

**CRMR des Thalassémies
Hôpital de la Timone, Marseille**

**Filière de santé maladies rares
MCGRE**

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
DEFICIT EN G6PD ou FAVISME**

Argumentaire

Juin 2017

Cet argumentaire a été élaboré par le CRMR des Thalassémies

Il a servi de base à l'élaboration du PNDS DEFICIT EN G6PD ou FAVISME.

Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière MCGRE :

filieres-mcgre.fr

Sommaire

Liste des abréviations	- 2 -
Préambule	3
Argumentaire	4
1 Argumentaire des "Points Clés ».....	4
1.1. Quand faire une étude moléculaire.....	4
1.2 EMLA® et déficit en G6PD.....	7
1.3 G6PD et administration de Vitamine K1.....	8
1.4 Farine de fève.....	11
1.5 Suivi des déficits de classes 2 et 3.....	12
2 Argumentaire et références des" Rubriques du PNDS"	17
2.1 Ictère néonatal et déficit en G6PD.....	17
2.2 Déficit de classe 1.....	20
2.3 Hémolyse par exposition aux agents oxydants hors exposition médicamenteuse.....	28
Annexe 1 : Recherche documentaire et sélection des articles.....	32
Annexe 2 : Liste des participants.....	34
Références bibliographiques.....	35

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
PND	Protocole National de Diagnostic et de Soins
ALD	Affection de Longue Durée
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CNRHP	Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale
CRMR	Centres de Référence Maladies Rares
GSH	forme réduite du glutathion
GR	Globule rouge
G6PD	Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HAD	Hospitalisation à domicile
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineuse
LDH	Lactate déshydrogénase
MCGRE	Maladies Constitutionnelles rares du Globule Rouge et de l'Erythropoïèse
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PND	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
TF	Transfusion
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Préambule

Le PNDS sur le DEFICIT EN G6PD ou FAVISME a été élaboré 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 : www.has-sante.fr).

Le présent argumentaire comporte les données bibliographiques analysées pour

1) la rédaction des points clés du PNDS :

- Quand faire une étude moléculaire (S. Pissard)
- EMLA et déficit en G6PD (M. Biour)
- Vitamine K1 et déficit en G6PD (A. Cortey)
- Farine de fève (A. Zarca)
- Suivi des déficits de classes 2 et 3 (I. Thuret)

2) la rédaction de certaines rubriques du PNDS :

- Ictère néonatal et déficit en G6PD (A. Cortey)
- Déficits de classe 1 (I. Thuret)
- Hémolyse par exposition aux agents oxydants hors exposition médicamenteuse (I. Thuret)

Concernant les cas d'hémolyse après exposition médicamenteuse, le PNDS renvoie à la mise à jour publiée par l'ANSM en 2014 « médicaments et déficit en G6PD » qui recense les médicaments susceptibles de provoquer une hémolyse chez les patients atteints de déficit en G6PD (<http://ansm.sante.fr/g6pd>). Cette liste a été établie à partir des données de la littérature et de pharmacovigilance.

Il n'existe pas sur les sites des organismes officiels publiques et institutions de santé nationaux, européens américains ou mondiaux, en langue française ou anglaise, de recommandations détaillées ciblées spécifiquement sur la prise en charge des sujets déficitaires en G6PD. Il n'existe pas d'études randomisées évaluant les mesures thérapeutiques dans le domaine en dehors du contexte plus général de la prise en charge du paludisme.

Cet argumentaire explicite au regard des données de la littérature les avis d'experts ayant conduit aux recommandations du PNDS.

Argumentaire

1 Argumentaire des « Points clés »

1-1 Point clé : quand faire une étude moléculaire ?

Le diagnostic moléculaire des déficits en G6PD est rarement effectué en première intention car le dosage permet le diagnostic le plus souvent. Il se justifie s'il apporte un avantage pour le diagnostic, la prise en charge du patient ou s'il permet de prendre des décisions en termes de conseil génétique.

L'étude moléculaire est indiquée dans tous les déficits de classe 1 car elle

- 1) confirme le diagnostic de ces cas très rares, leur expression (anémie hémolytique chronique) différant des formes courantes de déficit (1, 2). Les variants de type 1 font le plus souvent l'objet de publications et sont répertoriés (cf argumentaire déficits en G6PD de classe 1 où l'ensemble de la littérature produite jusqu'en 2016 a été revue).
- 2) permet un éventuel recours au diagnostic anténatal, discuté si l'expression de la maladie est particulièrement sévère avec anémie sévère et transfusion dépendance (3, 4). La mise en évidence formelle du trait est requise chez la mère car son enfant peut être porteur d'une mutation de novo.
- 3) permet de faire une enquête familiale car les femmes porteuses d'un variant de classe 1 ont en règle générale un dosage de l'activité enzymatique normal. Les patients présentant un déficit de classe 1 très majoritairement de sexe masculin avec comme particularité d'avoir des mères « conductrices » possédant un dosage normal dans l'immense majorité des cas 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 (5).

Pour les variants de classe 2 et 3, le dosage de l'activité enzymatique est le plus souvent suffisant pour mettre en évidence le déficit. L'étude moléculaire peut être indiquée :

- 1) Dans les cas où le dosage ne peut être fait de manière satisfaisante : transfusions depuis moins de 3 mois, post hémolyse, problème pré-analytique.
- 2) Rarement pour différencier les classes 2 et 3. La différenciation entre classe « 2 » où le déficit est généralement plus sévère (« favisme ») et classe « 3 » est en pratique assez peu opérante car il a été montré que le variant A- (classe 3) pouvait induire des déficits sévères avec activité < à 10 % de la valeur normale (6) et il existe un continuum des valeurs des dosages qui rend difficile le diagnostic formel de classe. Si la grande majorité des cas de favisme surviennent chez des sujets porteurs d'un déficit sévère de classe 2, des accidents sévères associés au variant G6PD A- sont décrits (7-9) et rendent cette différenciation peu pertinente pour la prise en charge car les conseils préventifs sont identiques dans les 2 formes: certains auteurs suggèrent même de supprimer cette notion de distinction de sévérité entre les classe 2 et classe 3 (10). Dans l'étude précitée (10), l'évolution des taux d'hémoglobine ont été analysés chez les sujets déficitaires en G6PD A- dans le cadre de 2 essais cliniques de traitement du paludisme randomisant 2 traitements dont 1 comportant la dapsons, médicament induisant des hémolyses chez les sujets déficitaires en G6PD (études NCT00344006 and NCT00371735). 95 enfants masculins déficitaires hemizygotes, 24 féminins homozygotes et 200 hétérozygotes ont été traités par

dapsone. Pour les 2 1ers groupes la baisse maximale moyenne d'Hb est de -2.64 g/dL (10% sont transfusés), baisse significativement plus importante que dans le groupe non déficitaire. A noter que les enfants sont déjà anémiques à l'inclusion avec un taux d'Hb moyen à 10g/dL. Sous dapsone, la baisse est moindre mais significativement plus importante chez les filles hétérozygotes que chez les enfants sans mutations. D'une manière générale la survenue d'un accident hémolytique ou d'un ictère néonatal est influencée par d'autres facteurs, environnementaux et génétiques, que la seule valeur de l'activité résiduelle G6PD (11-13).

- 3) pour préciser le nombre d'allèle déficitaire chez la femme. Le gène G6PD fait partie des gènes liés au chromosome X obéissant au phénomène de lyonisation : dans une cellule donnée (et ses cellules filles éventuelles) seul un des deux chromosomes X est actif suite à l'inactivation aléatoire du chromosome X paternel ou maternel. Elle se produit au stade embryonnaire et est conservée dans les lignées cellulaires successives mais peut être réversible, en particulier dans les lignées hématopoïétiques (17). Le plus souvent les sujets féminins hétérozygotes pour le déficit auront 50% de leurs globules rouges déficitaires et 50% normaux. Cependant il peut arriver que cette bipartition ne se fasse pas à parts égales, rapprochant les femmes hétérozygotes, soit du phénotype normal, soit de celui déficitaire. Ceci explique la variabilité du dosage et le continuum des valeurs mesurées chez les femmes hétérozygotes, rendant peu fiable l'appréciation du nombre d'allèle atteint. Pour cette même raison, un pourcentage significatif de femmes hétérozygotes sont méconnues par les tests semi-quantitatifs (14) mais aussi par le test quantitatif de référence, le dosage de l'activité érythrocytaire rapportée aux g d'Hb (12), le diagnostic formel restant la caractérisation moléculaire.
- 4) 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. Egalement le dosage peut être mis en défaut chez ces sujets réticulocytaires atteints d'autres anémies hémolytiques constitutionnelles. Chez le jeune enfant drépanocytaire il a été retrouvé que la cohérence d'un trait G6PD pourrait avoir un impact défavorable sur la maladie drépanocytaire avec un risque accru de vasculopathie cérébrale et une anémie plus sévère (15, 16).

