

## Le Déficit en G6PD\* : Arguments épidémiologiques et socio-économiques en faveur de la nécessité d'un dépistage systématique ciblé

DOMINIQUE JOLLY†<sup>1</sup> AVEC LA COLLABORATION DE ÉMILE LÉVY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Professeur honoraire de Santé Publique à Paris VI

<sup>2</sup>Professeur Emérite de Sciences Economiques à Paris IX Dauphine

### RÉSUMÉ

**Entre 250 000 et 450 000 Français sont atteints d'une anomalie génétique, le déficit en l'enzyme de la G6PD, mal connu des praticiens, qui ne pensent pas à en rechercher le diagnostic. Des études récentes permettent d'envisager le dépistage néo natal de ce déficit, afin de prévenir la survenue notamment d'accidents hémolytiques iatrogènes.**

Ces Français sont majoritairement originaires des Régions « à risque » où la fréquence du déficit est élevée, d'une part le Sud de la France, d'autre part les pays du pourtour de la Méditerranée, et les Dom-Tom. Cette atteinte génétique n'est pas une maladie\*\* : La personne déficiente est le plus souvent bien portante, mais elle risque de faire une anémie hémolytique aiguë

---

\* G6PD = glucose-6-phosphate déshydrogénase.

\*\* En dehors des rares cas d'activité enzymatique très basse donnant des anémies hémolytiques chroniques, souvent hospitalisés et poly-transfusés et des rares cas d'ictères nucléaires, ou Kernictéris, qui peuvent provoquer une encéphalopathie et des séquelles neurosensorielles graves.

parfois grave, en cas d'agression extérieure par des médicaments ou des aliments dangereux. La prévention primaire permet d'éviter la survenue de ces accidents iatrogènes, en dévoilant et proscrivant les aliments et les médicaments dangereux. Seul un dépistage néonatal systématique ciblé peut permettre de connaître le diagnostic à la naissance.

Si les arguments de santé publique étaient connus des spécialistes, une pré-étude économique récente a permis d'évaluer le coût du dépistage et du suivi ainsi que le coût du traitement actuel des accidents hospitalisés évitables, et donc de ses bénéfices potentiels. Ceci pourrait servir au Décideur d'argument supplémentaire pour ajouter ce dépistage aux dépistages systématiques déjà mis en place en France, dans la mesure où les bénéfices semblent largement excéder les coûts de mise en place du dépistage.

De surcroît c'est un rare exemple de déficit génétique dont le dépistage ne recherche pas un diagnostic pré symptomatique pour une maladie qui serait à apparition tardive, ni un diagnostic de gène de prédisposition, et n'attend aucun médicament « orphelin » pour être traité.

C'est ce que souligne le Professeur Ernest Beutler (USA), meilleur spécialiste mondial du déficit en G6PD, dans un article publié en janvier 2008 dans la revue *BLOOD* [52] rappelant l'intérêt du dépistage néo natal, car c'est l'exemple de la prévention parfaite d'accidents évitables qui ne surviennent que lors du contact avec des produits maintenant connus.

**Mots-clés :** Dépistage, Ciblé, G6pd, Coûts/bénéfices.

**SUMMARY*****G6PD Deficit: epidemiological and socio-economic arguments in favour of the need for targeted, systematic screening***

Between 250,000 and 450,000 French people are affected by this genetic anomaly, a deficit of the G6PD enzyme, which is little known amongst practitioners who do not research it when making a diagnosis. Recent studies consider neonatal screening for this deficit, with the aim of preventing hemolytic iatrogenic accidents from arising.

The majority of French people affected are from “high risk” areas where the deficiency occurs more frequently, including the South of France, the countries surrounding the Mediterranean, and the Dom-Tom (French overseas departments and territories). This genetic effect is not an illness: the person with the deficiency is most often a carrier, but he or she risks suffering from acute, and occasionally serious, hemolytic anaemia in the case of an aggressive external reaction induced by medication or dangerous foods. By revealing and eliminating the dangerous foods and drugs, primary prevention allows us to avoid the occurrence of these iatrogenic accidents. Only targeted and systematic neonatal screening can enable diagnosis at birth. A preliminary economic survey has recently assessed the cost of screening and of monitoring, as well as the cost of current treatments for preventable hospital accidents, and thus its potential benefits. For decision makers, this could serve as an additional argument for adding this screening to the systematic screenings already carried out in France, as the advantages seem to greatly exceed the costs of putting this screening in place.

