Un déficit enzymatique avec différentes conséquences

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Sarah Hofmann[a,b], Andreas Buser[c], Anne Taegtmeyer[a]

[a] Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital Basel
[b] Klinik für Innere Medizin, Universitätsspital Basel
[c] Blutspendezentrum beider Basel & Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Basel

Il est de plus en plus fréquent de rencontrer au cabinet ou à l'hôpital des patients qui présentent un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase et pour lesquels il est important de savoir quels médicaments sont potentiellement dangereux. Cet article de revue décrit le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, son diagnostic et les médicaments qui sont à éviter.

Introduction

Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est le déficit enzymatique congénital le plus fréquent à l'échelle mondiale. Env. 400 millions de personnes en sont atteintes, avec des manifestations cliniques variables. En raison de la mondialisation, du comportement migratoire et des habitudes de voyage, il est aussi de plus en plus fréquent d'observer des cas de déficit en G6PD en Suisse.

Histoire et épidémiologie

C'est en 1926 que Cordes a décrit pour la première fois une anémie hémolytique induite par la primaquine, le seul médicament antipaludique disponible à l'époque [1]. Il aura fallu 20 ans de plus pour que, au cours de la Seconde Guerre mondiale, de la guerre de Corée et de la guerre d'Indochine, des cas d'hémolyse sous primaquine soient régulièrement rapportés alors que la primaquine était massivement utilisée chez les militaires. Cette affection était alors qualifiée de *«primaquin-sensitive syndrome»* [2]. Ce n'est qu'au milieu des années 1950 que le déficit enzymatique et le mécanisme pathogénique ont été découverts par Carson et son équipe [3]. Depuis lors, env. 400 variants de l'enzyme G6PD et plus de 180 mutations du gène ont été identifiés. La classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) repose sur l'activité enzymatique. La classe I de l'OMS correspond à un déficit enzymatique sévère (<10% de l'activité enzymatique normale) se manifestant par une anémie hémolytique chronique. La classe II correspond également à un déficit enzymatique sévère, mais qui se manifeste sur le plan clinique par une anémie hémolytique intermittente. La classe III correspond quant à elle à un déficit enzymatique modéré (10–60% de l'activité enzymatique normale), avec une anémie hémolytique survenant le plus souvent dans le cadre d'une infection ou d'une exposition médicamenteuse. Les classes IV et V ne sont pas pertinentes sur le plan clinique et sont associées à une activité enzymatique quasi normale ou augmentée.

Le déficit enzymatique est transmis sur un mode héréditaire récessif lié au chromosome X. En Afrique subsaharienne, le variant *G6PD A* est le plus fréquent. En Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, 10–15% de la

Sarah Hofmann

population en sont atteints; une prévalence similaire est retrouvée chez les Afro-Américains. Les sujets caucasiens présentent principalement le variant G6PD *méditerranéen,* avec une fréquence accrue dans les régions côtières de Sardaigne et de Grèce (20–35%), ainsi qu'au Moyen-Orient (juifs kurdes 60–70%). En Asie du Sud-Est également, la fréquence est variable (fig. 1) [4]. En raison de la prévalence élevée dans les régions où le paludisme est (ou a été) endémique, il est supposé que le déficit en G6PD confère un avantage sélectif vis-à-vis de l'infection à *Plasmodium falciparum*. Différents auteurs sont parvenus à démontrer ce lien [5–7]. Le mécanisme responsable de l'inhibition de la croissance du parasite ou de la phagocytose accrue des érythrocytes infectés en cas de déficit en G6PD reste toujours inconnu.