Considérations techniques :

Pour les classes 2 et 3, le diagnostic moléculaire est plutôt à conduire de manière probabiliste dans un premier temps (recherche A- chez les patients originaire d'Afrique « sub-sahariens », B- chez les méditerranéens, Canton /Viangchan chez les asiatiques...) puis dans un second temps si besoin de manière complète (séquençage du gène) compte tenu du grand nombre de variants existants (18, 19).

Un autre point qui est à prendre en considération est le financement du génotypage. En effet, dans la nomenclature actuelle, la prise en charge par l'Assurance Maladie du génotypage n'est faite que pour les maladies génétiques justifiant d'un DPN (à quelques exception près) ce qui n'est le cas que pour les déficits de type 1. Le coût, pour les autres variants, varierait, de BHN 240 (65 €) typage de 2 SNPs (en général parmi A- chez les « sub-sahariens », B- chez les méditerranéens, Canton /Viangchan chez les asiatiques) à BHN > 2000 (> 500 €) : séquençage complet des 12 exons du gène. A l'attention des prescripteurs il est souligné que lors des prescriptions ou circuits extra-hospitaliers le coût du génotypage pourrait être opposé aux patients.

Références

1-Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. Bull World Health Organ. 1989; 67(6):601-11).

- 2-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.
- 3-Vulliamy JT; T Abramova, N Mortier et al. Clinical and hematological consequences of a recurrent G6PD mutations and a single new mutation causing chronic non spherocytic haemolytic anemia, *British Journal of hematology*. 1998. 101: 670-675
- 4-Hamilton JW¹, Jones FG, McMullin MF. Glucose-6-phosphate dehydrogenase Guadalajara--a case of chronic non-spherocytic haemolytic anaemia responding to splenectomy and the role of splenectomy in this disorder. *Hematology*. 2004 Aug;9(4):307-9.
- 5-Stefania Filosa, Nunzia Giacometti, Cai Wangwei, Domenico De Mattia, David Pagnini, Fiorella Alfinito, Francesco Schettini, Lucio Luzzatto, and Giuseppe Martini. Somatic-cell selection is a major determinant of the blood-cell phenotype in heterozygotes for Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase mutations causing severe enzyme deficiency. *Am.J.Hum. Genet.*59:887-895,1996
- 6-Nicole LaRue, Maria Kahn, Marjorie Murray, Brandon T. Leader, Pooja Bansil, Sarah McGray, Michael Kalnoky, Hao Zhang, Huiqiang Huang, Hui Jiang, and Gonzalo J. Domingo. Comparison of Quantitative and Qualitative Tests for Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 91(4), 2014, pp. 854–861
- 7-V Calabrò, A Cascone, P Malaspina, G Battistuzzi (1989) Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in southern Italy: a case of G6PD A(-) associated with favism. *Haematologica* 74: 1. 71-73 Jan/Feb
- 8-Silvana Galiano, Gian Franco Gaetani, Arrigo Barabino, Franco Cottafava, Helen Zeitlin, Margaret Town, Lucio Luzzatto. Favism in the African type of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (A-). *BMJ*. 1990 Jan 27; 300(6719): 236
- 9-Odièvre MH, Danekova N, Mesples B, et al. Unsuspected glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency presenting as symptomatic methemoglobinemia with severe hemolysis after fava bean ingestion in a 6-year-old boy. *Int J Hematol*. 2011; 93(5):664-666
- 10-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 dapsone. *Blood* 2012, 120, 4123–4133.
- 11-Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994; 84(11):3613-36
- 12-Luzzatto L and Seneca E.G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. *British Journal of Haematology*, 2014, 164, 469–480
- 13-Kaplan M et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 94, pp. 12128–12132, October 1997. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia
- 14-G.J. Reclos, C.J. Hatzidakis, K.H. Schulpis. Glucose -6-phosphate dehydrogenase deficiency neonatal screening: preliminary evidence that a high percentage of partially deficient female neonates are missed during routine screening. *J Med Screen* 2000;7(1):46-51
- 15-Françoise Bernaudin, Suzanne Verlhac, Sylvie Chevret, Martine Torres, Lena Coic, Cécile Arnaud, Annie Kamdem, Isabelle Hau, Maria Grazia Neonato and Christophe Delacourt. G6PD deficiency, absence of α -thalassemia, and hemolytic rate at baseline are significant independent risk factors for abnormally high cerebral velocities in patients with sickle cell anemia *Blood*. 2008;112: 4314-4317

16-Malika Benkerrou, Corinne Alberti, Nathalie Couque, Zinedine Haouari, Aissatou Ba, Florence Missud, Priscilla Boizeau, Laurent Holvoet, Ghislaine Ithier, Jacques Elion, Andre Baruchel and Rolande Ducrocq. Impact of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on sickle cell anaemia expression in infancy and early childhood: a prospective study. *British Journal of Haematology*, 2013, 163, 646–654

17-Teresa Robert Finestra and Joost Gribnau, X chromosome inactivation: silencing, topology and reactivation *Current Opinion in Cell Biology* 2017, 46:54–61

18-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

19-Gómez-Manzo S, Marcial-Quino J, Vanoye-Carlo A et al. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase: Update and Analysis of New Mutations around the World. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 2069

1.2 Point clé : EMLA® et déficit en G6PD

EMLA® associe de la lidocaïne et de la prilocaïne, deux anesthésiques locaux, sous 2 formes pharmaceutiques la crème à 5% et la compresse imprégnée à 5%. Les sources de données consultées sont Hématox®/littérature internationale, le Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP), les recommandations de la Société Française d'Anesthésiologie et de Réanimation (SFAR) et la base nationale de Pharmacovigilance de l'ANSM.

Hématox® et la littérature internationale

Il n'y a pas de cas d'anémie hémolytique rapporté avec l'association lidocaïne/prilocaïne chez des patients déficitaires en G6PD. De rares articles mentionnent un risque accru de méthémoglobinémie chez les nourrissons et les enfants déficitaires en G6PD, tant en terme de gravité que de persistance (1).

RCP

Les patients souffrant d'une déficience en glucose-6-phosphate-déshydrogénase ou de méthémoglobinémie congénitale ou idiopathique sont plus sensibles aux médicaments inducteurs de méthémoglobinémie (facteur d'accumulation de la méthémoglobine).

Il est recommandé de ne pas utiliser EMLA chez le nourrisson de 0 à 3 mois avec un déficit en G6PD connu ou suspecté.

Tant que l'on ne dispose pas de données cliniques complémentaires, EMLA ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- chez les prématurés avec un âge gestationnel de moins de 37 semaines.
- chez les enfants de 0 à 12 mois traités par EMLA et des médicaments susceptibles d'induire une méthémoglobinémie (sulfamides, dapsone, métoclopramide, flutamide, nitroprussiate de sodium), en particulier chez le nourrisson de 0 à 3 mois en raison du risque d'addition d'effets méthémoglobinisants.

SFAR

Une méthémoglobinémie peut se développer dans les heures qui suivent l'administration de prilocaïne mais aussi plus rarement, de lidocaïne. Les enfants de moins de un an sont particulièrement sensibles. Chez les patients prédisposés, un métabolite, l'ortho-toluidine,

peut s'accumuler. La méthémoglobinémie se manifeste par une cyanose quand la concentration de méthémoglobine dépasse 20 à 30 % de l'hémoglobine totale, puis apparaissent dyspnée, tachycardie, céphalées, vertiges et une hypoxie. Cette complication est rarement mortelle (il faut une méthémoglobinémie supérieure à 70 %). Son traitement repose sur des injections intraveineuses de bleu de méthylène (1 à 5 mg·kg⁻¹) qui transforme la méthémoglobine en hémoglobine. La crème Emla® contient de la prilocaïne mais son emploi est dénué de risques quand elle est utilisée en quantité normale, même chez le nouveau-né (0,15-0,2 g·kg⁻¹ chez l'enfant, 30 g chez l'adulte). Il faut néanmoins connaître les facteurs prédisposants la survenue d'une méthémoglobinémie : hémoglobinopathie, déficit en G6PD, exposition à l'aniline et autres oxydants, prématurité, traitement par les sulfamides (triméthoprime-sulfaméthoxazole).

