

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

DEFICIT en G6PD (Glucose-6-Phosphate Deshydrogenase) ou FAVISME

**Filière de santé maladies rares
MCGRE**



JUIN 2017

Sommaire

Liste des abréviations	3
Synthèse à destination du médecin traitant	4
1 Introduction.....	5
1.1 Objectifs	5
1.2 Méthode de travail	5
1.3 Épidémiologie et physiopathologie	5
1.4 Classification et génétique des déficits en G6PD	6
2 Diagnostic et évaluation initiale	7
2.1 Objectifs	7
2.2 Professionnels impliqués	7
2.3 Diagnostic clinique.....	7
2.3.1 Ictère néonatal	7
2.3.2 Hémolyse aiguë après exposition alimentaire ou médicamenteuse ou lors d'une infection.....	8
2.3.3 Anémie chronique des déficits de classe I	9
2.4 Diagnostic biologique	9
2.4.1 Hémogramme et bilan d'hémolyse.....	9
2.4.2 Dosage enzymatique	9
2.4.3 Diagnostic moléculaire	10
2.5 Annonce du diagnostic	10
2.6 Bilan initial	11
3 Prise en charge thérapeutique	12
3.1 Objectifs	12
3.2 Professionnels impliqués	12
3.3 Prise en charge et traitement des principales complications	12
3.3.1 Prise en charge et traitement de l'ictère du nouveau-né déficitaire.....	12
3.3.2 Prise en charge et traitement de l'hémolyse aiguë :	13
3.3.3 Prise en charge et traitement de l'anémie hémolytique chronique des patients atteints d'un déficit de classe 1	13
3.4 Prévention	14
3.4.1 Eviction médicamenteuse	14
3.4.2 Règles hygiéno-diététiques :	15
3.4.3 Éducation des patients.....	16
3.4.4 Prévention chez les hétérozygotes de sexe féminin	16
4 Suivi des patients déficitaires	17
4.1 Objectifs	17

4.2	Professionnels impliqués	17
4.3	Suivi clinique et para-clinique des sujets déficitaires	17
4.4	Hospitalisations et admissions en urgence.....	18
5	ANNEXES	19
5.1	Liste des participants.....	19
5.2	Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients	19
5.3	Médicaments et aliments formellement contre-indiqués.....	20
5.4	Projet d'Accueil Individualisé (PAI) en cas de déficit en G6PD	21
5.5	Liens utiles	21
5.6	Références bibliographiques	22

LISTE DES ABREVIATIONS

ALD	Affection de Longue Durée
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CNRHP	Centre National de Référence en Hémiobiologie Périnatale
CRMR	Centres de Référence Maladies Rares
GSH	forme réduite du glutathion
GR	Globule Rouge
G6PD	Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase
HAD	Hospitalisation à domicile
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineuse
LDH	Lactate déshydrogénase
MCGRE	Maladies Constitutionnelles rares du Globule Rouge et de l'Erythroïèse
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RAI	Recherche d'Agglutinines Irrégulières
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Synthèse à destination du médecin traitant

Le déficit en G6PD figure parmi les affections génétiques les plus répandues dans le monde. Il touche plus de 400 millions de personnes, essentiellement originaires d'Afrique, d'Asie, d'Inde, du Moyen-Orient et du Bassin Méditerranéen. La grande majorité d'entre elles restera asymptomatique.

Le gène codant pour la G6PD est situé sur le chromosome X et les sujets symptomatiques sont majoritairement de sexe masculin. Plus de 200 variants G6PD résultant le plus souvent de mutations génétiques ponctuelles ont été rapportés.

L'OMS a classifié les déficits en G6PD en 3 classes selon le niveau d'activité G6PD résiduelle. Le déficit en G6PD de classe 1 (niveau d'activité résiduelle le plus bas) est exceptionnel, sévère et se traduit par une anémie hémolytique chronique. Les déficits de classe 2 et 3 se caractérisent par un risque d'accident hémolytique aigu secondaire à un stress oxydatif et un risque d'ictère néonatal mais n'entraînent pas de signes cliniques ou biologiques d'hémolyse chronique.

Le tableau clinique « typique » du déficit en G6PD est celui d'un sujet masculin d'origine méditerranéenne jusque-là bien portant, présentant de manière brutale un accès d'hémolyse sévère avec hémoglobinurie (urines couleur Porto) suite à l'ingestion de fèves ou la prise de médicaments oxydants. Cependant le déficit en G6PD concerne aussi de nombreux sujets d'origine asiatique ou africaine qui présentent souvent des accidents hémolytiques moins sévères. L'hémolyse aiguë peut être aussi déclenchée par un épisode infectieux. Enfin, elle peut parfois survenir chez des sujets de sexe féminin, déficitaires homozygotes et également chez une petite proportion des hétérozygotes.

Un accident hémolytique peut se produire tardivement dans la vie d'un sujet déficitaire et même après plusieurs expositions préalables sans conséquences apparentes à des agents oxydants. A l'inverse un nouveau-né ou un nourrisson allaités, déficitaires, peuvent être atteints via l'exposition maternelle aux agents oxydants.

La survenue d'une hémolyse aiguë peut mettre en jeu le pronostic vital. Elle indique en urgence la pratique d'un bilan sanguin (hémogramme, réticulocytes, groupe sanguin, RAI, créatininémie) et selon la sévérité de l'anémie une éventuelle transfusion de globules rouges.

L'autre manifestation clinique du déficit en G6PD est l'ictère néonatal. Le déficit en G6PD représente la 2ème cause d'hyperbilirubinémie néonatale sévère dans le monde et peut entraîner un ictère nucléaire (encéphalopathie chronique à la bilirubine).

Le diagnostic de déficit en G6PD est posé sur le dosage abaissé de l'activité enzymatique. Le recours à la génétique moléculaire est rarement nécessaire.

La prise en charge des sujets déficitaires est avant tout préventive, les principales mesures étant l'éviction des fèves et des médicaments oxydants (liste réévaluée en 2014 par l'ANSM). Il existe une carte de soins et d'urgence « déficit en G6PD » que tout médecin peut obtenir (cf. [annexe 5.6](#))

1 Introduction

1.1 Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de déficit en G6PD (Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase), également appelé favisme.

Seuls les patients atteints de formes sévères de déficit en G6PD avec anémie chronique sont admis en ALD au titre de l'ALD n°10 (hémolyses chroniques constitutionnelles sévères, décret n° 2011-77 du 19 janvier 2011 portant actualisation de la liste).

Si le PNDS est un outil pratique auquel le médecin peut se référer, il ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

1.2 Méthode de travail

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la méthode « d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : <http://www.has-sante.fr>). Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire (Composition en [annexe 5.1](#)). Le PNDS s'accompagne d'un argumentaire détaillé ayant servi à son élaboration comportant les données bibliographiques complètes. La liste des actes et prestations pour les formes sévères de déficit en G6PD avec anémie hémolytique chronique est disponible sur le site internet de la filière des pathologies constitutionnelles des globules rouges (<http://filiere-mcgre.fr/>).

1.3 Épidémiologie et physiopathologie

Avec plus de 400 millions de personnes atteintes, le déficit en G6PD figure parmi les affections génétiques les plus répandues dans le monde. Cependant les formes symptomatiques sont rares. Le gène codant pour la G6PD est porté par le chromosome X et les sujets symptomatiques sont majoritairement de sexe masculin. Ils sont dits hémizygotés. Les cas féminins de déficit symptomatiques sont plus rares mais bien décrits. Les mutants G6PD déficitaires sont plus répandus dans les régions du monde où a existé une endémie palustre car ils confèrent au sujet porteur un degré de résistance vis à vis de ce parasite. Cette protection a été montrée dans des populations africaines où les personnes déficitaires ont un risque de développer une forme sévère de paludisme à *Plasmodium falciparum* diminué d'environ 50%. Bien qu'un grand nombre de variants soit décrit, il existe, en règle, dans chaque zone géographique un variant déficitaire dominant : variant A- pour les populations issues d'Afrique, variant B- (appelé aussi variant Med) pour celles du Bassin Méditerranéen et du Moyen-Orient, variants Mahidol et Viangchan en Asie du Sud Est, variants Canton et Kaiping en Chine... Tous ces variants peuvent entraîner un accident hémolytique aigu en cas de stress oxydatif impliquant le rôle protecteur du glutathion.