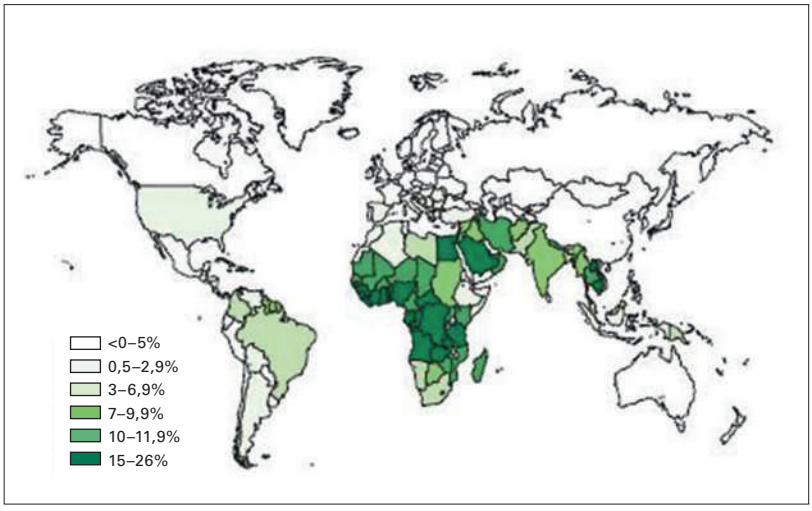

Figure 1: Répartition du déficit en G6PD. La prévalence en Suisse est <0,5%. Source: [21]. Reproduction avec l'aimable autorisation d'Elsevier.

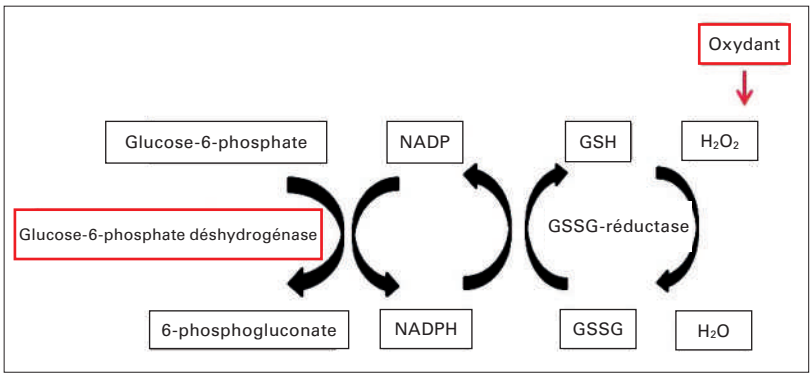

Figure 2: Voie des pentoses phosphates. Elimination des oxydants (H_2O_2 en H_2O) dans les érythrocytes.
NADP = nicotinamide adénine dinucléotide phosphate, NADPH = nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit, GSH = glutathion réduit, GSSG = glutathion oxydé.

Mécanisme pathogénique

La G6PD protège les cellules contre les dommages oxydatifs via la voie des pentoses phosphates (fig. 2). Etant donné que les érythrocytes ne connaissent pas d'autre voie que la voie des pentoses phosphates pour s'approvisionner en nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit (NADPH), un déficit en G6PD est associé à des dommages des constituants cellulaires provoqués par les oxydants et il se produit une hémolyse. La G6PD catalyse la première étape, elle oxyde le glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconate et elle réduit le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP) en NADPH. Le NADPH réduit le disulfure de glutathion (GSSG) en glutathion (GSH). Le glutathion réduit est le principal antioxydant et il est capable de réduire le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) généré par les oxydants en eau (H_2O), le rendant ainsi inoffensif.
En cas de déficit en G6PD, il se produit une accumulation d'oxydants et une détérioration des érythrocytes. Différents facteurs influencent le degré de sévérité de l'hémolyse:

1. *Age des érythrocytes:* L'enzyme G6PD fonctionnant normalement a une demi-vie de 62 jours. Les jeunes érythrocytes présentent une activité encore quasi normale de la G6PD. Les patients porteurs d'un variant *G6PD A* ont normalement une hémolyse légère (classe III de l'OMS) qui se limite aux érythrocytes plus âgés car, chez ces patients, la demi-vie de la G6PD est réduite à 13 jours. Le variant G6PD méditerranéen est plus instable, avec une demi-vie de la G6PD s'élevant à quelques heures et ainsi une hémolyse plus prononcée (classe II de l'OMS) [8].
2. *Dose médicamenteuse:* Lorsqu'un médicament est le déclencheur du stress oxydatif, la dose de ce médicament est coresponsable de la sévérité de l'hémolyse. Par ex., la prise de 45 mg de primaquine peut être à l'origine d'une hémolyse sévère, alors qu'une dose de 15 mg peut donner lieu à une hémolyse qui n'est guère pertinente sur le plan clinique [9].
3. *Génétique:* Il existe 187 mutations connues du gène de la G6PD et au moins 35 des allèles mutés sont polymorphes. Le mode de transmission héréditaire récessif lié au chromosome X entraîne lui aussi une variabilité du degré de sévérité, selon qu'un déficit enzymatique homozygote ou hétérozygote est présent chez la femme ou chez l'homme [10].

Manifestations cliniques

Différents facteurs déclenchants peuvent être à l'origine d'un stress oxydatif: infections, substances chimiques, médicaments et aliments (par ex. fèves). En règle géné-

rale, une hémolyse se produit après 5–72 heures, s'accompagnant d'un ictère, d'une fatigue, d'une pâleur et d'une hématurie. En outre, des douleurs abdominales, des maux de dos et/ou des céphalées peuvent également survenir, de même que des nausées et de la fièvre. Ces symptômes peuvent être d'intensité variable, allant d'épisodes hémolytiques légers à des crises hémolytiques nécessitant des transfusions. Une amélioration clinique spontanée devrait se produire en l'espace de 5–10 jours. Toutefois, en fonction du variant enzymatique, une anémie hémolytique chronique peut être présente. Une hémoglobinopathie concomitante, par ex. une thalassémie ou une drépanocytose, peut également influencer l'évolution clinique.

Dans de rares cas, un ictère peut déjà s'observer quelques jours après la naissance. Le tableau clinique se distingue de l'incompatibilité rhésus typique: en cas de déficit en G6PD, l'ictère est rarement visible dès la naissance, mais il se manifeste typiquement entre le 2e et le 3e jour. Par ailleurs, par rapport à la sévérité de l'anémie, l'ictère est nettement plus prononcé en cas de déficit en G6PD qu'en cas d'incompatibilité rhésus [11]. Des données provenant des Etats-Unis ont montré que 21% de tous les cas d'ictère nucléaire étaient associés à un déficit en G6PD [12]. Ce constat soulève la question de savoir si un test de détection du déficit en G6PD devrait être intégré au programme de dépistage néonatal. En Suisse, ce test ne fait pas partie du programme de dépistage néonatal, sauf en présence d'un ictère.

Diagnostic

Le déficit en G6PD est en premier lieu un diagnostic clinique (fig. 3). Une anamnèse précise permet de déterminer si un stress oxydatif s'est produit avant la manifestation de l'hémolyse ou si une autre cause d'anémie hémolytique est probable (par ex. valve aortique mécanique, séjour dans une zone tropicale). Un hémogramme différentiel et un dosage de la bilirubine (directe et indirecte), de la lactate déshydrogénase (élevée) et de l'haptoglobine (basse) fournissent des indices et peuvent confirmer les soupçons. Un test de Coombs direct négatif est utile pour exclure une anémie hémolytique immunitaire. Un déficit en G6PD peut d'une part être confirmé par un frottis sanguin révélant une constellation typique (corps de Heinz, hématies mordues [«bite cells»]) et d'autre part, l'activité de la G6PD peut être mesurée par analyses biochimiques. Une activité normale au moment de l'hémolyse n'exclut toutefois pas un déficit en G6PD, car le recrutement de jeunes érythrocytes à activité enzymatique peut se traduire par une activité enzymatique faussement normale. Dans cette situation, il est recommandé de répéter la mesure après 3 mois car, à ce moment-là, il y a un équilibre entre les érythrocytes jeunes et âgés.