Base Nationale de Pharmacovigilance

Il n'y a pas de cas d'hémolyse rapporté lors de l'utilisation d'EMLA®.

Recommandations PNDS

Il semble raisonnable de retenir les recommandations du RCP, à savoir : « ne pas utiliser EMLA® chez le nourrisson de 0 à 3 mois avec un déficit en G6PD connu ou suspecté » et de préciser qu'en cas d'applications répétées et rapprochées, il existe un risque majoré de méthémoglobinémie chez l'enfant de plus de 3mois qu'il faut prendre en compte.

Bibliographie

1. Pulse oximetry and methemoglobinemia (French).
Moretti S, Jouvét P, Schleiermacher G, Hubert P, Doz F, Zucker JM, Cloup M.
Arch Pediatr 1996;3(3):258-60.

1.3 Point clé : vitamine K1 et déficit en G6PD

Vitamine K : rappels

- La vitamine K est une vitamine liposoluble (famille des naphthylquinones) indispensable pour la synthèse des facteurs de coagulation II (prothrombine), VII, IX et X.
- La vitamine K1 (phylloquinone ou phytoménadione) est une des trois formes de vitamine K existantes et celle utilisée dans le traitement curatif et prophylactique des hémorragies par carence en vitamine K.

- Les formes galéniques disponibles sont (base de données publiques des médicaments) : Vitamine K1 roche 2mg/0,2ml nourrissons, solution buvable et injectable (phytomenadione ; excipient : lecithine de soja) et Vitamine K1 Roche 10mg/1ml, solution buvable et injectable (phytomenadione ; excipient : lecithine de soja).

Circonstances de carence en vitamine K :

Carences d'apport : antibiothérapie prolongée ; parentérale non supplémentée en vitamine ; mère traitée pendant la grossesse (antiépileptique, antibiotiques, antituberculeux et anticoagulants)

Carence de résorption digestive : Obstructions et fistules biliaires ; atresie des voies biliaires ; malabsorption : résection intestinale étendue, maladie coeliaque, Crohn, mucoviscidose...

Hypoprothrombinémies induites par les anticoagulants oraux ou les raticides

Cas particulier du nouveau-né : la vitamine K est indétectable dans le sang du cordon et le lactobacille (principal composant de la flore intestinale des nouveau-nés nourris au lait maternel) ne synthétise pas la vitamine K. De plus le lait maternel contient une faible quantité de vitamine K (<10 microgramme) comparé avec le lait artificiel (>50 microgrammes). Un déficit en vitamine K peut se compliquer d'un syndrome hémorragique chez le nouveau-né avec une incidence de 1,5% à 0,001% selon la population étudiée et

les pratiques d'allaitement. On distingue 3 formes de maladie hémorragique du nouveau-né : précoce (dans les premières 24h de vie), classique (entre 2 et 7 jours) et tardive (entre 2 semaines et 6 mois).

Recommandations dans la population générale :

Un traitement prophylactique par vitamine K1 est recommandé chez tous nouveau-nés avec un schéma revu (doses orales diminuées) en 2014 par l'ANSM.

Traitement des hémorragies par carence en vitamine K de l'adulte et l'enfant : la posologie et le rythme d'administration de la vitamine K1 varient en fonction de l'âge des indications, de la voie d'administration et des contrôles biologiques. Pour mémoire, chez le nouveau-né, la dose curative en cas d'hémorragie est de 1 mg.

Vitamine K1 et déficit en G6PD

RCP :

« chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD, de très rares cas d'hémolyse aigue ont été rapportés lors de l'administration de phytoménadione. Il est donc important de prendre en compte pour chaque patient le danger d'hémolyse et de bénéfice potentiel attendu du traitement ».

Avis des experts : Il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans les indications sus-mentionnées et le rapport bénéfice-risque est en faveur du bénéfice.

Pharmacovigilance ANSES :

- Risque d'allergie à la vitamine K1, cité dans les RCP
- Accidents de sensibilisation à des produits cosmétiques contenant de la vitamine K1 qui ont donné lieu à leur retrait (2008)

Analyse de littérature

(PUBMED et EMBASE et sites internet) « **Vitamine K1** »

- Est administrée chez tous les nouveau-nés de par le monde pour prophylaxie sans connaissance du statut G6PD et le nombre de cas d'hémolyse rapporté est très inférieur à la prévalence du déficit en G6PD. [Kulwichit, 2003 ; Kaplan, 1998]
- Etude in vitro sur des érythrocytes de nouveau-nés déficitaires en G6PD : pas de risque de dommage oxydatif des globules rouges déficitaires (sang de cordon) avec vitamine K1 à dose > concentration sérique post-prophylaxie [Kaplan, 1998]
- Crise hémolytique du nouveau-né déficient en G6PD est rare, imprévisible et majoritairement sans facteur déclenchant retrouvé [Dioxiadis, 1964, Meloni, 1987 ; Beutler, 1996 ; Kaplan, 1998, 2004, 2010]
- Réactions hémolyses sévères rapportées
 - . après administration intraveineuse d'une émulsion de vitamine K1 (Mephyton®) chez un adulte en surdosage d'anti-vitamines K sans précision du statut G6PD [Beamish 1956]
 - . chez un sujet de 19 mois déficient G6PD avec maladie coeliaque avec hypoprothrombinémie et infection urinaire après administration de Bactrim et vitamine K1 [Hosnut, 2010]
 - . chez 2 enfants au cours d'une hépatite A aigue (Hosnut 2008)
 - . chez trois nouveau-nés avec déficit en G6PD: jumeaux prématurés garçon à 28 semaines avec hémolyse à J5 et J11; une fille née à terme avec hémolyse à J6. Intervalle libre de 48h ou plus entre administration vitamine K1 et hémolyse [Dhillon, 2003]. Donc cas d'hémolyse massive exceptionnels
- Listes de médicaments à éviter en cas de déficit en G6PD selon les sources
 - à éviter sur les sites :
 - . British medical association,
 - . US pharmacopia drug information ;
 - . G6PD deficiency.org

Certaines de ces recommandations aboutissant à une contre-indication référencent des

rapports anciens et concernent plusieurs formes, doses, et modalités d'administration de la vitamine K

- Considérée comme à faible risque d'hémolyse sur le site « G6PD deficiency –favisme association » d'après Beutler, 1991 et 1994
- Innocuité généralement satisfaisante pour les variants de l'enzyme G6PD de l'allozyme II et III pour la société canadienne de Pédiatrie d'après Jeng, 2004
- autorisée
 - . sur site « council for responsible nutrition » USA
 - . sans restriction G6PD par FDA
- Pondération de l'interdiction de la vitamine K chez les sujets déficitaires en G6PD dans certains textbooks d'hématologie au profit du bénéfice rendu et de l'absence d'alternative.

Recommandations du PNDS concernant la prophylaxie de la maladie hémorragique du nouveau-né et le traitement d'épisode hémorragique par carence en vitamine K chez un enfant ou un 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.

Références :