Moreover, it is a rare example of a screening for a genetic deficit which does not look for a presymptomatic diagnosis of an illness which would emerge later, nor a diagnosis of genetic predisposition, and requires no “orphan” medicine to be treated.

This is what Professor Ernest Beutler (USA), the internationally renowned specialist in G6PD deficit, emphasizes in an article dealing with the interest in neonatal screening, published in the journal BLOOD [52] in January 2008, as it is an example of the perfect prevention of avoidable accidents which only arise during contact with products which are now known.

**Key-words:** Screening, Targeted, G6PD, Costs/benefits.

## I. ÉPIDÉMIOLOGIE DU DÉFICIT EN G6PD

Dans la définition des Maladies Rares selon l'Union Européenne : la fréquence doit être  $< \text{ou} = \text{à } 0,5 / 1\ 000$ . Le déficit en G6PD n'est pas une maladie rare mais fréquente. Dans le monde 420 millions de personnes en sont atteintes. Mais avec une fréquence toute particulière dans certaines Populations à Risque situées autour de la Mer Méditerranée, l'Afrique sub-saharienne, le Proche et Moyen Orient, les populations d'origine hispanique et africaine des Amériques, des Antilles et Guyane, de l'Asie du Sud Est : Indes, Chine du Sud, Singapour.

L'estimation publiée dans le rapport de l'OMS sur ce déficit, pour l'Europe du Nord en 1985 est de 0,4 % des garçons

Il n'y a pas de dépistage néonatal systématique en France mais deux expériences importantes pour une connaissance de la fréquence dans les deux régions où sont le plus concentrés les français originaires de régions à risques ce sont :

- le dépistage systématique entre l'an 2000 et 2009 à l'Hôpital Delafontaine de Seine St Denis en Ile de France : 6 % des naissances sont déficitaires en G6PD, dans une population de 93 % de nouveaux nés à risque. (Dr Retbi et Dr Kaddari) ;
- le dépistage systématique en Région PACA de 1986 jusqu'à 2001 par le Pr. Badens et le Pr. Mattei (La Timone-Marseille) dans les maternités publiques de la ville de Marseille : 2,1 % des garçons nouveaux nés, toutes origines confondues sont déficitaires en G6PD [27].

### I.1. Prévalence

\* **Estimation minimale** : selon le rapport de l'OMS de 1985 qui fait des estimations pour l'Europe du Nord :

Sur 63,5 millions de Français et 31,5 millions de garçons = 120 000 déficitaires.

\* **Estimation du rapport 2008 de l'AFSSAPS sur Médicaments et déficit en G6PD** :

de 250 000 à 450 000 déficitaires en France.

\* **Estimation maximale** :

Dans les 63,5 Millions de français, il y a 2 Millions de français des Dom-Tom qui sont « à risque ». 10 % de la population restante est issue des régions à risque, soit 10 % de 61,5 Millions de français

La Population à risque vivant en France est donc de 2 + 6,1 Millions soit 8,1 Millions de français.

Si, comme en Seine St Denis à l'hôpital De Lafontaine, 6 % des nouveaux nés sont déficitaires, on obtient le chiffre de : 498 000 déficitaires [2].

\* **Estimation moyenne** : 250 000 déficitaires établie à partir de la prévalence de nouveaux-nés déficitaires en G6PD décelés par le dépistage systématique des maternités publiques de la région Paca.