Traitement et prévention

En cas de survenue d'une anémie hémolytique liée à un déficit en G6PD, il convient bien sûr d'arrêter le médicament déclencheur, si cela est possible. En fonction

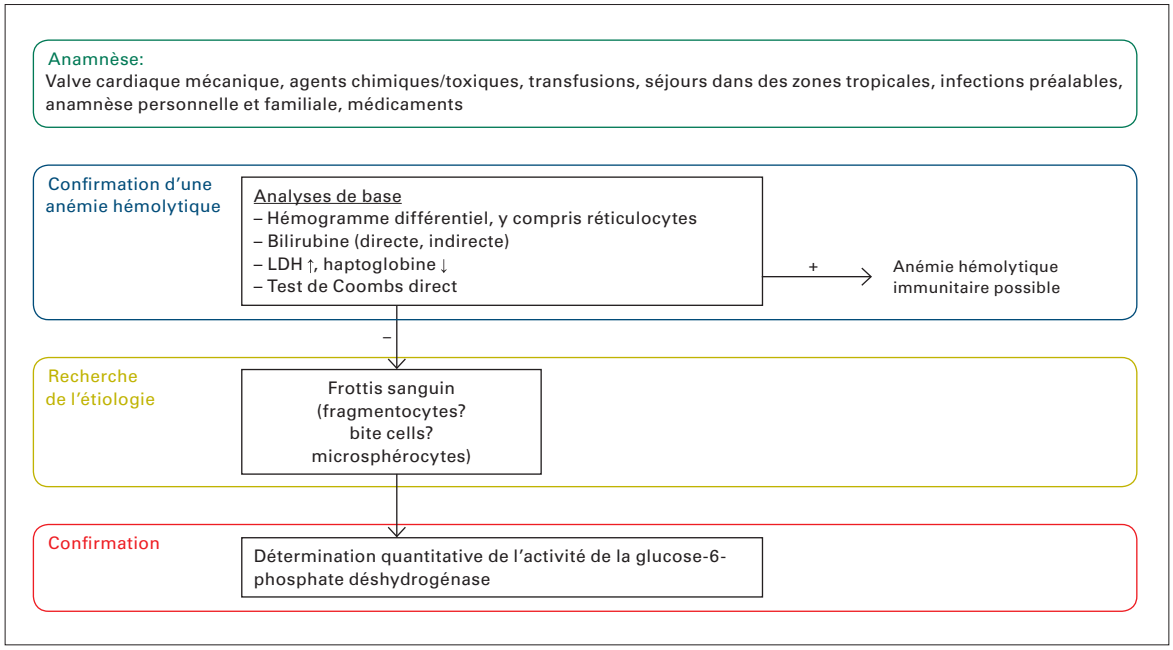

Figure 3: Proposition d'algorithme diagnostique en cas de suspicion d'hémolyse liée à un déficit en G6PD.

Tableau 1: Médicaments qui devraient être évités chez les patients ayant un déficit en G6PD (d'après Youngster et Luzzatto) [10, 13].

Catégorie	Hémolyse prévisible *(«unsafe»)*	Hémolyse possible
Antipaludiques	Primaquine Dapsone	Chloroquine (Nivaquine®) Quinine (Limptar®)
Antalgiques	Phénazopyridine	Acide acétylsalicylique (Aspirin®) Paracétamol (Dafalgan®, Panadol®)
Antibiotiques	Nitrofurantoïne (Uvamin®)	Sulfasalazine (Salazopyrin®) Sulfadiazine (Flammazine®, Ialugen plus®) Cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole, Bactrim®, Nopil®)* Quinolones (ciprofloxacine, norfloxcacine, lévofloxacine)*
Autres	Rasburicase (Fastutrec®) Bleu de méthylène Bleu de toluidine	Isoniazide Acide ascorbique (vitamine C) Glibenclamide (Daonil®) Vitamine K (Konakion®) Dinitrate d'isosorbide (Isoket®) Succimer (Succicaptal®)
Substances chimiques/ aliments	Colorants d'aniline (colorants dérivés du goudron de houille) Naphtalène (boules de naphtaline) Henné Fèves	

* Médicaments considérés comme «unsafe» d'après Luzzatto [10].