- 1-Beamish RE., Storrie VM.: Severe haemolytic reaction following the intravenous administration of emulsified vitamin K (mephyton). Can Med Assoc J. 1956 Jan 15;74(2):149-52.
- 2-Beutler E.: G6PD deficiency. Blood. 1994 Dec 1;84(11):3613-36.
- 3-Beutler E.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. N Engl J Med. 1991 Jan 17;324(3):169-74. Review.
- 4-Capps FP, Gilles HM, Jolly H, Wordle SM.: glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Nigeria: their relation to the use of prophylactic vitamin K. Lancet. 1963 Aug 24;2(7304):379-83.
- 5-Dhillon AS, Darbyshire PJ, Williams MD, Bissenden JG.: Massive acute haemolysis in neonates with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003 Nov;88(6):F534-6
- 6-Doxiadis SA, Valaes T.: The clinical picture of glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency in early infancy. Arch Dis Child. 1964 Dec;39:545-53.
- 7-Hosnut F, Ozcay F, Bayrakci Z, Avci N, Özbek N.: Etiology of hemolysis in two patients with hepatitis A infection: glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency or autoimmune hemolytic anemia. Eur J Pediatr (2008) 167:1435–1439
- 8-Hosnut FO, Canan O, Ozcay F, Ozbek N.: Awareness of glucose-6 phosphate-dehydrogenase deficiency in celiac disease. Acta Paediatr. 2010 May;99(5):786-8.
- 9-Jeng M, Vichinsky E: hematologic problems in immigrants from southeast asia. Hematol Oncol Clin N Am 2004; 18 (6):405-22
- 10-Kaplan M, Hammerman C.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. Semin Perinatol. 2004 Oct;28(5):356-64. Review
- 11-Kaplan M, Hammerman C.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and severe neonatal hyperbilirubinemia: a complexity of interactions between genes and environment. Semin Fetal Neonatal Med. 2010 Jun;15(3):148-56. doi: 10.1016/j.siny.2009.10.007. Epub 2009 Nov 26. Review
- 12-Kaplan M, Waisman D, Mazor D, Hammerman C, Bader D, Abrahamov A, Meyerstein N.: Effect of vitamin K1 on glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient neonatal erythrocytes in vitro. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1998 Nov;79(3):F218-20
- 13-Kulwichit W, Torranin P.:Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, vitamin K, and ambiguity in medical textbooks. Acta Haematol. 2004;111(3):173-4.
- 14-Meloni T, Cuttillo S, Testa U, Luzzatto L.: Neonatal jaundice and severity of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Sardinian babies. Early Hum Dev. 1987 Nov;15(6):317-22
- 15-Opuni S, Darko D, Sabblah G, Esia-Donkoh A.: vitamin K3 associated serious adverse events in Ghana- how functional pharmacovigilance system helped identify an unregistered product. Drug Safety, 2010 33;10 (958)

16-Robertson AF.: Reflections on errors in neonatology: II. The "Heroic" years, 1950 to 1970. J Perinatol. 2003 Mar;23(2):154-61.

-<http://ansm.sante.fr>: Vitamine K1 Roche 2 mg/0,2 ml Nourissons, solution buvable et injectable, Modifications du schéma posologique - Lettre aux professionnels de santé ; Sept 2014

1.4 Point clé : farine de fève

Par mesure de précaution et parce qu'il est impossible de présumer de l'hémolyse aiguë provoquée par la consommation de fèves pour chacune des mutations, la consommation de fèves est contre-indiquée pour tous les déficitaires quel que soit le mode de conservation (fraîches, sèches, surgelées...), le mode de cuisson et le mode de préparation (plat principal, jardinière de légumes, soupe, purée...). Dans la littérature la majorité des cas de favisme sont rapportés après consommation de fèves fraîches, plus rarement de fèves sèches (ref 1-3). La question se pose pour la farine de fève : sa consommation peut-elle provoquer des accidents hémolytiques chez des personnes atteintes de déficit en G6PD ? Doit-on contre-indiquer la consommation de farine de fève pour ces personnes ?

En 2006, par l'avis n°2006-SA-033, l'ANSES (ex AFSSA) précisait que « dans l'état actuel des connaissances, les graines de fèves sèches et les farines de fèves sèches, utilisées en particulier en tant qu'ingrédients alimentaires, présentent un risque inférieur aux graines de fèves fraîches. » et constatait qu'aucun accident hémolytique n'avait été rapporté suite à la consommation de produits contenant de la farine de fève. En 2016, ces données sont toujours valables. En France, le décret du 23/10/54 impose aux professionnels de la boulangerie de limiter à 2 pour cent la quantité de farine de fève pouvant être incorporée à la farine panifiable. Par ailleurs, les industriels sont soumis à l'étiquetage obligatoire des ingrédients ajoutés volontairement aux denrées alimentaires (directive 2003/89/CE, applicable depuis le 25 novembre 2005). A noter : les ingrédients sont énumérés dans l'ordre décroissant de leur importance pondérale. Les professionnels sont donc tenus de respecter ce cadre réglementaire.

- La farine de fève n'est, à priori, jamais utilisée comme ingrédient principal, elle se retrouve donc en faible quantité dans ces produits.
- En règle, dans les pains vendus en boulangerie ainsi que dans les pains industriels la quantité de farine de fève ne doit pas excéder 2%.

A notre connaissance, il n'y a pas de remontées d'accidents hémolytiques liés à la consommation de produits contenant de la farine de fève.

Recommandations PNDS : Il n'y a pas d'arguments pour étendre la contre-indication des fèves aux aliments contenant de la farine de fève en très faible quantité en particulier les pains industriels ou issus de boulangerie où la proportion ne peut excéder 2% (réglementation française)

Références

1-Meloni T, Forteleoni G, Dore A, Stefano Cutillo S. Favism and Hemolytic Anemia in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Subjects in North Sardinia. *Acta Haematol* 1983; **70**: 83–90.

2-Kattamis C.A, Kyriazokou M, Chaidas S. Favism. Clinical and biochemical data. *J. Med. Genet.* 6: 34-41 (1969).

3-Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. *Bull World Health Organ.* 1989; 67(6):601-11.

Fiche alimentation, (liste des aliments contre-indiqués) recommandations de l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité de l'alimentation, de l'environnement et du travail) publiées en novembre 2006 sur le site <https://www.anses.fr/fr/content/favisme> : <https://www.anses.fr/fr/content/favisme>

1-5 Point clé : suivi des déficits 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 (classification OMS. REF.1), il n'existe pas d'anémie à l'état basal: l'anémie si elle survient est aiguë, secondaire à un épisode d'hémolyse déclenché par l'administration d'un médicament oxydant, l'ingestion de fèves ou une infection REF. 2. **Le second symptôme des patients présentant un déficit en G6PD de classe 2-3 est l'ictère néonatal également inconstant et transitoire. Il n'y a pas d'ictère chronique:** à noter que le déficit en G6PD associé à un syndrome de Gilbert en dehors de la période néonatale peut donner des épisodes de sub-ictère et une majoration de l'ictère lors des épisodes d'hémolyse aiguë (REF.3). En période néonatale, la présence d'une maladie de Gilbert a été associée à un ictère plus sévère dans la majorité des études (REF.5,6,7, 8).

Il n'y aucun traitement ni surveillance au long cours à mettre en place pour les patients déficitaires de classe 2-3. La prise en charge repose sur l'évitement des facteurs déclenchant l'hémolyse avec les mêmes conseils préventifs prodigués aux familles ou aux patients déficitaires qu'ils soient enfants ou adultes ou de classe 2 ou 3, même si les variants de classe 2 sont classiquement plus sévères.

L'éducation permet par la connaissance des facteurs déclenchant de prévenir en grande partie la survenue des événements hémolytiques (REF.9). Cependant, surtout si l'âge au diagnostic est pédiatrique, une seconde consultation dédiée est préconisée afin de réitérer les conseils de prévention et l'information sur les signes de l'hémolyse (pâleur, asthénie, urines porto ou coca-cola, ictère) : 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 d'actualiser les coordonnées des intervenants médicaux, 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. Le médecin traitant est un acteur majeur dans la prévention en particulier pour l'éviction des médicaments oxydants.

Une étude récente a rapporté que dans le cadre familial, les discussions concernent principalement les précautions alimentaires et qu'elles pourraient jouer un rôle bénéfique dans la prise en charge du jeune enfant : la fréquence des discussions familiales a été rapportée comme liée à la qualité de l'information délivrée par les professionnels de santé à la période néonatale ainsi qu'au niveau de connaissance des parents sur le déficit en G6PD et ses symptômes (REF.10). Dans cette étude la qualité de vie de l'enfant appréciée par les parents est moins bonne s'il a présenté des symptômes de son déficit mais est toutefois améliorée par une bonne connaissance des parents sur le déficit en G6PD.

Certaines infections particulières ont été associées à la survenue d'une hémolyse aiguë (pneumocoque, fièvre boutonneuse méditerranéenne, hépatites virales, CMV) REF.11. Les hépatites A (plusieurs séries publiées REF.12-14) et E (cas rapportés REF.15) peuvent être d'expression sévère en cas de déficit en G6PD avec hémolyse et ictère sévères, insuffisance rénale. Plusieurs auteurs ont proposé une prévention vaccinale pour l'hépatite A. 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.

