLYTIC ANAEMIA, G6PD DEFICIENCY, SALMONELLOSIS, HIV.

INTRODUCTION

La possibilité d'une anémie hémolytique au cours d'une fièvre typhoïde est connue depuis longtemps (9), mais ce n'est qu'en 1965 qu'une des causes possibles a été attribuée à un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD)

(*) Service de Pathologie infectieuse et tropicale, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, 46, rue Henri-Huchard, Paris.

(**) Manuscrit n° 1175. Accepté le 23 juillet 1991.

avec confirmation *in vitro* (4). Depuis, plus de cent observations réparties en 35 publications ont largement confirmé ce fait, l'hémolyse n'étant cependant pas constante lorsqu'un sujet déficient en G6PD contracte une fièvre typhoïde. Un tel événement n'a par ailleurs été publié qu'une seule fois au cours d'une salmonellose digestive non typhique avec hémocultures positives (5). Nous pensons utile d'en rapporter une deuxième observation.

FAIT CLINIQUE

Mme B..., 23 ans, Congolaise, mère d'un enfant de 8 mois, sans antécédent particulier, est hospitalisée dans le service 1 mois après son retour de Brazzaville où elle vient de séjourner 4 mois. Elle présente une fièvre à 38-39° associée à une asthénie, des vomissements et céphalées depuis 15 jours avec un amaigrissement de 9 kg. La patiente ne se plaint pas de diarrhée et l'examen clinique à l'entrée le 18 décembre 1990 apparaît sans particularité en dehors des signes d'appel toujours présents. Le bilan biologique montre une leucocytose à 8 700 GB/mm³, une discrète thrombopénie à 127 000 plaquettes/mm³, et une anémie modérée à 10,3 g/dl d'hémoglobine. La vitesse de sédimentation est élevée à 100 mm, le bilan hépatique perturbé avec une bilirubine totale à 2 fois la normale dont plus de la moitié est libre ainsi qu'une légère cytolyse (1,5 fois la normale) sans cholestase. L'ECBU est stérile, le cliché thoracique normal et l'ASP n'objective qu'une aérocolie. Le frottis sanguin réalisé en urgence est négatif. Quarante-huit heures après l'arrivée, les 4 hémocultures pratiquées reviennent positives à *Salmonella enteritidis*. L'aspect clinique se modifie alors avec apparition de selles liquides et d'un ictère franc conjonctival. La coproculture permettra de retrouver les mêmes *Salmonella enteritidis* et un nouveau bilan le 21 décembre objective une franche majoration de l'anémie à 7,3 g/dl d'hémoglobine avec haptoglobine basse à 1,20 g/l (50 % de la valeur normale) et test de Coombs négatif. L'activité G6PD se révélera nulle et l'on met en évidence une drépanocytose hétérozygote (60,5 % Hb A1, 3,3 % Hb A2, 1,2 % Hb F, 35 % Hb S). La recherche d'œufs de schistosomes dans les selles et les urines est négative de même que la sérologie schistosomiase. Par contre, la sérologie HIV1 revient positive avec confirmation au Western Blot.

Sous traitement par ceftriaxone (2 g/jour) débuté dès la notion de la présence de bacilles Gram- dans le sang (le 20 décembre), l'amélioration clinique est rapide avec apyrexie à la 24^e heure, disparition de l'ictère 48 heures après sa constatation et correction progressive de l'anémie ainsi que du bilan hépatique. Il n'y a pas eu de transfusion. Revue 15 jours après sa sortie, la patiente va bien, totalement apyrétique avec une hémoglobine à 11,4 g/dl. Un contrôle de l'activité G6PD la retrouve très faible à 16 unités (pour une normale supérieure à 127). Le bilan immunitaire n'objective pas de déficit avec des T4 à 803/mm³ (T8 à 870) et une β^2 microglobulinémie normale.

DISCUSSION

Dans notre observation, la réalité de l'hémolyse repose sur l'anémie, l'élévation de la bilirubine libre et l'abaissement de l'haptoglobine bien que d'interprétation difficile chez l'Africain. Cette hémolyse a été dépistée dès l'entrée, avant toute prise médicamenteuse à domicile ou dans le service. Le déficit en G6PD confirmé après la convalescence — éliminant un déficit transitoire comme cela a déjà été observé (11) — est certainement lié à un homozygotisme chez cette patiente de sexe féminin. La drépanocytose hétérozygote n'est pas un facteur exposant à une bactériémie à salmonelles ou à une hémolyse. Dans la littérature un seul autre cas superposable au nôtre a été décrit en Grèce chez un malade

ayant présenté une bactériémie à *S. typhimurium* et ayant un déficit en G6PD sans autre précision (5).

Les effets d'un déficit de l'activité G6PD s'observent au niveau des hématies (hémolyse provoquée par certaines agressions) et des hépatocytes (ralentissement de la clairance de la bilirubine au cours des ictères néo-nataux ou viraux). Ce déficit n'est pas d'ailleurs dû à une absence ou une diminution de l'expression du gène. Lié à une mutation ponctuelle, il relève d'un catabolisme accru de l'enzyme ou d'une perte de son activité fonctionnelle (6b). Depuis peu la séquence nucléotidique du gène codant pour la G6PD est désormais connue, une délétion de bases nucléotidiques semblant devoir expliquer le déficit enzymatique (6a).