Correspondance:
Sarah Hofmann
Klinik für Innere Medizin
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
sarah.hofmann[at]usb.ch

du degré de sévérité, une transfusion sanguine est dans de rares cas nécessaire. Les patients se rétablissent en l'espace de 5–10 jours et l'hémogramme se normalise avec le temps. Il n'existe pas de traitement spécifique.

Il est avant tout essentiel d'expliquer l'affection au patient et d'éviter les facteurs déclenchants à l'avenir. Jusqu'à présent, il n'existe pas de consensus quant aux médicaments déclencheurs et compte tenu du polymorphisme génétique, il n'est guère possible de déterminer précisément quel patient réagira à quel médicament et à quel point. Aucun lien entre la structure chimique du médicament et le mécanisme pathogénique n'a pour l'heure été trouvé et il est donc également impossible de se prononcer sur la base de ces connaissances. En 2010, Youngster [13] a publié une *evidence-based review*, dans laquelle il a réalisé une vaste recherche littéraire et l'a analysée. Ce faisant, il est apparu que les données relatives à de nombreux médicaments que l'on soupçonnait de pouvoir déclencher une hémolyse chez les patients ayant un déficit en G6PD étaient très maigres. Par ex., une hémolyse sous paracétamol a certes été documentée dans quelques études de cas, mais la plupart du temps, le médicament avait été clairement surdosé ou les patients avaient une fièvre élevée, ce qui ne permettait pas de déterminer avec certitude quel était le facteur déclenchant [14–18]. Deux études réalisées chez des enfants ayant un déficit en G6PD n'ont pas été en mesure de mettre en évidence une hémolyse après l'administration de paracétamol [19, 20]. Au vu de l'utilisation très fréquente et largement répandue du paracétamol et de ces études de cas peu nombreuses, on peut partir du principe que ce médicament, s'il est administré à des doses normales, peut sans problème être utilisé chez les patients ayant un déficit en G6PD. En se basant sur les travaux de Luzzatto et Youngster [10, 13], le tableau 1 présente les médicaments qui ont provoqué de façon répétée des hémolyses chez les patients ayant un déficit en G6PD et sont dès lors qualifiés de *«unsafe»*. Parmi ces médicaments, seuls la nitrofurantoïne (Uvamin®, Furadantin®) et la rasburicase (Fasturtec®) ainsi que le bleu de méthylène et le bleu de toluidine sont disponibles en Suisse.

Une détermination de l'activité de la G6PD avant l'initiation d'un traitement par dapsone ou primaquine est uniquement nécessaire en cas d'anamnèse personnelle et familiale concordante ou de suspicion clinique. Pour le bleu de méthylène et la rasburicase, qui sont administrés dans des situations d'urgence, il n'y a souvent pas suffisamment de temps pour réaliser cette analyse au préalable.

Par ailleurs, l'association *«Associazione Italiana Favismo – Deficit di G6PD» (G6PD Deficiency favism association)* tient un site Internet (http://g6pd.org) qui contient des listes des médicaments «sûrs» et «risqués» ainsi que des informations destinées aux patients, à leurs proches et aux professionnels de la santé.

L'essentiel pour la pratique

- En raison de l'augmentation des flux migratoires, il faut s'attendre à ce que davantage de personnes ayant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) se fassent soigner en Suisse.
- Les patients ayant un déficit en G6PD peuvent se présenter avec une crise hémolytique, raison pour laquelle il est essentiel de connaître le diagnostic et le traitement dans cette situation d'urgence.
- Pour la prise en charge de ces patients au cabinet médical, il est nécessaire de connaître les médicaments à éviter.