HEPATITE A ET DEFICIT EN G6PD : résumé des séries rapportées

CHAN 1975 Br Med J Hong Kong	Comparaison de 20 patients adultes avec hépatite virale aigue sans déficit en G6PD et de 18 patients avec hépatite virale aigue et déficit en G6PD (cas consécutifs sur 10 ans)	Hémolyse plus fréquente (17/18) et plus sévère (Hb, Bilirubine) 4 cas d'hémolyse massive dont 3 décès
KATTAMIS 1976 J of pediatrics Grèce	Etude de 125 enfants avec hépatite virale aigue dont 16 déficitaires en G6PD	Hémolyse significativement plus fréquente (14/16) et plus sévère (rétic, bili) en cas de déficit en G6PD
CHAU 1997 Scand J Inf Dis 1997 Hong Kong	434 cas d'hépatite virale aigue (> 15 ans) admis en 1995 dont 204 cas d'hépatite A Prévalence G6PD évaluée via le dépistage néonatal à 2.4% chez l'homme, 0.6% chez la femme	17 cas d'hémolyse aigue dont 9 chez des patients déficitaires en G6PD Hémolyse plus fréquente chez les patients déficitaires
GOTSMAN 2001 J of Gastroenterol and Hepatol Israel	200 cas d'hépatite A dont 18 avec déficit en G6PD matchés à 18 contrôles même âge et sexe sans déficit	Hémolyse plus fréquente, bilirubine plus élevée, durée d'hospitalisation plus longue, 3 formes sévères (encéphalopathie, Insuf. rénale, hémorragie) versus 0
SHARMA 2005 Indian J of Ped	26 cas d'hépatites fulminantes sur 481 de cas d'hépatite référés sur 39 mois 9 cas avec déficit en G6PD	12 cas d'hépatite fulminante secondaire à une hépatite A, 5 étaient associés à un déficit en G6PD
JAIN 2013 Indian J Gastroenterol	10 cas de patients hospitalisés pour hépatite (7 hep A et 3 hep E) avec déficit en G6PD comparés à 14 cas d'hépatite hospitalisés sans déficit en G6PD	Durée d'hospitalisation, taux de bilirubine statistiquement plus élevés en cas déficit en G6PD

Egalement, plus de 20 case-reports ont rapporté dans la littérature des formes sévères d'hépatites A chez des sujets déficitaires en G6PD : hémolyse sévère, insuffisance rénale principalement. Plusieurs auteurs ont préconisé la vaccination chez les sujets déficitaires (Hosnut 2008, Sharma 2005, Ackerman 1996).

En France le % des personnes âgées d'au moins 20 ans ayant rencontré le virus de l'hépatite A est de l'ordre de 10 % aujourd'hui, contre 50% en 1970, grâce à l'amélioration des conditions d'hygiène.

L'hépatite A est particulièrement répandue en Afrique, Moyen-Orient, Asie du Sud-est, Indes. En France la vaccination est recommandée chez les adultes et enfants à partir de l'âge d'un an susceptibles de séjourner dans un pays de haute endémicité.

De nombreux cas d'hépatite virale aigue 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.

Il n'y a pas de littérature consistante sur l'infection à parvovirus B19 chez les patients de classes 2 ou 3.

Il n'a pas été décrit pour les patients déficitaires de type 2-3 d'impact négatif du déficit sur l'espérance de vie (Au contraire ! Sardaigne, med REF.16) **ni de conséquences sur leur activité physique** (armée US, noirs américains, REF.17). L'exercice physique a été étudié dans des petites séries de sujets déficitaires et montré sans conséquences pour des efforts physiques standards (REF.18-21).

Une majoration du risque de lithiase biliaire, a été retrouvée chez les sujets déficitaires Med (Sardaigne, +30%) ne justifiant cependant pas de dépistage échographique systématique (REF4)

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 (REF.22).

Chez les donneurs de sang en France, si le déficit en G6PD est connu, il constitue une contraindication au don de sang. La transfusion de GR déficitaires en G6PD a été associée à des complications chez certaines populations de receveurs (nouveau-nés, receveurs déficitaires en G6PD ou recevant un médicament oxydant). Les recommandations OMS 2012 sont d'organiser le dépistage des donneurs dans les pays/régions à forte prévalence du déficit, d'exclure ceux qui ont un ATCD d'hémolyse et de ne pas transfuser des hématies de donneurs déficitaires lors des TF in utero et des exsanguino-TF du nouveau-né ainsi qu'à des patients eux-mêmes déficitaires. Plusieurs petites séries étudiant l'évolution biologique des receveurs d'hématies provenant de donneurs déficitaires ont été publiées : certaines rapportent l'absence d'hémolyse chez les receveurs (plutôt adultes, TF simples) d'autres documentent des signes d'hémolyse post-transfusionnelle (plutôt nouveau-nés, exsanguino-TF) REF. 23, 24.

En France :

- il n'existe pas de dépistage organisé des donneurs.

- le questionnaire médical donneur interroge sur l'existence de pathologies du GR personnelle ou familiale : vous ou un membre de votre famille êtes vous porteur ou atteint d'une maladie du GR (drépanocytose,...)

- l'arrêté ministériel du 12 janvier 2009 fixant les critères de sélection des donneurs de sang stipule que les déficits enzymatiques du GR constituent une contre-indication permanente (principe de précaution) REF 25.

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. L'utilisation de la primaquine (médicament obtenu sur ATU en France) est actuellement contre-indiquée en cas de déficit en G6PD en raison du risque élevé d'hémolyse. La prescription de Nivaquine/Paludrine/Quinine est déconseillée chez les déficitaires selon l'ANSM. Elle n'est pas contraindiquée dans les principaux guidelines (REF. 26, 27). Leurs indications sont actuellement assez réduites et il existe des alternatives médicamenteuses faisant appel à des molécules autorisées en cas de déficit en G6PD (REF 28).

Autres

Concernant l'HTA et la cataracte, la littérature pauvre et contradictoire ne permet pas d'établir une liaison entre ces 2 conditions et le déficit en G6PD

Concernant les coronaropathies : plusieurs études (Sardaigne, Noirs-américains) retrouvent une protection conférée par le déficit en G6PD mais ces études présentent souvent des défauts méthodologiques (recueil rétrospectif, biais de sélection). Quelques études ont retrouvé une fréquence plus élevée d'insuffisance cardiaque (hors celles secondaires à une coronaropathie) chez les sujets déficitaires de type 2-3. REF. 29-32

Concernant les liens entre diabète et déficit en G6PD (REF.33-38) :

les décompensations du diabète et/ou la correction de l'hyperglycémie, la prise de certains médicaments antidiabétiques peuvent entraîner une hémolyse chez les sujets déficitaires.

Une méta-analyse récente retrouve une fréquence plus élevée de diabète chez les sujets déficitaires (REF37).

La surveillance de l'hémoglobine glyquée dans le cadre du diagnostic et du 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.

Références

- 1-Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. Bull World Health Organ. 1989; 67(6):601-11.
- 2-Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet. 2008 Jan 5; 371(9606):64-74.
- 3- Cappellini MD, Martinez di Montemuros F, Sampietro M, Tavazzi D, Fiorelli G. The interaction between Gilbert's syndrome and G6PD deficiency influences bilirubin levels. Br J Haematol. 1999 Mar; 104(4):928-9.
- 4-[Meloni T](#), [Forteleoni G](#), [Noja G](#), [Dettori G](#), [Sale MA](#), [Meloni GF](#). Increased prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in patients with cholelithiasis. [Acta Haematol](#). 1991; 85(2):76-8.
- 5-Kaplan M, Renbaum P, Levy-Lahad E, Hammerman C, Lahad A, Beutler E. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. Proc. Natl. Acad. Sci. 1997 ;94 :12128–12132
- 6-Kaplan M1, Renbaum P, Vreman HJ, Wong RJ, Levy-Lahad E, Hammerman C, Stevenson DK. (TA)n UGT 1A1 promoter polymorphism: a crucial factor in the pathophysiology of jaundice in G-6-PD deficient neonates. Pediatr Res. 2007;61(6):727-31.
- 7-Zahedpasha Y, Ahmadpour M, Niaki HA, Alaei E. Relation between Neonatal Ictere and Gilbert Syndrome in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficient Subjects. J Clin Diagn Res. 2014 Mar; 8(3):63-5.
- 8-Iolascon A, Faienza MF, Perrotta S, Meloni GF, Ruggiu G, del Giudice EM. Gilbert's syndrome and jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient neonates. Haematologica. 1999 Feb; 84(2):99-102.
- 9- 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(1-2):29-31.
- 10-Guan Y, Roter DL, Huang A, Erby LA, Chien YH, Hwu WL. Parental discussion of G6PD deficiency and child health: implications for clinical practice. Arch Dis Child. 2014 Mar; 99(3):251-5.
- 11-Meloni T, Forteleoni G, Ena F, Meloni GF. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and bacterial infections in northern Sardinia. J Pediatr. 1991 Jun; 118(6):909-11.
- 12-Kattamis CA, Tjortjatou F. The hemolytic process of viral hepatitis in children with normal or deficient glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. J Pediatr. 1970 Sep; 77(3):422-30.
- 13-Ozbay Hosnut F, Ozcay F, Selda Bayrakci U, Avci Z, Ozbek N. Etiology of hemolysis in two patients with hepatitis A infection: glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency or autoimmune hemolytic anemia. Eur J Pediatr. 2008 Dec;167(12):1435-9.
- 14-Gotsman I, Muszkat M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is associated with increased initial clinical severity of acute viral hepatitis A. J Gastroenterol Hepatol. 2001 Nov; 16(11):1239-43.
- 15-Au WY, Chan SC. Association between glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency and fatal outcome of hepatitis E infection in middle-aged men. Singapore Med J. 2012 Feb; 53(2):148-9.
- 16-Cocco P, Todde P, Fornera S, Manca MB, Manca P, Sias AR. Mortality in a cohort of men expressing the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Blood. 1998 Jan 15; 91(2):706-9.