### I.2. Incidence

Sachant qu'il y a 800 000 naissances par an en France, si 10 % sont issus des populations à risque soit 80 000 naissances et si 6 % sont déficitaires, il y aurait chaque année : 4 800 nés déficitaires en France décelés. Si par ailleurs l'on considère les Populations à risque de drépanocytose comme base de dépistage du déficit en G6PD, soit 150 000 et si 6 % sont déficitaires, on obtient le chiffre maximal de 9 000 nouveaux déficitaires en France chaque année.

## II. HISTORIQUE, GÉNÉTIQUE ET MÉCANISME DE L'HÉMOLYSE

Dès l'Antiquité on décrivait sous le nom de Favisme des signes de pâleur et grande fatigue après absorption de fèves.

En 1958 on décrit l'origine de certaines anémies hémolytiques aiguës (en particulier lors de traitements antipaludéens dans des populations d'origine afro-américaines) comme étant due à un déficit en une enzyme des globules rouges : la glucose-6-déshydrogénase (G6PD). On décrit sa transmission génétique sur le mode récessif liée au sexe : le gène altéré est situé sur le chromosome sexuel X en position Xq28. Les filles sont le plus souvent seulement transmettrices et les garçons sont déficitaires en G6PD. Il existe des cas rares où les filles sont déficitaires par atteinte de leur deux chromosomes X. L'enzyme de la G6PD protège les globules rouges de certaines agressions oxydantes; son déficit entraîne la destruction des globules rouges du sang, lors de l'ingestion ou du contact avec certains produits (surtout des substances médicamenteuses et certains aliments).

En 1959 le Pr. Ernest Beutler décrit l'effet biochimique entraînant l'hémolyse aigue après absorption de l'un de ces produits oxydants. Les globules rouges normaux contiennent un système qui les protège contre les agressions oxydantes et l'enzyme G6PD est un maillon essentiel de ce système. L'oxydation est très dangereuse pour les globules rouges, car elle les fait éclater. Il existe, chez le sujet normal un système protecteur qui passe par un produit clef appelé le glutathion réduit. La fabrication de ce glutathion réduit exige une cascade de réactions qui débute par l'action de la G6PD. Si cette enzyme manque partiellement dans les globules rouges, la cascade de réaction ne peut avoir lieu. L'oxydation risque de provoquer l'éclatement des globules rouges qui peut donner des anémies hémolytiques aiguës très graves en l'absence de traitement d'urgence.

Entre 1956 et l'an 2000, environ 4 000 articles seront publiés sur les aspects biochimiques du déficit mais presque rien sur la clinique et les patients.

En 1989 sera publié par l'OMS le rapport d'un groupe d'experts sur ce déficit réunis en 1985. Il aura peu de d'impact, mais le grand intérêt de décrire la carte des régions du monde où la fréquence de ce déficit est grande (jusqu'à 25 % des garçons). Près de 150 variants seront décrits dans les régions du monde, mais sans aucune incidence pratique sur les risques encourus selon les variants. Cependant, la forme Méditerranéenne est plus sévère que la forme Africaine.

En 2000 un livre sur le déficit en G6PD à usage des médecins traitants et des patients déjà dépistés est publié par l'IEPS\*\*\*, chez Flammarion Médecine Sciences.

Jusqu'en 2008 de nombreuses listes toutes différentes de médicaments et d'aliments dangereux circulaient dans la littérature internationale d'où les discordances du discours médical et le désarroi des familles chez lesquelles le diagnostic a été porté, à l'occasion d'un accident iatrogène.

### III. LE DÉPISTAGE

#### III.1. Le Cheminement du problème en France

En Mai 2005 se produit une sensibilisation de la Direction Générale de la Santé (DGS) et des Pouvoirs Publics en faveur des personnes déjà diagnostiquées et une saisine par le Directeur Général de la Santé, le Pr. Houssin, de l'AFSSAPS qui met alors en place un groupe de travail pluridisciplinaire sur les médicaments dangereux (Pr. Charles Caulin et Dr Anne Castot) et de l'AFSSA qui constitue un groupe de travail sur les aliments dangereux en cas de déficit en G6PD.

En février 2008, la DGS a mis à la disposition des patients et des professionnels de santé

---

\*\*\* Institut d'études des Politiques de Santé.