Les données OMS de 1989 estimaient le pourcentage des hommes hémizygotés déficitaires en G6PD à 0,39% (soit environ 120 000 déficitaires) en France métropolitaine et à 12% en Martinique et en Guadeloupe. Les chiffres métropolitains sont probablement sous-estimés car anciens et ne tenant pas compte des migrants originaires de pays où le déficit en G6PD est fréquent. Une estimation plus réaliste du nombre de personnes déficitaires en France serait d'au moins 250 000.

L'enzyme G6PD intervient à la première étape de la voie des pentoses-phosphates: cette voie alternative de la glycolyse, permet de produire du NADPH à partir de l'oxydation du

glucose-6-phosphate. Le NADPH est le co-enzyme de la glutathion réductase qui permet la production du glutathion réduit (GSH) molécule indispensable pour lutter contre certaines oxydations. La G6PD est donc indispensable au contrôle du stress oxydatif. Le globule rouge est une cellule particulièrement exposée aux radicaux oxydants du fait de l'abondance de l'oxygène et du fer dans son cytoplasme. Le globule rouge étant dénué de noyau, il ne produit ni ARNs messagers ni protéines et ne peut donc renouveler son stock enzymatique. Egalement, la voie des pentoses phosphates est la seule voie de production du NADPH dans les globules rouges contrairement aux autres cellules qui peuvent en produire par la voie de l'enzyme malique. Enfin la G6PD est une protéine assez instable et cela aboutit à une activité G6PD quasi nulle dans les globules rouges les plus âgés ; à contrario en cas de rajeunissement de la population des globules rouges, l'activité G6PD augmente notablement.

Si le déficit enzymatique en G6PD est le plus souvent asymptotique il peut entraîner une hémolyse aiguë lors de l'exposition à un stress oxydatif en particulier à certains produits pro-oxydants alimentaires ou médicamenteux.

1.4 Classification et génétique des déficits en G6PD

Plus de 200 variants G6PD résultant majoritairement de mutations faux-sens ont été rapportés. Leur conséquence est très variable, principalement fonction de l'importance de la baisse de l'activité enzymatique. L'OMS a classifié les variants G6PD en 5 catégories (3 déficitaires) selon la mesure de l'activité G6PD. L'activité est supérieure à la normale dans le type 5. Elle est normale dans la classe 4 qui regroupe les deux variants les plus fréquents à activité « normale » A et B (qui diffèrent par un polymorphisme neutre) et les autres variants neutres de ces protéines. L'activité est abaissée dans la classe 3 (60% à 10 % de la normale) et la classe 2 (activité < à 10 %). Les classes 2 et 3 sont les classes déficitaires les plus fréquentes, entraînant les accès d'hémolyse aiguë liés à un stress oxydatif caractéristiques du déficit en G6PD. Dans la classe 1 le déficit est très sévère (<10%, le plus souvent <1% ou indosable) et, fait particulier, il détermine une anémie hémolytique chronique (cf. tableau).

Clinique	Fréquence	Déficit enzymatique	Classification OMS	Exemples
Accident hémolytique aigu sans anémie ni hémolyse chroniques	Fréquent	Moyen	Classe 3	Variant A-
		à sévère	Classe 2	Variant Med (B-)
Anémie hémolytique chronique et accès d'hémolyse aiguë	Très rare	Sévère à très sévère	Classe 1	Variants Guadalajara, Beverly Hills, Nashville

Les deux variants déficitaires les plus fréquemment retrouvés en France sont le variant «A- » et « B- ou Med ». Ils représentent 80% des variants détectés (60% A-, 22% B-). Le variant «A- » est très répandu chez les sujets originaires d'Afrique sub-saharienne et le variant « B- ou Med », retrouvé chez les personnes originaires du bassin méditerranéen.

Le gène de la G6PD est situé sur le chromosome « X ». Les garçons hémizygotés et les rares sujets féminins homozygotés sont déficitaires. Les sujets féminins hétérozygotés sont le plus souvent «conductrices» sans être malades. Cependant, du fait de l'inactivation aléatoire d'un des 2 chromosomes X, un seul des 2 allèles est actif dans chaque cellule. En

conséquence, les globules rouges d'une femme hétérozygote forment une mosaïque : une partie est déficiente, l'autre non et le plus souvent l'activité résiduelle est aux environs de 50% de la normale. L'inactivation préférentielle de l'X vers l'allèle déficitaire ou l'allèle normal peut conduire chez l'hétérozygote à un déficit franc ou au contraire une activité G6PD apparemment normale.

2 Diagnostic et évaluation initiale

2.1 Objectifs

Une fois le diagnostic établi avec certitude, son annonce s'accompagnera d'une information sur les complications possibles et surtout leur prévention. Le bilan initial permet d'apprécier la sévérité de la maladie. Un bilan familial est proposé et une information génétique délivrée. Les rares formes sévères de déficit avec anémie hémolytique chronique sont déclarées en ALD et justifient une prise en charge spécialisée. Une consultation dans un centre spécialisé dans la prise en charge des maladies constitutionnelles du globule rouge peut également être proposée dans les autres cas (cf. [annexe 5.2](#)).

2.2 Professionnels impliqués

Le diagnostic et le bilan initial font principalement intervenir pédiatres et néonatalogistes, hématologues, internistes, urgentistes, biologistes en hématologie ou en biochimie, généticiens, médecins transfuseurs. Au décours du diagnostic, les principaux éléments du diagnostic et de la prise en charge préventive sont transmis au médecin traitant. Les documents reprenant les explications données et détaillant les mesures d'éviction médicamenteuse et alimentaire sont remis au patient et/ou sa famille afin qu'ils soient présentés ultérieurement à tout professionnel de santé sollicité.

2.3 Diagnostic clinique

Les patients déficitaires sont le plus souvent asymptomatiques.

Le diagnostic de déficit en G6PD est évoqué sur des symptômes cliniques ou dépisté chez un sujet asymptomatique par exemple dans le cadre d'un bilan familial, avant l'administration d'un médicament oxydant contre-indiqué ou encore dans le cadre du bilan d'une autre maladie du globule rouge (drépanocytose, thalassémie...).

Les deux principales présentations cliniques sont l'ictère néonatal et l'accident hémolytique aigu secondaire à la prise de médicaments oxydants, de fèves ou contemporain d'un épisode fébrile. La présence d'une anémie hémolytique chronique est exceptionnelle et caractérise les déficits de classe 1.

2.3.1 Ictère néonatal

L'ictère physiologique, très fréquent et à bilirubine non conjuguée ou libre, apparaît entre J2 et J3, progresse jusqu'à J5-J7 puis régresse et disparaît avant J15. En cas de déficit en G6PD, cette évolution peut être perturbée du fait de l'hémolyse induite. La bilirubine peut alors s'accumuler au-delà des valeurs normales (physiologiques) pour l'âge post-natal. La bilirubine est potentiellement neurotoxique avec une affinité plus particulière pour les noyaux gris centraux et les centres auditifs. Cette liaison peut être responsable d'une encéphalopathie aiguë réversible ou chronique et décrite alors sous le nom d'ictère nucléaire. Ce tableau qui reste rare associe des séquelles motrices (coordination des mouvements, paralysie du regard) et une surdité centrale. Si le risque de complications neurologiques est décrit pour un taux de bilirubine circulant > 340 $\mu\text{mol/l}$, 3/4 des ictères nucléaires décrits font suite à une bilirubinémie > 520 $\mu\text{mol/l}$. Le déficit en G6PD représente

un quart à un tiers des étiologies identifiées dans toutes les cohortes d'hyperbilirubinémies sévères ou des indications d'exasanguino-transfusion.