- 17-Hoiberg A, Ernst J, Uddin DE. Sick cell trait and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: effects on health and military performance in Black naval enlistees. *Arch Intern Med* 1981; **141**: 1485–88.
- 18-Jamurtas AZ, Fatouros IG, Koukousias N, Manthou E, Tofas T, Yfanti C, Nikolaidis MG, Koutedakis Y. Effect of exercise on oxidative stress in individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *In Vivo*. 2006 Nov-Dec; 20(6B):875-80.
- 19-Bilmen S, Aksu TA, Gümüslü S, Korgun DK, Canatan D. Antioxidant capacity of G-6-PD-deficient erythrocytes. *Clin Chim Acta*. 2001 Jan; 303(1-2):83-6.
- 20-Demir AY, van Solinge WW, van Oirschot B, van Wesel A, Vergouwen P, Thimister E, Maase K, Rijksen G, Schutgens R, van Wijk R. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency in an elite long-distance runner. *Blood*. 2009 Feb 26; 113(9):2118-9.
- 21-Ninfali P, Bresolin N. Muscle glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency and oxidant stress during physical exercise. *Cell Biochem Funct*. 1995 Dec; 13(4):297-8.
- 22-Bancarel J, Causse-Le-Dorze P, Tracard C. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase: intérêt du dépistage systématique dans les forces armées. *Médecine et armées*, 2010, 38, 1, 125-130.
- 23-Francis RO, Jhang JS, Pham HP, Hod EA, Zimring JC, Spitalnik SL. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in transfusion medicine: the unknown risks. *Vox Sang*. 2013 Nov; 105(4):271-82.
- 24-Renzaho AM, Husser E, Polonsky M. should blood donors be routinely screened for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency? A systematic review of clinical studies focusing on patients transfused with glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient red cells. *Transfus Med Rev*. 2014 Jan; 28(1):7-17.
- 25-Arrêté du 12 janvier 2009 fixant les critères de sélection des donneurs de sang. Ministère De La Santé Et Des Sports. NOR : SJSP0901086A. *Journal Officiel De La République Française*, 18 janvier 2009.
- 26-CDC. Guidelines for Treatment of Malaria in the United States (Based on drugs currently available for use in the United States – updated July 1, 2013)
- 27-Malaria prevention guidelines for travellers from the UK 2014.
- 28-Recommandations sanitaires pour les voyageurs, BEH 2014 N°16-17-3 Juin 2014
- 29-Long WK, Wilson SW, Frenkel EP. Associations between red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase variants and vascular diseases. *Am J Hum Genet*. 1967 Jan; 19(1):35-53.
- 30-Cocco P, Fadda D, Schwartz AG. QJM. 2008 Feb;101(2):161-3. Epub 2007 Dec 26. Subjects expressing the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient phenotype experience a lower cardiovascular mortality.
- 31-Meloni L, Manca MR, Loddo I, Cioglia G, Cocco P, Schwartz A, Muntoni S, Muntoni S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency protects against coronary heart disease. *J Inherit Metab Dis*. 2008 Jun; 31(3):412-7.
- 32-Hecker PA1, Lionetti V, Ribeiro RF Jr, Rastogi S, Brown BH, O'Connell KA, Cox JW, Shekar KC, Gamble DM, Sabbah HN, Leopold JA, Gupte SA, Recchia FA, Stanley WC. *Circ Heart Fail*. 2013 Jan;6(1):118-26. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency increases redox stress

and moderately accelerates the development of heart failure.

33-Carette C, Dubois-Laforgue D, Gautier JF, Timsit J. Diabetes mellitus and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: from one crisis to another. *Diabetes Metab.* 2011 Feb; 37(1):79-82.

34-Heymann AD, Cohen Y, Chodick G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012 Aug; 35(8):e58.

35-Le Pommelet C, Le Moullec N, Zunic P. Diabetic ketoacidosis revealing glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: description of an adult case. *Diabetes Metab.* 2006 Dec; 32(6):636-7.

36-Shalev O, Wollner A, Menczel J. Diabetic ketoacidosis does not precipitate haemolysis in patients with the Mediterranean variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984 Jan 21; 288(6412):179-80.

37-Lai Y K, Lai N M, Lee W H. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2017 96:839-845.

38-Meloni T, Pacifico A, Forteleoni G, Meloni GF (1994) HbA1c levels in diabetic Sardinian patients with or without G6PD deficiency. *Diabetes Res Clin Pract* 23(1):59–61

2 Argumentaire et références des rubriques du PNDS

2-1 Ictère néonatal et déficit en G6PD

L'ictère, symptôme d'une hyperbilirubinémie est très fréquent, chez le nouveau-né. Il apparaît entre J2 et J3, progresse jusqu'à J5-J7 puis régresse et disparaît avant J15. Il témoigne de l'adaptation physiologique du métabolisme de la bilirubine caractérisé par un déséquilibre entre production importante (dégradation de l'hème) et élimination réduite de la bilirubine (immaturité hépatique et digestive). Cet ictère est à bilirubine non conjuguée ou libre dans 99% des cas [1]. La première quinzaine de vie représente le temps nécessaire à l'adaptation pour que l'équilibre production/élimination de la bilirubine soit atteint. L'évolution physiologique de l'ictère se prolonge donc au-delà de la période d'observation du nouveau-né en maternité. [1, 2]

En cas de déficit en G6PD, cette évolution peut être perturbée du fait de l'hémolyse induite. La bilirubine produite en excès 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 [3]. 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 µmol/ l, 3/4 des ictères nucléaires décrits font suite à une bilirubinémie > 520 µmol/ l. Néanmoins l'origine hémolytique de l'hyperbilirubinémie augmente le risque de neuro-toxicité de celle-ci [3]. Le déficit en G6PD représente un quart à un tiers des étiologies identifiées dans toutes les cohortes d'hyperbilirubinémies sévères ou des indications d'exsanguino-transfusion [4-7].

Le déficit en G6PD est le plus souvent asymptomatique en période néonatale mais dans la population déficitaire l'ictère est plus fréquent et plus sévère et représente la principale manifestation clinique [8, 9] qui survient toujours dans les 15 premiers jours de vie [10-13]. 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 [14-18]

Deux types de présentation clinique révélant un déficit en G6PD existent [12, 17, 19] :

- 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 à la première NFS.

Du fait de la transmission liée à l'X, les garçons sont plus souvent affectés que les filles mais celles-ci peuvent développer un ictère grave [20-25].

Le diagnostic de déficit en G6PD 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 négatif) 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 [26]. Le diagnostic différentiel dans le cadre des hyperbilirubinémies sévères à bilirubine libre est principalement l'incompatibilité fœto-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 en G6PD 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 [27-30].

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 [1, 31-33] :

- 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 premiers 15 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 [34, 35].

Bibliographie:

1. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004;114:297–316 [corrections in Pediatrics 2004;114:1138].

2. Maisels MJ: Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus :not gone but sometimes

forgotten. *Early Hum Dev* 2009; 85: 727–732.

3. Watchko JF and Tiribelli C Bilirubin-Induced Neurologic Damage :Mechanisms and Management Approaches. *N Engl J Med* 2013; 369:2021-30.