L'hémolyse chez les individus de phénotype G6PD apparaît plus souvent liée à une infection avec bactériémie qu'à une prise médicamenteuse. La liste des produits potentiellement responsables est d'ailleurs maintenant restreinte (2) :

— acétanilide, doxorubicine, furazolidone, bleu de méthylène, acide nalidixique, niridazole, nitrofurantoïne, phénazopyridine, primaquine, sulphaméthoxazole.

Parmi les infections les plus souvent en cause, la fièvre typhoïde occupe de loin la première place, avec parfois une hémoglobinurie ou une insuffisance rénale aiguë réversible (1, 3, 7).

Par ailleurs, on sait qu'une hémoculture positive à salmonelles autres que *S. typhi* doit faire rechercher une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (10). Notre patiente n'avait cependant pas d'immunodépression clinique ni biologique.

Signalons enfin que la zidovudine est active *in vitro* sur certaines entérobactéries dont les salmonelles et qu'elle prévient les rechutes de bactériémies à *Salmonella* non typhoïdiques chez les patients séro-positifs pour le VIH sauf en cas de résistance acquise (8).

CONCLUSION

On devrait donc s'attendre à la survenue de faits analogues à celui que nous rapportons dans l'Afrique sub-saharienne où se trouvent réunis des prévalences élevées de l'infection VIH, des diverses salmonelloses et du déficit en G6PD. Cette observation permet donc de rappeler qu'une anémie hémolytique aiguë au cours d'un syndrome infectieux doit faire rechercher un déficit en G6PD, et d'autre part, s'il s'agit d'une salmonellose mineure, une infection VIH.

Addendum.

D'après une lettre parue tout récemment dans le *New England Journal of Medicine* (n° 24, juin 1991), il conviendrait d'ajouter la dapsons à la liste restreinte des médicaments pouvant entraîner une hémolyse chez les déficitaires en G6PD.

En effet, ce produit, habituellement utilisé dans le traitement de la lèpre, connaît actuellement un regain d'intérêt par son utilisation possible chez les patients porteurs du VIH, notamment dans le traitement de la pneumocystose. L'hémolyse sous dapsons, possible même en l'absence de déficit en G6PD à des doses supérieures à 200 mg/jour, survient de façon plus fréquente, sur un mode plus grave et à des doses plus faibles lorsque le déficit enzymatique est important.

Commentaires en séance : 12 juin 1991

COMMENTAIRE DE M. L. BRUMPT

Il s'agit sans doute de déficience en G6PD de type A qui est moins grave que la déficience eurasiatique de type B. Cette dernière correspond au favisme connu depuis la plus haute Antiquité. Chez les Austro-asiatiques, les Cambodgiens par exemple, la déficience est fréquente. On a obtenu des accidents hémolytiques sérieux avec les antipaludiques, les antilépreux, les antituberculeux, etc.

COMMENTAIRE DE M. A. DODIN

La première description de salmonellose associée à G6PD déficient remonte à 1965 (CHARMOT et DODIN). Je m'insurge contre le fait que l'auteur ait dit il y a longtemps... « félicitations pour votre travail ».

BIBLIOGRAPHIE

1. ADU (D.), ANIM-ADDO (Y.), FOLL (A. K.) *et al.* — Acute renal failure. *Tropical Africa Brit. Med. J.*, 1976, 890-899.
2. BEUTLER (E.). — Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N. Engl. Medic. J.*, 1991, **324**, 169-174.
3. BOURDAIS (A.), MAYERE (J. P.), FAIX (J.) *et coll.* — L'insuffisance rénale aiguë au cours de la fièvre typhoïde. *Méd. Armées*, 1980, **8**, 689-695.
4. CHARMOT (G.), DODIN (A.), AUGER (C.) *et coll.* — Fièvre typhoïde, hémoglobinurie et déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. A propos de deux observations. *Marseille Médic.*, 1965, **102**, 715-717.
5. CONSTANTOPOULOS (A.), ECONOMOPOULOS (P.) & KANDYLOS (J.). — Fulminant diarrhoea and acute haemolysis due to G6PD deficiency in salmonellosis. *Lancet*, 1973, **i**, 1522.
- 6a. MACDONALD (D.) *et al.* — Deficiency in red blood cells. *Nature*, 1991, **350**, 115.
- 6b. OMS. — Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. *Bull. OMS*, 1990, **68**, 13-24.
7. OWUSU (S. K.), ADDY (J. H.), FOLI (A.), JANOSI (M.), KONOTEY-AHULU (F.) & LARBI (E.). — Acute reversible renal failure associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*, 1972, **1** (763), 1255-1257.
8. SALMON (D.), DETRUCHIS (P.), LEPORT (C.) *et al.* — Efficacy of zidovudine in preventing relapses of *Salmonella bacteriemia* in AIDS. *J. Infect. Dis.*, 1991, **163**, 415-416.
9. SICARD (F.) & GUTMAN (R. A.). — Anémie pernicieuse mortelle avec fragibilité globulaire au cours d'une fièvre typhoïde. *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1913, **1**, 10-16.
10. SPERBER (D.) & SCHLEUPNER (C. J.). — Salmonellosis during infection with human immuno-deficiency virus. *Rev. Inf. Dis.*, 1987, **9**, 925-934.
11. TANPHAICHITR (V.), SUVATTE (V.), MAHASANDANA (C.) & TUCHINDA (S.). — Transient acquired glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Thai children with typhoid fever. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 1982, **13** (1), 105-109.