Le déficit en G6PD est le plus souvent asymptomatique en période néonatale mais dans la population déficitaire l'ictère, sa principale manifestation, est plus fréquent et plus sévère. Il survient toujours dans les deux premières semaines de vie. Contrairement à ce qui est observé plus tard dans la vie, l'hémolyse n'est généralement pas déclenchée par un stress oxydatif. Néanmoins, l'interrogatoire doit toujours chercher à identifier une exposition alimentaire ou médicamenteuse en particulier via le lait maternel.

Deux types de présentation clinique révélant un déficit en G6PD existent :

- une hyperbilirubinémie aiguë et sévère correspondant à une hémolyse aiguë entre J4 et J10. Les bilirubinémies sont très élevées avec risque de toxicité neurologique.
- une hyperbilirubinémie précoce (dans les 24 à 36 premières heures de vie), volontiers prolongée sur la première semaine de vie, non expliquée par une cause immunologique et sans hémolyse patente initiale.

Du fait de la transmission liée à l'X, les garçons sont plus souvent affectés que les filles. Le diagnostic est posé sur demande de dosage d'activité G6PD devant tout ictère sévère ou persistant non immunologique (test direct à l'antiglobuline et élution à anti-A ou B selon le contexte d'incompatibilité négatifs) chez des nouveau-nés (garçon ou fille) de parents originaires de zones à forte prévalence. Les valeurs de référence de l'activité G6PD à la naissance sont plus élevées que chez l'enfant de plus de 6 mois. Le diagnostic différentiel dans le cadre des hyperbilirubinémies sévères à bilirubine libre est principalement l'incompatibilité foëto-maternelle ABO, de survenue généralement plus précoce (J1-J3) et les autres hémolyses constitutionnelles (maladies de membrane érythrocytaire, déficit en pyruvate kinase, ..). Les nouveau-nés déficitaires qui sont également porteurs d'un « syndrome de Gilbert » (anomalie génétique familiale de la conjugaison de la bilirubine) ont un risque majoré d'ictère néonatal.

2.3.2 Hémolyse aiguë après exposition alimentaire ou médicamenteuse ou lors d'une infection

L'hémolyse aiguë est secondaire à la prise de médicaments (ou produits) oxydants ou de fèves (favisme), ou contemporaine d'un épisode infectieux. Elle est dans ce dernier cas d'intensité souvent plus modérée. Elle survient dans les 24 heures à 3 jours suivant la prise de l'agent oxydant, de manière variable, même pour un individu déficitaire donné. De nombreux facteurs (dose du médicament, type de déficit, âge, co-morbidités) peuvent moduler la gravité de l'anémie. L'anémie se majore jusqu'à 7-8 jours après l'arrêt du médicament causal et se répare en règle à partir de 8-10 jours. Le favisme s'accompagne de signes d'hémolyse souvent plus précoces et sévères que ceux observés après la prise de médicaments oxydants. L'anémie (asthénie, pâleur) peut être très aiguë et sévère en particulier chez l'enfant et nécessiter une transfusion en urgence. Les douleurs abdominales ou lombaires, les urines « porto » ou « coca-cola », témoignent d'une hémolyse intravasculaire avec hémoglobinurie. L'ictère apparaît secondairement. L'hémolyse peut se compliquer principalement chez l'adulte d'une insuffisance rénale aiguë et nécessiter une courte période de dialyse. D'autres circonstances (décompensation acido-cétosique d'un diabète, infarctus du myocarde) ont été rapportées comme déclenchantes d'une poussée d'hémolyse avec toutefois une fréquente exposition médicamenteuse ou une infection contemporaines.

Les principaux diagnostics différentiels sont les anémies hémolytiques aiguës d'une autre origine (auto-immune, mécanique). Egalement d'autres affections constitutionnelles du globule rouge (certaines hémoglobines instables et les hémoglobinoses H, les rares déficits des enzymes de la synthèse ou du recyclage du glutathion) peuvent occasionner des accidents hémolytiques au cours d'un épisode infectieux ou post-médicamenteux. La

maladie de Wilson, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne sont également responsables d'épisodes hémolytiques aigus.

2.3.3 Anémie chronique des déficits de classe I

Contrairement aux autres catégories de déficit en G6PD, les variants de classe 1 déterminent chez les garçons une anémie hémolytique chronique de sévérité variable, s'accompagnant d'une réticulocytose élevée. Ces cas sont très rares. L'ictère néonatal est très fréquemment présent et peut s'aggraver très rapidement. Des cas exceptionnels d'anémie fœtale ont été rapportés. Les complications habituelles des hémolyses chroniques (splénomégalie, ictère, lithiases biliaires, érythroblastopénie à parvovirus (érythrovirus) B19 sont rencontrées. Les poussées d'hémolyse aiguë intravasculaire en particulier lors d'épisodes fébriles exacerbent l'anémie déjà présente. Les transfusions sont le plus souvent ponctuelles, rarement itératives induisant alors une surcharge en fer. Le diagnostic de déficit en G6PD de classe 1 est donc évoqué devant une hémolyse chronique constitutionnelle après élimination des autres causes en particulier d'une sphérocytose héréditaire ou, dans le cadre des déficits en G6PD déjà diagnostiqués si l'hémolyse persiste à distance d'un accident hémolytique aigu. Les déficits de classe 1 sont décrits dans toutes les populations et plus de 70 mutations causales ont été rapportées. Les antécédents familiaux sont inconstants, les mutations pouvant survenir de novo. Les sujets féminins conductrices d'un déficit de type 1 présentent généralement un dosage de G6PD normal du fait d'une sélection érythrocytaire fortement biaisée au profit de l'allèle normal, les cellules inactivant l'allèle normal ayant une survie compétitive très diminuée. Il a été décrit chez certaines « conductrices » un affaiblissement de cette sélection et, après 50 ans, l'émergence d'une tendance hémolytique témoignant de l'apparition de cellules déficitaires. Il est donc nécessaire, d'étudier le gène de la G6PD chez les mères d'un enfant porteur d'un déficit de classe 1 et de surveiller leur dosage enzymatique après 50 ans.

2.4 Diagnostic biologique

2.4.1 Hémogramme et bilan d'hémolyse

Lors d'un épisode d'hémolyse aigu, l'hémogramme retrouve une anémie parfois très sévère avec une réticulocytose élevée. Le diagnostic peut être évoqué sur la présence de corps de Heinz dans les globules rouges, recherchés sur le frottis par la coloration au bleu de crésyl ou au violet de méthyl ou sur des anomalies cytologiques évocatrices de déficit en G6PD (hématies mordues ou pincées, hématies fantômes ou hemighost). Les marqueurs d'hémolyse sont perturbés: LDH et bilirubine libre (ou indirecte) élevées et haptoglobine effondrée. En dehors des épisodes d'hémolyse, l'hémogramme est normal excepté chez les rares patients atteints d'un déficit de classe 1 où il montre une anémie chronique régénérative. A l'état basal, chez les déficients de classe 2 ou 3, les marqueurs habituels d'hémolyse (haptoglobine, réticulocytose, LDH, bilirubine totale et indirecte) sont normaux. L'hémoglobine glyquée est également normale. Sa valeur dans le diagnostic et le suivi du diabète peut être mise à défaut en cas de déficit en G6PD car sous-estimée du fait d'une diminution du pool des globules rouges les plus âgés.