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

5. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM: Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J Perinatol* 2009; 29(suppl 1):S25–S45.

6. Manning D, Todd P, Maxwell M, et al. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:342–6.

7. Severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus: are these still problems in the third millennium? Kaplan M, Bromiker R, Hammerman C. *Neonatology*. 2011;100(4):354-62

8. Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, Hoyer JD, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia Among African American, Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Neonates. *Pediatrics*. 2004 Aug; 114(2):e213-9.

9. Liu H, Liu W, Tang X, Wang T. Association between G6PD deficiency and hyperbilirubinemia in neonates: a meta-analysis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015 Mar;32 (2):92-8.

10. 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 Jun;93(4):822-7.

11. Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, Karrison T, Hoyer JD, Stevenson DK. Studies in hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient African American neonates. *Clin Chim Acta*. 2006; 365(1-2):177-82.

12.. Bolaji O. Badejoko, Joshua A. Owa, Saheed B.A. Oseni, Olusegun Badejoko, Adesegun O. Fatusi, Ebunoluwa A. Adejuyigbe. Early Neonatal Bilirubin, Hematocrit, and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Status. *Pediatrics* 2014 ; 134 : 1082

13. Ronald J. Wong*, David K. Stevenson. Neonatal hemolysis and risk of bilirubin-induced neurologic Dysfunction. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 20 (2015) 26-30

14. Corchia C, Balata A, Meloni GF, Meloni T. Favism in a female newborn infant whose mother ingested fava beans before delivery. *J Pediatr*. 1995 Nov; 127(5):807-8.

15. Kaplan M¹, Vreman HJ, Hammerman C, Schimmel MS, Abrahamov A, Stevenson DK. Favism by proxy in nursing glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates. *J Perinatol*. 1998;18:477-9.

16. Kandil HH¹, al-Ghanem MM, Sarwat MA, al-Thallab FS. Henna (*Lawsonia inermis* Linn.) inducing haemolysis among G6PD-deficient newborns. A new clinical observation. *Ann Trop Paediatr*. 1996 Dec;16(4):287-91.

17. Kaplan M¹, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. *Semin Perinatol*. 2004 Oct;28(5):356-64.

18. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group; *Bull World Health Organ*. 1989;67(6):601-11.

19. Kaplan M, Algur N, Hammerman C. Onset of jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase-

deficient neonates. *Pediatrics*. 2001 Oct;108(4):956-9.

20. 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.

21. Kilicdag H, Gökmen Z, Ozkiraz S, Gulcan H, Tarcin A. Is it accurate to separate glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in neonatal hyperbilirubinemia as deficient and normal? *Pediatr Neonatol*. 2014 Jun;55(3):202-7

22. Michael Kaplan, Ernest Beutler, Hendrik J. Vreman, Cathy Hammerman, Ephrat Levy-Lahad, Paul Renbaum, David K. Stevenson. Neonatal Hyperbilirubinemia in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-deficient Heterozygotes. *Pediatrics* July 1999, VOLUME 104 / ISSUE 1.

23. Zangen S, Kidron D, Gelbart T, Roy-Chowdhury N, Wang X, Kaplan M. Fatal kernicterus in a girl deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase: a paradigm of synergistic heterozygosity. *J Pediatr*. 2009 Apr;154(4):616-9.

24. Herschel M, Ryan M, Gelbart T, Kaplan M. Hemolysis and Hyperbilirubinemia in an African American Neonate Heterozygous for Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Journal of Perinatology* (2002) 22, 577 – 579

25. Watchko JF. Hyperbilirubinemia in African American neonates: clinical issues and current challenges. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010 Jun;15(3):176-82

26. Algur N, Avraham I, Hammerman C, Kaplan M. Quantitative neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening: distribution, reference values, and classification by phenotype. *J Pediatr*. 2012 Aug;161(2):197-200.

27. Kaplan M et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 94, pp. 12128–12132, October 1997. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia

28. Kaplan M, Renbaum P, Vreman HJ, Wong RJ, Levy-Lahad E, Hammerman C, Stevenson DK. (TA)n UGT 1A1 promoter polymorphism: a crucial factor in the pathophysiology of jaundice in G-6-PD deficient neonates. *Pediatr Res*. 2007 Jun;61(6):727-31.

29. Huang CS, Huang MJ, Chen ES. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, the UDP-glucuronosyl transferase 1A1 gene, and neonatal hyperbilirubinemia. *gastroenterology* 2002;123:127-133.

30. Kaplan M, Hammerman C: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and severe neonatal hyperbilirubinemia: a complexity of interactions between genes and environment. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010 Jun;15(3):148-56

31. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 and more weeks gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009;124:1193–8.

32. National Institute of Child Health and Clinical Excellence; 2011. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/neonatal-jaundice>

33. Cortey A, Renesme L., Raignoux J, Bedu A., Casper C, Tourneux P., Truffert P ; Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né de 35 semaines et plus : du dépistage au suivi après sortie de la maternité. Recommandations pour la pratique clinique. *Archives de Pédiatrie* 2017;24:192-203

34. Kaplan M, Hammerman C: Neonatal screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: biochemical versus genetic technologies. *Semin Perinatol* 2011; 35: 155–161.
35. Watchko JF, Kaplan M, Stark AR, Stevenson DK, Bhutani VK.: Should we screen newborns for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the United States? *J Perinatol* 2013 Jul;33(7):499-504

2-2 Déficits de classe 1

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 (cf tableau). Ces cas sont très rares. L'ictère néonatal est très fréquemment présent (cf tableau) et peut s'aggraver très rapidement. Des cas exceptionnels d'anémie fœtale ont été rapportés (Keller et al, 2015). Les complications habituelles des hémolyses chroniques (splénomégalie, ictère, lithiases biliaires, érythroblastopénie à parvovirus ou érythrovirus B19) sont rencontrées (cf tableau, Vulliamy 1998, Fiorelli 2000). Les poussées d'hémolyse aiguë intravasculaire en particulier lors d'épisodes fébriles exacerbent l'anémie déjà présente. Les transfusions sont ponctuelles ou plus rarement itératives pouvant alors induire une surcharge en fer post-transfusionnelle. Le diagnostic de déficit en G6PD de type 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 une hémolyse persiste à distance d'un accident hémolytique. Les déficits de type 1 sont décrits dans toutes les populations et plus de 70 mutations causales ont été rapportées (Fiorelli 2000, Moradkhani 2012, Minucci 2012, Gomez-Manzos 2016). 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 (Filosa 1996). Il a été décrit chez certaines « conductrices » un affaiblissement de cette sélection avec, après 50 ans, l'émergence d'une tendance hémolytique témoignant de l'apparition de cellules déficitaires (Manco 2011). Il est donc nécessaire, d'étudier le gène de la G6PD chez les mères d'un enfant porteur d'un déficit de type 1 et de surveiller leur dosage enzymatique après 50 ans.

La prise en charge des patients atteints de déficit de type 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. Comme dans les autres anémies constitutionnelles 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 est discutée en cas d'anémie sévère nécessitant des transfusions régulières et est inconstamment efficace (Rattazzi 1971, Ravindranath 1987, Forni 1994, Vulliamy 1998, Hamilton 2004). La cholecystectomie 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 (facteur infectieux déclenchant possible) et l'hépatite B (du fait des transfusions répétées).

Les accidents hémolytiques secondaires à un stress oxydatif surviennent également chez les patients avec déficit de type 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.