Disclosure statement
Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Photo de couverture
Wikimedia Commons.

Références
La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Literatur / Références

1. Cordes W. Experiences with plasmochin in malaria. Med Depart 15th Annual Report. Boston United Fruit Co; 1926:66-71
2. Dern RJ, Beutler E, Alving AS. The hemolytic effect of primaquine. V. Primaquine sensitivity as a manifestation of a multiple drug sensitivity. J Lab Clin Med. 1955 Jan;45(1):30-9.
3. Alving AS, Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. Science. 1956 Sep 14;124(3220):484-5
4. Nkhoma ET1, 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 May-Jun;42(3):267-78.
5. Ruwende C, Khoo SC, Snow RW, Yates SN, Kwiatkowski D, Gupta S, Warn P, Allsopp CE, Gilbert SC, Peschu N, et al. Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. Nature. 1995 Jul 20;376(6537):246-9.
6. Luzzatto L, Usanga FA, Reddy S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient red cells: resistance to infection by malarial parasites. Science. 1969 May 16;164(3881):839-42.
7. Cappadoro M, Giribaldi G, O'Brien E, Turrini F, Mannu F, Ulliers D, Simula G, Luzzatto L, Arese P. Early phagocytosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient erythrocytes parasitized by Plasmodium falciparum may explain malaria protection in G6PD deficiency. Blood. 1998 Oct 1;92(7):2527-34
8. Piomelli S, Corash LM, Davenport DD, Miraglia J, Amorosi EL. In vivo lability of glucose-6-phosphate dehydrogenase in GdA- and GdMediterranean deficiency. J Clin Invest. 1968 Apr;47(4):940-8.
9. Kellermeyer RW, Tarlov AR, Brewer GJ, Carson PE, Alving AS. Hemolytic effect of therapeutic drugs. Clinical considerations of the primaquine-type hemolysis. JAMA. 1962 May 5;180:388-94.
10. Luzzatto L, Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. Br J Haematol. 2014 Feb;164(4):469-80.
11. Kaplan M, Hammerman C, Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. Semin Perinatol. 2004;28(5):356.
12. L Johnson, V K Bhutani, K Karp, E M Sivieri and S M Shapiro Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004) Journal of Perinatology (2009) 29, S25–S45).
13. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J, Beig S, Berkovitch M. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. Drug Saf. 2010 Sep 1;33(9):713-26.
14. Sklar GE, Hemolysis as a potential complication of acetaminophen overdose in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency , Pharmacotherapy. 2002 May;22(5):656-8.
15. Wright RO, Perry HE, Woolf AD, Shannon MW. Hemolysis after acetaminophen overdose in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. J Toxicol Clin Toxicol. 1996;34(6):731-4.
16. Phillpotts S, Tash E, Sen S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an unusual cause of acute jaundice after paracetamol overdose. Eur J Haematol. 2014 Mar 29
17. Oliver M, Coton T, Badens C, Dehan C, Lena-Russo D, Moalic JL. Homozygous G6PD deficiency and propacetamol induced hemolysis. Haematologica. 2001 Sep;86(9):987-8
18. Ruha AM, Seldem B. Hemolytic anemia after acetaminophen overdose in patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Am J Med. 2001 Feb 15;110(3):240-1.
19. Cottafava F, Nieri S, Franzone G, Sanguinetti M, Bertolazzi L, Ravera G. [Double-blind controlled comparison of placebo and paracetamol in patients with G-6-PD deficiency]. Pediatr Med Chir. 1990 Nov-Dec;12(6):631-7. Italian.
20. Najafi N, Van de Velde A, Poelaert J. Potential risks of hemolysis after short-term administration of analgesics in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. J Pediatr. 2011 Dec;159(6):1023-8.
21. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet. 2008 Jan 5;371(9606):64-74. Review.