2.4.2 Dosage enzymatique

Le diagnostic repose classiquement sur le dosage quantitatif spectrophotométrique de l'activité enzymatique érythrocytaire. Il s'effectue sur un prélèvement sanguin réalisé sur anticoagulant (citrate ou mieux acide citrique dextrose). Les variants déficitaires G6PD étant le plus souvent des protéines instables, il est recommandé de transférer immédiatement le

tube vers un laboratoire compétent ou, si le temps doit excéder 24h, de réfrigérer le prélèvement et de le transférer entre +4 °C et +6 °C. Le dosage doit impérativement être effectué à distance d'une transfusion sanguine (au moins 3 mois).

L'interprétation du dosage est délicate :

Ainsi, après un accès hémolytique, même fruste, le dosage de la G6PD peut être faussement normal car les globules rouges survivants après la crise sont les plus jeunes et les moins déficitaires. Une méthode pour détecter ce biais, et ceci est vrai pour toutes les mesures d'activité enzymatique érythrocytaire, consiste à demander au laboratoire d'effectuer sur le même prélèvement la mesure d'une autre activité enzymatique érythrocytaire (hexokinase ou pyruvate kinase) qui servira de contrôle interne de l'âge moyen des GR étudiés. Par exemple, une mesure G6PD normale mais avec une activité hexokinase à 2-3 fois la normale, sur un prélèvement riche en réticulocytes, est en faveur d'un déficit en G6PD. La réticulocytose est donc un élément important à prendre en compte dans l'interprétation du dosage.

De plus, du fait de la présence du gène sur le chromosome X, l'activité enzymatique résiduelle dépend du sexe du patient. Chez les garçons hémizygotés ou les filles homozygotés le résultat est toujours franchement abaissé. Le dosage spectrophotométrique détecte également les déficits partiels (femmes hétérozygotés) mais n'est pas corrélé parfaitement au génotype du fait de la possibilité d'une inactivation cellulaire de l'X non équilibrée. En effet, chez les sujets féminins hétérozygotés le dosage est variable, de normal à franchement déficitaire.

Enfin, on notera que chez les sujets présentant une diminution de la quantité d'hémoglobine par globule rouge ou hypochromie (thalassémie, carence martiale), l'activité enzymatique peut être artificiellement augmentée et un déficit masqué en particulier chez une femme hétérozygote.

Des méthodes semi-quantitatives cellulaires mettant en jeu la présence de NADPH ou la réduction par l'enzyme de formazan sont appliquées pour le dépistage de masse du déficit en G6PD mais elles sont moins performantes que le dosage de référence pour le diagnostic des hétérozygotés.

Une fois porté dans de bonnes conditions, il n'est en général pas nécessaire de contrôler le diagnostic biologique de déficit en G6PD sauf lorsque le premier dosage a été pratiqué en période néonatale ou au cours des 1ers mois de vie. Il sera alors proposé un contrôle après l'âge de 9-12 mois.

2.4.3 Diagnostic moléculaire

L'étude moléculaire qui va identifier la mutation en cause (génotypage) est indiquée dans tous les rares cas d'anémie hémolytique chronique (déficits de classe 1) où elle confirme le diagnostic. Elle peut être proposée à visée diagnostique dans les autres cas de déficit (accident d'hémolyse aigu correspondant aux classes 2 et 3) quand le dosage ne permet pas le diagnostic : chez un patient déficitaire ayant reçu une transfusion récente ou très réticulocytaire et chez certains sujets féminins pour préciser leur statut homozygote ou hétérozygote (cf. [Quand faire une étude moléculaire](#)).

2.5 Annonce du diagnostic

L'annonce du diagnostic comporte l'explication sur la maladie, les aspects pratiques de la prévention, la remise de documents d'information et d'une carte de soins et d'urgence (cf. paragraphe [éducation du patient](#)). Le mode de transmission est expliqué et une consultation de génétique peut être proposée. Une seconde consultation médicale à distance du diagnostic est préconisée. L'existence d'une Association de familles concernées est signalée.

2.6 Bilan initial

Chez un sujet symptomatique (hémolyse, ictère) le bilan initial comporte: l'hémogramme avec compte des réticulocytes, l'examen du frottis sanguin (morphologie érythrocytaire), la bilirubine totale et indirecte, la fonction rénale, le dosage G6PD (cf. [Conditions de dosage](#)), la détermination du groupe sanguin et phénotype Rh Kell, la recherche d'agglutinines irrégulières. La détermination du phénotype érythrocytaire étendu aux antigènes Jk, Fy et MNS sera secondairement demandée dans les rares cas de déficit responsable d'une anémie chronique (classe 1). Les sérologies VIH, VHC, VHB ne sont plus indiquées à titre systématique dans le suivi transfusionnel, mais font partie du bilan initial. Dans les déficits de classe I, le bilan initial comporte également une échographie abdominale de référence et une sérologie parvovirus B19.

Chez un sujet asymptomatique, le dosage sera prescrit dans le cadre d'un dépistage familial ou avant l'administration d'un médicament contre-indiqué en cas de déficit en G6PD. Le bilan sanguin comporte l'hémogramme, les réticulocytes et le dosage G6PD (cf. [Conditions de dosage](#)).

Quand faire une étude moléculaire ?

Dans tous les déficits de classe 1, le diagnostic moléculaire qui va identifier la mutation en cause (génotypage) est indiqué. Il permet de confirmer le diagnostic, l'expression de la maladie (anémie hémolytique chronique) différant des autres formes. Il permet également de confirmer dans la famille le statut de conductrice chez les sujets féminins, leur dosage étant en règle normal. Enfin c'est un pré-requis à un éventuel diagnostic anténatal.

En dehors des déficits de classe 1, le génotypage du G6PD est justifié lorsque le dosage biochimique ne permet pas le diagnostic : patient déficitaire transfusé depuis moins de 3 mois, sujet très réticulocytaire ou s'il est nécessaire de confirmer chez une femme son statut d'hétérozygote.

La description (rare) d'accidents sévères associés au variant G6PD A- rend la différenciation par l'étude moléculaire en routine entre variants de classe 2 et classe 3 peu pertinente car les conseils préventifs sont identiques dans les 2 formes. Cependant, si un traitement déconseillé en cas de déficit est formellement indiqué, le génotype peut être réalisé afin de mieux approcher la gravité potentielle du risque hémolytique.

Chez des patients atteints d'une autre cause d'hémolyse chronique (par exemple de drépanocytose) et en particulier dans le cadre de suivi de cohortes, l'étude moléculaire peut être réalisée de manière plus systématique car la cohérence d'un trait déficitaire G6PD pourrait modifier l'évolution clinique de l'enfant malade.

A l'attention des prescripteurs : il est souligné que lors des prescriptions ou circuits extra-hospitaliers, le coût du génotypage des variants de classe 2 ou 3 pourrait être opposé aux patients.

Bilan familial

Dans les déficits habituels (accident hémolytique aigu sans hémolyse chronique) correspondant aux types 2 et 3, les explications sur le mode de transmission sont délivrées par le médecin pédiatre, interniste, hématologue ou lors d'une consultation de génétique. Un diagnostic prénatal n'est pas indiqué mais un dépistage du déficit à la naissance est préconisé.

Hors contexte néonatal, la pratique du dosage enzymatique est proposée aux frères et oncles maternels du propositus masculin. La mère du propositus est au minimum hétérozygote. Pour les autres membres de la famille de sexe féminin le dosage n'est pas systématiquement proposé.

Si le propositus symptomatique est féminin (hétérozygote avec biais d'inactivation ou plus rarement sujet homozygote) le bilan familial sera plus large incluant en particulier le père du propositus et ses sœurs.

Dans le cadre particulier des déficits de classe 1, une consultation de conseil génétique est indiquée. Elle précisera le statut maternel (conductrice, mutation de novo) et dans les formes sévères nécessitant des transfusions itératives permettra de discuter la réalisation d'un sexe foetal sur sang maternel et d'un éventuel diagnostic prénatal.

3 Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

La prise en charge a plusieurs objectifs :

- prévenir au mieux la survenue de complications par l'éducation du patient et/ou de ses parents et l'information des professionnels de santé.
- prévenir l'impact social éventuel des évictions en particulier sur la vie scolaire et professionnelle,
- prendre en charge les rares complications qui peuvent menacer les fonctions vitales. Le patient et son médecin traitant doivent être alertés par les signes d'hémolyse aiguë : survenue d'une hémoglobinurie, de signes d'anémie (asthénie, pâleur, vertiges, essoufflement) qui nécessitent une consultation et le contrôle de l'hémogramme en urgence.

3.2 Professionnels impliqués

En plus de ceux déjà cités comme intervenant lors du diagnostic, certains professionnels, en particulier anesthésiste et obstétricien, interviennent au cours de la prise en charge plus ponctuellement. Le pédiatre et/ou le médecin traitant sont les principaux professionnels impliqués dans la prise en charge préventive au long cours du patient, signalant le déficit en G6PD aux autres correspondants médicaux et veillant au respect constant des contre-indications médicamenteuses. Médecins et infirmières scolaires interviennent dans le cadre d'un éventuel PAI et lors des séjours hors établissement. Il est recommandé de prendre l'avis des centres de référence ou de compétence des pathologies constitutionnelles du globule rouge en cas de situation inhabituelle ou de décision difficile chez un patient déficitaire de classe 2 ou 3 et pour le suivi coordonné et multidisciplinaire de tous les patients atteints d'un déficit de classe 1. Radiologues et chirurgiens viscéraux, spécialistes médicaux en particulier cardiologues et endocrinologues interviennent dans le suivi des patients atteints de déficit de classe 1 du fait des complications possibles de l'hémolyse chronique et de la surcharge martiale.

3.3 Prise en charge et traitement des principales complications

3.3.1 Prise en charge et traitement de l'ictère du nouveau-né déficitaire

La prise en charge de l'ictère néonatal a pour but de prévenir et de corriger rapidement l'hyperbilirubinémie sévère afin d'éviter tout risque neurologique. Toutes les recommandations publiées promeuvent une approche basée sur trois étapes :

- un dépistage systématique de l'ictère néonatal, intégrant d'une part les risques de sous-évaluation par le dépistage uniquement visuel en particulier sur les peaux foncées et d'autre part les facteurs cliniques de risque d'hyperbilirubinémie sévère (ictère avant H24, âge gestationnel <38 SA, origine familiale : Afrique, Antilles et Asie, et allaitement maternel

inefficace). La bilirubinémie sera quantifiée de façon invasive (dosage sanguin) ou non invasive (réflectomètre transcutané). Le résultat sera analysé par comparaison avec les valeurs de référence de bilirubinémie pour l'âge post-natal en heure pour décider de la qualité (rythme et modalités) de la surveillance et/ou du traitement à mettre en place. Il est important de souligner que la gravité de l'hyperbilirubinémie est facilement sous-estimée par l'appréciation visuelle de l'intensité de l'ictère surtout sur les peaux foncées.

- un arsenal thérapeutique efficace mis en place rapidement : photothérapie qui active l'élimination de la bilirubine par interaction entre la lumière et la peau ; exsanguino-transfusion qui épure le sang circulant de la bilirubine; agents pharmacologiques qui interfèrent avec une des étapes du métabolisme de la bilirubine. L'hyperbilirubinémie par hémolyse secondaire au déficit en G6PD est une urgence thérapeutique car elle progresse très rapidement.

- l'organisation d'un suivi individuel adapté intégrant l'évolutivité et la physiopathologie de l'ictère sur les 15 premiers jours de vie : le déficit en G6PD devient le plus souvent symptomatique à J4-J5 sur un mode aigu, donc après la sortie de maternité. Cette organisation repose sur la transmission des informations sur l'ictère durant le séjour en maternité (carnet de santé ou fiche de transmission), l'information des parents, la connaissance des signes d'hyperbilirubinémie sévère par les professionnels (enfant inconsolable ou au contraire somnolent, cri suraigu, cou en hyperextension, rejet de la tête en arrière représentent des urgences thérapeutiques) et les interactions étroites entre maternité et réseau d'aval (consultations de suivi sur la maternité, réseau d'accompagnement de retour à domicile, HAD). Enfin, si la surveillance risque de ne pas être optimale, en cas d'ictère précoce et sévère, la sortie est retardée.

La mise en place d'un dépistage néonatal systématique du déficit en G6PD reste un sujet de débat dans de nombreux pays et il est essentiellement organisé au seul échelon régional ou local.

3.3.2 Prise en charge et traitement de l'hémolyse aiguë :

Le traitement est symptomatique et comporte l'arrêt de l'exposition à l'agent déclenchant (principalement le médicament causal) et une hydratation. Une transfusion de concentrés de globules rouges peut être indiquée selon la tolérance clinique et le degré d'anémie, l'hémoglobinurie témoignant d'une hémolyse toujours active. Une insuffisance rénale aiguë en règle réversible peut compliquer une hémolyse sévère et nécessiter une épuration extra-rénale.

3.3.3 Prise en charge et traitement de l'anémie hémolytique chronique des patients atteints d'un déficit de classe 1

La prise en charge des patients atteints de déficit de classe 1 comporte des transfusions de concentrés de globules rouges, prescrites en cas d'aggravation de l'anémie chronique ou à un rythme régulier si l'anémie chronique est très sévère. Les transfusions sont phénotypées dans les systèmes Rh et Kell. Un traitement chélateur du fer se discute après 10-20 transfusions ou quand la concentration en fer hépatique déterminée par IRM atteint 125 micromoles/g de foie sec. La déféroxamine ou le déférasirox ont été administrés aux sujets déficitaires en G6PD. La supplémentation en acide folique (vitamine B9) est recommandée, celle en tocophérol (vitamine E) peut être proposée. La splénectomie peut être discutée en cas d'anémie sévère nécessitant des transfusions régulières mais est inconstamment efficace. La cholécystectomie est indiquée en cas de calculs biliaires, lorsqu'ils sont symptomatiques ou dans le même temps qu'une splénectomie. Les vaccinations sont proposées selon le calendrier vaccinal de l'enfant y compris celles contre la grippe et l'hépatite B.

Les accidents hémolytiques secondaires à un stress oxydatif surviennent également chez les patients avec déficit de classe 1 aggravant l'anémie chronique déjà présente. Les règles générales d'éviction médicamenteuse et alimentaire sont donc strictement à appliquer. Le suivi des patients ayant subi une splénectomie doit obéir aux règles habituelles dans ce cas.

3.4 Prévention

Les accidents hémolytiques aigus déclenchés par l'exposition à un agent oxydant peuvent facilement être prévenus par des mesures simples d'éviction des agents. Ces mesures doivent être appliquées tout au long de la vie, chez toute personne déficiente en G6PD quels que soient ses antécédents et le type de mutation dont elle est atteinte ainsi que par les mères enceintes ou allaitant des nouveau-nés et nourrissons potentiellement déficitaires. Les personnes ayant déjà été exposées à des produits contre-indiqués sans que cela n'ait entraîné de conséquences demeurent à risque d'accident hémolytique au cours d'une prochaine exposition à ces mêmes produits.

3.4.1 Eviction médicamenteuse

En 2014, l'ANSM a publié la mise à jour du document « médicaments et déficit en G6PD » qui comporte la liste recensant les médicaments susceptibles de provoquer une hémolyse chez les patients atteints de déficit en G6PD (<http://ansm.sante.fr/g6pd>). Cette liste est établie à partir des données de la littérature et de pharmacovigilance. A noter qu'il n'existe pas de tests in vivo/vitro permettant d'affirmer formellement le caractère hémolysant d'une molécule. Cette liste fait actuellement référence et il est recommandé aux patients de s'en munir pour toute consultation médicale. Elle établit 3 niveaux de précaution en séparant des médicaments contre-indiqués, des médicaments déconseillés, et des médicaments dont la dose maximale doit être respectée. Il est important que les professionnels de santé déclarent les accidents hémolytiques à leur Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV), et ce, même si le médicament mis en cause est déjà mentionné dans la liste comme déclencheur potentiel d'hémolyse (déclaration d'effet indésirable sur le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/declarer-un-effet-indesirable>).

Cas particuliers :

Recommandations pour l'utilisation du patch/crème Emla® (association de lidocaïne et de prilocaïne) :

Il est recommandé de ne pas utiliser Emla® chez le nourrisson de 0 à 3 mois avec un déficit en G6PD connu ou suspecté. En cas d'applications répétées et rapprochées, il existe un risque majoré de méthémoglobinémie chez l'enfant de plus de 3 mois qu'il faut prendre en compte.

Prescription de vitamine K aux sujets déficitaires :

○ **Prophylaxie de la maladie hémorragique du nouveau-né :**

Il n'existe pas dans la littérature de données de pharmacovigilance ou expérimentales ni d'argument suffisant pour contre-indiquer l'usage de la vitamine K1 chez le nouveau-né porteur d'un déficit en G6PD aux doses recommandées, ce d'autant plus qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

○ **Prophylaxie des carences en vitamine K chez l'enfant et l'adulte :**

Il n'existe pas dans la littérature de données de pharmacovigilance ou expérimentales ni d'argument suffisant pour contre-indiquer l'usage de la vitamine K1 chez l'enfant ou l'adulte

porteur d'un déficit en G6PD aux doses recommandées, ce d'autant plus qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

- **Traitement d'épisode hémorragique par carence en vitamine K chez un enfant ou un adulte :**
- ✓ *De rares cas d'hémolyse ont été décrits chez des sujets déficitaires en G6PD pour des administrations rapides de vitamine K1 à doses curatives, toutefois sans incrimination formelle de la vitamine K1 dans leur survenue.*
- ✓ *Chez les sujets déficitaires en G6PD, il est important de prendre en compte le contexte (infection) et les médications associées ainsi que de respecter les doses prescrites et les modalités d'administration (IV lente ou IM). Les potentiels risques hémolytiques doivent être appréciés et surveillés. Ces risques doivent être mis en balance avec les bénéfices potentiels de la prescription de vitamine K1.*

Antipaludéens :

Parmi les antipaludéens couramment prescrits dans le cadre préventif, l'atovaquone-proguanil, la méfloquine et la doxycycline peuvent être prescrits sans précaution particulière chez le sujet déficient en G6PD. La primaquine qui n'est accessible que sur demande du clinicien par ATU nominative est contre-indiquée. A noter qu'il n'y a pas actuellement d'alternative à la primaquine pour l'éradication des formes chroniques récurrentes de paludisme à plasmodium ovale ou vivax. La chloroquine, rarement prescrite en préventif, est à employer avec précaution, des cas d'hémolyse ayant été rapportés chez des sujets exposés à de fortes doses.

3.4.2 Règles hygiéno-diététiques :

L'ingestion de fève (*vicia faba* ou féverole) provoque des accidents hémolytiques chez les personnes atteintes de déficit en G6PD. C'est pour cette raison que le déficit en G6PD est aussi appelé favisme. Il est donc formellement déconseillé de consommer des fèves qu'elles soient crues ou cuites, fraîches ou surgelées. On notera que dans certains pays comme l'Egypte ou la Chine, la fève fait partie de l'alimentation de base.

L'hémolyse peut être variable d'un sujet à l'autre ou chez un même sujet, c'est pourquoi la contre-indication des fèves est valable pour tous les déficitaires quel que soit leur type de déficit. Quelques rares cas non prouvés de favisme ont été imputés à l'inhalation de pollen de fèves.

Cas particulier : Farine de fève

En France, du fait de la réglementation, la quantité de farine de fève contenue dans les pains industriels ou issus de boulangerie ne peut excéder 2%. Les produits issus de l'industrie alimentaire peuvent en contenir en faibles quantités et sont alors soumis à l'étiquetage obligatoire, les ingrédients étant énumérés dans l'ordre décroissant de leur importance pondérale.

Il n'y a pas à notre connaissance de cas rapportés d'accident hémolytique lié à la consommation de produits contenant de la farine de fève. Il n'y a donc pas d'arguments pour étendre la contre-indication des fèves aux aliments contenant de la farine de fève en très faible quantité.

Cependant, la vigilance doit s'exercer si la farine de fève est présente en grandes proportions ou en tant qu'ingrédient principal d'un produit alimentaire, ce qui pourrait être le cas dans certaines cuisines du monde.

Hormis les fèves, tous les autres fruits et légumes sont autorisés chez les sujets déficitaires en G6PD. Seuls les apports élevés de vitamine C par le biais de compléments alimentaires

sont à éviter de façon à ne pas dépasser la dose de 1g/jour. La quinine (contenue dans certaines boissons toniques, énergisantes ou apéritives) peut provoquer des hémolyses aiguës en cas de déficit en G6PD.

Des cas d'hémolyse ont été rapportés suite à une exposition au henné, cutanée chez le petit enfant ou digestive ainsi bien que moins bien documentés après l'ingestion de la plante médicinale *acalypha indica*. Il est recommandé de ne pas consommer de préparations à base d'extraits de plantes ou de vitamines dont la composition est inconnue. L'exposition à quelques rares autres produits comme les dérivés nitrés (contenu dans les « poppers ») est responsable de cas d'hémolyse aiguë et de méthémoglobinémie. Le naphthalène notamment contenu dans les boules anti-mites peut également provoquer par contact, inhalation, ingestion accidentelle des complications hémolytiques chez les nourrissons en particulier.

3.4.3 Éducation des patients

Le patient doit être clairement informé des recommandations à suivre pour éviter les accidents d'hémolyse aiguë. Il n'y a pas de gradation dans la prévention : les mêmes règles s'appliquent à tout sujet déficitaire quel que soit l'importance et le type du déficit enzymatique. Il est à noter que plusieurs listes erronées d'aliments contre-indiqués circulent toujours, notamment sur internet.

Les recommandations à suivre sont:

- se munir de la liste de médicaments émise par l'ANSM (2014) pour toute consultation médicale de façon à vérifier la dangerosité potentielle du médicament prescrit. L'automédication est fortement déconseillée.
- respecter strictement les doses recommandées de vitamine C, d'acide acétylsalicylique et de paracétamol
- respecter les règles hygiéno-diététiques citées au paragraphe précédent en particulier de ne pas consommer de fèves
- faire établir sa carte de soins et d'urgence pour déficit en G6PD, commandée et remplie par le médecin traitant ou le spécialiste (carte disponible sur demande du médecin depuis 2015 via <http://goo.gl/forms/tj0qpvSLZC>)
- pour les enfants, informer l'entourage et suivre les recommandations d'accueil en collectivité

A l'école :

Il est recommandé que les enfants puissent manger à la cantine sous condition d'éviction et substitution simple des fèves (*fraîche, crue, cuite, surgelée)*

Pour tout enfant déficitaire en G6PD il est possible d'établir un Projet d'Accueil Individualisé (PAI), seul circuit envisageable pour que l'enfant soit accueilli à la cantine en tenant compte de son interdit alimentaire.

- l'établissement d'un PAI par le médecin hospitalier est indiqué chez tous les enfants atteints d'un exceptionnel déficit de classe 1 (anémie hémolytique chronique).

-l'établissement d'un PAI succinct est également recommandé pour l'ensemble des enfants déficitaires afin de signaler l'éviction des fèves et de transmettre à l'équipe en charge de l'enfant la carte de soins et d'urgences G6PD en particulier lors des séjours à l'extérieur organisés dans le cadre scolaire. (cf. [Annexe 5.5](#))

3.4.4 Prévention chez les hétérozygotes de sexe féminin

Les résultats des dosages enzymatiques sont très variables chez les femmes hétérozygotes. Ils sont le plus souvent à la limite inférieure de la normale ou modérément abaissés. Le

risque d'hémolyse est en partie dépendant de la valeur de l'activité enzymatique et de l'importance de l'exposition chimique en cause. Si l'activité est franchement basse (femmes hétérozygotes avec un biais d'inactivation en faveur de l'X porteur de la mutation) les mêmes précautions que celles établies pour l'homme déficitaire ou les rares cas féminins homozygotes sont préconisées. Si l'activité est normale, même si l'hétérozygotie n'est pas exclue par le seul dosage, les précautions particulières ne sont pas obligatoires sauf en cas de grossesse ou d'allaitement. En effet, toutes les femmes portant ou allaitant un enfant potentiellement déficitaire doivent respecter les contre-indications médicamenteuses et alimentaires : des cas d'hémolyse chez le nouveau-né ou le nourrisson déficitaire ont été rapportés dans le contexte d'une exposition maternelle aux agents oxydants en particulier via l'allaitement.

4 Suivi des patients déficitaires

4.1 Objectifs

Les principaux objectifs du suivi sont :

- de maintenir la connaissance du risque et l'éviction des facteurs de risque pendant toute l'existence en veillant à l'absence de retentissement notable sur la vie quotidienne
- d'organiser le suivi régulier des patients atteints de déficit de type 1
- d'actualiser le conseil génétique au fil des générations.

4.2 Professionnels impliqués

Il s'agit principalement du médecin traitant pour les sujets déficitaires de type 2 et 3. Pour les patients atteints d'un déficit de classe 1 le suivi implique également le pédiatre spécialisé puis l'interniste ou hématologue ainsi qu'une équipe multidisciplinaire. (cf. [Prise en charge](#))

4.3 Suivi clinique et para-clinique des sujets déficitaires

Quel suivi pour les patients porteurs d'un déficit de classe 2 et 3 ?

La majorité des sujets déficitaires restera asymptomatique tout au long de l'existence. Pour les déficitaires de classe 2-3, il n'existe à l'état basal ni splénomégalie, ni anémie, ni ictère. Il n'y a pas de traitement ou de surveillance au long cours à mettre en place.

L'éducation permet par la connaissance des facteurs déclenchant, de prévenir en grande partie la survenue des accidents hémolytiques. Si l'âge au diagnostic est pédiatrique, une seconde consultation ciblée sur le déficit est recommandée afin de réitérer les conseils de prévention et l'information sur les signes de l'hémolyse : à la famille au moment de la scolarisation de l'enfant en cas de diagnostic néonatal et quand le sujet devient lui-même l'interlocuteur direct de la consultation (adolescent ou adulte). Cette nouvelle consultation permet de faire un point sur les documents remis et leur éventuelle mise à jour, d'élargir si besoin le bilan familial et de réexpliquer la transmission de la maladie. Si le médecin traitant reste l'acteur principal de l'éviction des médicaments oxydants, le déficit en G6PD doit être systématiquement signalé à tout nouvel intervenant médical.

Certaines infections particulières ont été associées à la survenue d'une hémolyse aiguë. De nombreux cas d'hépatite virale aiguë sévère en particulier d'hépatite A ont été rapportés chez des sujets méditerranéens et asiatiques déficitaires en G6PD. Dans ce contexte, il est rappelé qu'en France la vaccination contre l'hépatite A est recommandée chez les adultes et enfants de plus d'un an susceptibles de séjourner dans un pays de haute endémicité. Même

si le déficit en G6PD confère un certain niveau de résistance à l'infection au paludisme à l'échelle des populations, la prévention du paludisme reste formellement indiquée à l'échelle individuelle.

Il n'a pas été décrit pour les patients déficitaires de classe 2-3 d'impact négatif du déficit sur l'espérance de vie ni de conséquences sur leur activité physique.

Une majoration du risque de lithiase biliaire a été rapportée chez les sujets déficitaires Med(B-) ne justifiant cependant pas de dépistage échographique systématique.

Le déficit en G6PD n'est pas dépisté de manière systématique en France, ni chez les nouveau-nés, ni chez les donneurs de sang, ni chez les militaires.

Chez les donneurs de sang en France, si le déficit en G6PD est connu, il constitue une contre-indication au don de sang.

Le suivi des patients déficitaires de classe 1 avec anémie chronique est similaire à celui de tout patient atteint d'anémie hémolytique chronique. Il comporte sur le plan clinique la surveillance de la croissance staturo-pondérale et du développement pubertaire chez l'enfant ainsi que de l'importance de la splénomégalie. Sur le plan biologique le taux d'Hb, des réticulocytes, de la bilirubine, des LDH sont suivis. La surveillance biologique d'une possible surcharge en fer associe ferritine sérique et coefficient de saturation de la transferrine. La surveillance annuelle de la sérologie du parvovirus B19 si le patient n'est pas immunisé et le contrôle du taux vaccinal d'AC-anti-HbS sont proposés. Le suivi radiologique comporte le dépistage des lithiases biliaires dès la petite enfance par l'échographie abdominale en règle tous les 1 à 2 ans et celui d'une éventuelle surcharge en fer (IRM hépatique et cardiaque). L'échographie cardiaque avec dépistage de l'HTAP est préconisée dans le cadre de l'anémie hémolytique chronique, tout particulièrement chez les patients splénectomisés. La transition des soins pédiatriques vers la prise en charge en médecine adulte sera planifiée et organisée.

4.4 Hospitalisations et admissions en urgence

Le patient et son entourage seront informés des principaux signes cliniques survenant lors d'un accident hémolytique (urines couleur porto, pâleur, asthénie, essoufflement) lors de l'annonce du diagnostic puis à nouveau par le médecin traitant au cours du suivi. La survenue de ces signes nécessite une consultation médicale en urgence. Un épisode d'hémolyse aiguë peut mettre en jeu le pronostic vital du patient de par la sévérité et la rapidité d'installation de l'anémie.

Le déficit en G6PD sera signalé à chaque admission en urgence quel qu'en soit le motif par le patient et par le médecin adressant son patient. La carte de soins sera présentée. Egalement lors de toute consultation d'anesthésie en particulier pour une chirurgie à risque d'infection ou d'hypoxie, le déficit en G6PD doit être signalé.

5 ANNEXES

5.1 Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Isabelle Thuret, CRMR des thalassémies, hôpital de la Timone, Marseille

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs :

Dr Isabelle Thuret, CRMR des thalassémies, Hôpital de la Timone, Marseille

Dr Anne Cortey, CNRHP, hôpital A. Trousseau, Paris

Dr Serge Pissard, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Aurélié Zarka, Association Vigifavisme

Pr Michel Biour, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire, relecteurs du PNDS :

Pr Frédéric Galactéros, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Dr Valentine Brousse, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Dr Jean Donadieu, Hôpital A. Trousseau, Paris

Dr Alia Djeraba, ANSM, Saint-Denis

Dr Ketty Lee, CHU de Pointe-à-Pître, Guadeloupe

Dr Kamran Moradkhani, CHU de Nantes

Dr Maryse Etienne-Julan, CHU de Pointe-à-Pître, Guadeloupe

Dr Patricia Garcia Méric, CHU La Conception, Marseille

Dr Laurence Bensucem Talin, Marseille

Julia de Wellenstein, Association Vigifavisme

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont consultables sur demande auprès du coordonnateur du PNDS.

5.2 Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients

Les trois centres de référence et les centres de compétence de la pathologie constitutionnelle du GR prennent en charge les personnes atteintes du déficit en G6PD :

Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, coordonnateur Pr Frédéric GALACTEROS AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Service de médecine interne Unité des Maladies Génétiques du Globule Rouge, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 CRETEIL Cedex Tel : 33 (0)1 49 81 24 43

Centre de référence de la drépanocytose, coordonnateur Dr Maryse ETIENNE-JULAN, CHU de Pointe à Pitre/Abymes, Hôpital Ricou Unité transversale / Centre de la drépanocytose BP465 97110 POINTE A PITRE Tel : 33 (0)5 96 57 12 26

Centre de référence des thalassémies, coordonnateur Dr Isabelle THURET, AP-HM, Hôpital des enfants de la Timone, Service d'hématologie pédiatrique 264, rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE Cedex 5 Tel : 33 (0)4 91 38 67 76

La liste de l'ensemble des centres constitutifs des centres de référence et de compétences est disponible sur le site de la filière MCGRE: <http://filiere-mcgre.fr/>

Association de patients :

Association française des personnes atteintes de déficit en G6PD :

Vigifavisme

Tel : 06 52 73 12 67

www.vigifavisme.com

vigifavisme@hotmail.com

5.3 Médicaments et aliments formellement contre-indiqués

Ne sont cités ici que les médicaments contre-indiqués, la liste complète comprenant notamment les médicaments déconseillés, émise en 2008 et révisée en 2014 par l'ANSM (agence nationale de la santé et du médicament) est disponible à l'adresse suivante : <http://ansm.sante.fr/g6pd>

Médicaments contre-indiqués :

Acide nalidixique

Bleu de méthylène (voie injectable ou usage chirurgical)

Dapsone

Métamizole sodique (voir Noramidopyrine)

Nitrofurantoïne

Noramidopyrine (Métamizole sodique)

Primaquine

Rasburicase

Sulfadiazine (voie orale)

Sulfafurazole

Sulfaguanidine

Sulfamethoxazole (triméthoprim+sulfamethoxazole)

Sulfasalazine

Triméthoprim (triméthoprim+sulfamethoxazole)

Aliments et boissons contre-indiqués :

Fèves (*vicia faba*) quel que soit leur mode de préparation (crues ou cuites)

Quinine (contenues dans certaines boissons toniques)

Vitamine C ou ascorbate à dose importante (plus de 1 gramme/j)

5.4 Projet d'Accueil Individualisé (PAI) en cas de déficit en G6PD

1. A quoi sert le P.A.I. ?

Le Projet d'Accueil Individualisé est une convention écrite associant l'enfant, sa famille, l'équipe éducative ou d'accueil, les personnels de santé rattachés à la structure et toute personne ressource. Le PAI n'est pas obligatoire. Il est établi à la demande des parents. Sa mise en place doit faciliter l'accueil en collectivité de tout enfant atteint d'un problème de santé évoluant sur une longue période. Il permet de prendre les précautions pour éviter la survenue d'un accident d'hémolyse aiguë et que les procédures d'urgence soient adaptées au déficit en G6PD en particulier lors des séjours/voyages scolaires. Une circulaire de l'Education Nationale aborde de façon officielle les points du PAI, notamment les aménagements dans la vie quotidienne, la restauration collective, les soins d'urgence ou les aménagements pédagogiques dans le cadre scolaire. (N° 2003-135 du 8-9-2003).

2. Recommandations en cas de déficit en G6PD

Ces recommandations, énoncées de façon générale, concernent uniquement le déficit en G6PD sans tenir compte des autres pathologies.

L'enfant atteint de déficit en G6PD est en bonne santé. Il n'exprime pas la maladie sauf si exceptionnellement il est confronté à la prise d'un médicament ou produit contre-indiqué et/ou la consommation de fèves. La surveillance des symptômes n'est donc pas quotidienne.

L'alimentation

Pour rappel, les enfants doivent suivre les recommandations de l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité de l'alimentation, de l'environnement et du travail) émises à la demande de Vigifavisme et de la Direction Générale de la Santé et publiées en novembre 2006 sur le site <https://www.anses.fr/fr/content/favisme> :

* ne jamais consommer de fèves (*vicia faba*), quel que soit leur mode de préparation ou de consommation

* ne pas boire de boissons contenant de la quinine

L'activité physique :

Il n'y a aucune restriction sur l'activité physique.

Les sorties

Les sorties sont autorisées.

Les séjours hors site (classe de nature, séjours découverte, etc.)

Les séjours et voyages sont autorisés

Les protocoles d'intervention en cas d'urgence :

La « carte de soins et d'urgence déficit en G6PD ou favisme » établie au nom du sujet déficitaire par son médecin semble le document le mieux adapté en particulier lors des séjours hors site : elle est détaillée et sert d'interface en cas d'intervention médicale ou d'administration d'un traitement.

Pour rappel, les manifestations (exceptionnelles) du déficit sont: pâleur des lèvres, de la peau, urines très foncées (couleur porto), fatigue inhabituelle, yeux et peau jaune, douleurs abdominales intenses.

3. Pour les exceptionnels patients atteints de déficit en G6PD de classe 1 avec anémie chronique

Un PAI détaillé doit être établi par un médecin spécialiste hospitalier.

5.5 Liens utiles

- Lien internet pour les commandes de cartes de soins et d'urgence : [DEFICIT en G6PD](#) (Cliquer directement sur lien ci-dessus ou reporter dans votre navigateur

Internet <http://goo.gl/forms/ti0qpvSLZC> ATTENTION, ces cartes ne peuvent être commandées que par des médecins.

- Lien internet pour accéder à la liste recensant les médicaments susceptibles de provoquer une hémolyse chez les patients atteints de déficit en G6PD

<http://ansm.sante.fr/g6pd>

- Lien internet vers la fiche alimentation, (liste des aliments contre-indiqués)

<https://www.anses.fr/fr/content/favisme>

5.6 Références bibliographiques

- Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. Bull World Health Organ. 1989; 67(6):601-11.
- Beutler E. G6PD deficiency. Blood 1994; 84(11):3613-36.
- Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet 2008; 371(9606):64-74.
- Luzzatto L, Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. Br J Haematol. 2014; 164(4):469-80.
- Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. Am Fam Physician 2005; 72: 1277-82.
- 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: 246-49
- Algur N., Avraham I., Hammerman C, and Kaplan M. Quantitative Neonatal Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Screening: Distribution, Reference Values, and Classification by Phenotype. J of Pediatrics 2012; 161, 197.
- Cocco P, Todde P, Fornera S, et al. Mortality in a cohort of men expressing the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Blood 1998; 91: 706-09.
- Meloni T, Forteleoni G, Meloni GF. Marked decline of favism after neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening and health education: the northern Sardinian experience. Acta Haematol 1992; 87: 29-31.
- Pamba A, Richardson N.D, Carter N, Duparc S, Premji,Z, Tiono,A.B & Luzzatto L. Clinical spectrum and severity of hemolytic anemia in glucose 6-phosphate dehydrogenase-deficient

children receiving dapson. Blood 2012, 120, 4123-4133.

- Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, Hoyer J and Stevenson. Hyperbilirubinemia Among African American, Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Neonates. Pediatrics 2004: e213.

- Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, Stevenson DK, Beutler E. Acute hemolysis and severe neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient heterozygotes. J Pediatr 2001; 139: 137-40.

- Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. CMAJ 2006; 175: 587-90.

- Kaplan M, Vreman HJ, Hammerman C, Leiter C, Abramov A, Stevenson DK. Contribution of haemolysis to jaundice in Sephardic Jewish glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient neonates. Br J Haematol 1996; 93: 822-27.

- Fiorelli G, Martinez di Montemuros F, Cappellini MD. Chronic non-spherocytic haemolytic disorders associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 2000; 13: 39-55.

- Minucci A. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: review of the "old" and update of the new mutations. Blood Cells, Molecules, and Diseases 2012 ; 48 :154-165.

- Orphanesthesia : Anaesthesia recommendations for patients suffering from G6PD deficiency, March 2015 www.orphananesthesia.eu