Année publication	Auteurs	Journal	nom du variant	Age (année)	Sexe	ictère NN	Hémolyse NN	Age au 1er symptôme (années)	Type de 1er symptôme	Age au diagnostic (années)	ATCD de TF	Hémoglobine de base (g/dL)	Réticulocytes de base (%)	Splénectomie	Cholécystectomie
1970	Engstrom PF ; Beutler E	Blood	Tripler	52	H	non	non	28	épisodes ictères non étiquetés, cholécystite	52	non	13,8	4,8	non renseigné	oui
1970	Huskisson EC ; Murphy B ; West C	Journal of Clinical Pathology	Fulham	5	H	non	non	5	hémolyse aigue	5	oui	11,5	13	non renseigné	non renseigné
1970	Huskisson EC ; Murphy B ; West C	Journal of Clinical Pathology	Fulham	12	H	non	non	0	hémolyse aigue	12	oui	13,3	16	non renseigné	non renseigné
1971	Rattazzi MC ; Korash LM ; van Zanen GE	Blood	Englewood	30	H	non	non	0	hémolyse aigue	24	oui	11,5	24	oui	oui
1971	Rattazzi MC ; Korash LM ; van Zanen GE	Blood	Rotterdam	15	H	oui	non	0	ictère NN	14	oui	10,5	9,1	non renseigné	non renseigné
1971	Rattazzi MC ; Korash LM ; van Zanen GE	Blood	Den Haag	2	H	oui	oui	0	ictère NN	0	oui	9,7	17,7	non renseigné	non renseigné
1971	Rattazzi MC ; Korash LM ; van Zanen GE	Blood	Den Haag	8	H	oui	oui	0	ictère NN	0	oui	10	19,9	non renseigné	non renseigné
1971	Rattazzi MC ; Korash LM ; van Zanen GE	Blood	New-York	4	H	oui	oui	0	ictère NN	2	oui	11	29,5	non renseigné	non renseigné
1972	Beutler E ; Grooms AM ; Morgan SK	The Journal of Pediatrics	Charleston	11	H	oui	oui	0	ictère NN	11	oui	9,5	15	non renseigné	non renseigné
1972	Howell EB ; Nelson AJ ; Jones OW	Journal of Medical Genetics	San Diego	5	H	non	non	0	anémie sévère	5	oui	7,5	22	non renseigné	non renseigné
1974	Gahr M ; Schroter W	European Journal of Clinical Investigation	Hamburg	15	H	non	non	non renseigné	CNSHA	non renseigné	non renseigné	11,5	20,5	non renseigné	non renseigné
1976	Miwa S ; Ono J ; Nakashima K	American Journal of Hematology	Tokyo	16	H	non	non	3	ictère	3	non renseigné	12,8	13,3	non renseigné	non renseigné
1976	Miwa S ; Ono J ; Nakashima K	American Journal of Hematology	Tokushima	17	H	non	non	0	splénomégalie	0	oui	12,1	9,4-31,6	non renseigné	non renseigné
1977	Kahn A ; Dao C ; Cottreau D	Human Genetics	Hôtel Dieu'	42	H	non	non	42	anémie + ictère	42	non	12	non renseigné	non renseigné	non renseigné
1978	Miwa S ; Fujii H ; Nakashima K	Human Genetics	Ogikubo	17	H	oui	non	0	ictère NN	13	non renseigné	9,2	8,4	non renseigné	oui
1978	Miwa S ; Fujii H ; Nakashima K	Human Genetics	Akita	56	H	non	non	40	ictère	56	oui	11	3,4	non renseigné	non renseigné
1978	Miwa S, H Fujii, T Nakatsuji	American Journal of Hematology	Wa kayama	1,4	H	non	non	0	hémoglobininurie sur prise médicaments + infection VADS	1	non renseigné	10, 6	3,6	non renseigné	non renseigné
1978	Miwa S, H Fujii, T Nakatsuji	American Journal of Hematology	Fukushima	33	H	non	non	31	hémoglobininurie sur prise médicaments	33	oui	12,7	5,6	non renseigné	non renseigné
1978	Miwa S, H Fujii, T Nakatsuji	American Journal of Hematology	Kurume	17	H	non	non	15	ictère	17	non renseigné	14	6,15	non renseigné	non renseigné
1978	Miwa S ; Fujii H ; Nakashima K	Human Genetics	Yokohama	15	H	non	non	10	ictère + anémie	15	non renseigné	8,4	15,4	non renseigné	non renseigné
1978	Miwa S, H Fujii, T Nakatsuji	American Journal of Hematology	Yamaguchi	8	H	non	non	0	hémoglobininurie sur prise médicaments	8	non renseigné	8,7	18,4	non renseigné	non renseigné
1979	Honig GR ; Habacon E ; Vida LN	American Journal of Haematology	Arlington-Heights	9	H	oui	oui	0	ictère NN	9	oui	13,4	5,3	non renseigné	non renseigné
1979	Honig GR ; Habacon E ; Vida	American Journal of	Licoll park	5	H	NON	NON	0	anémie aigue	1	oui	10-11,5	10	non renseigné	non renseigné

	LN	Haematology													
1979	Honig GR ; Habacon E ; Vida LN	American Journal of Haematology	West town	7	H	non	non	3	hémolyse aigue	non renseigné	non renseigné	10,8-12,2	4,8-12,2	non renseigné	non renseigné
1980	McCANN, SR ; AM SMITHWICK, IJ TEMPERLEY,	Journal of Medical Genetics	Dublin	31	H	non	non	26	ictère conjonctival isolé	31	non	11,2	6	non renseigné	non renseigné
1980	Picat C ; Etiemble J ; Boivin P	Human Genetics	Rennes	60	H	non	non	non renseigné	Hémolyse aigue sur infection fébrile	60	oui	10,0-12,0	6	non renseigné	non renseigné
1981	Fujii H ; Miwa S ; Tani K	Human Genetics	Sapporo	3	H	oui	non	0	ictère NN	3	oui	8,6	20,2	non renseigné	non renseigné
1981	Fujii H ; Miwa S ; Tani K	Human Genetics	Kobe	16	H	non	non	2	CNSHA	16	oui	8,8	39,9	non renseigné	non renseigné
1982	Vives Corrons JL. ; E Feliu ; MA Pujades	Blood	Barcelona	34	H	non	non	< 18	crise hémolytique aigue	25	oui	8,2	20	non renseigné	non renseigné
1982	Takahashi K ; Fujii H ; Takegawa S	Human Genetics	Nagano	5	H	oui	non	0	ictère NN	5	non renseigné	10	33,8	non renseigné	non renseigné
1982	Estrada M ; Garcia M ; Gutierrez A	Vox Sang	Vadero	2	H	non	non	0	hémolyse aigue	0	oui	9,6	4,0-17	non renseigné	non renseigné
1983	Morisaki T ; Fujii H ; Takegawa S	Human Genetics	Sendagi	2	H	non	non	2	ictère sur infection des VADS	2	oui	10,6	24	non renseigné	non renseigné
1987	Ravindranath Y and Ernest Beutler	American Journal of Hematology	Wayne	14	H	non	non	14	pancytopénie avec fièvre + ictère	14	oui	14,1 / 11,7- 12,3	7,7	oui	oui
1987	Ravindranath Y and Ernest Beutler	American Journal of Hematology	Huron	6	H	non	non	0	anémie	6	non	6,1-10,6	5-16,2	non renseigné	non renseigné
1987	Ravindranath Y and Ernest Beutler	American Journal of Hematology	Wayne	10	H	non	non	10	pancytopénie avec fièvre + ictère	10	oui	12,5 / 11,4 - 12,3	6,2	oui	non

1988	Hall K ; Schreeder MT ; Prchal JT	Hum Genet	Huntsville	65	H	non	non	65	anémie hémolytique aigue	65	non renseigné	6,0-10,0	2,3-12,4	non renseigné	non renseigné
1989	Pekrun A ; Eber SW ; Schröter W	Blut.	Moosburg	16	H	non	non	1	anémie hémolytique chronique avec hyperbilirubinémie	8	oui	12,7	6,2	non renseigné	non renseigné
1990	Poggi V ; Town M ; Foulkes N	Biochem J	Harilaou	4	H	oui	oui	0	ictère NN	non renseigné	oui	non renseigné	non renseigné	non renseigné	non renseigné
1992	Filosa, S ; V Calabro ; D Vallone	British journal of Haematology	Portici	non renseigné	H	oui	non renseigné	0	ictère NN	non renseigné	non renseigné	11,7	8	non renseigné	non renseigné
1992	Filosa, S ; V Calabro ; D Vallone	British journal of Haematology	Portici	13	H	oui	non renseigné	0	ictère NN	non renseigné	oui	9,5	10	non renseigné	non renseigné
1993	Hirono A ; Fujii H ; Shima M	Blood	Nara	6	H	oui	oui	0	ictère NN	0	oui	8		non renseigné	non renseigné
1994	Martinez di Montemuros F ; Capellini MD ; Dotti C	Clinical Genetics	Tokyo	31	H	non	non	<18	ictère persistant et formation de lithiase vésiculaire	31	non renseigné	non renseigné	non renseigné	non renseigné	non renseigné
1994	Forni GL ; Napoli G ; Gaetani GF	American Journal of Hematology	Genova	non renseigné	H	oui	oui	0	ictère NN	4	oui	10,8	12	oui	non renseigné
1995	Ohga S ; Higashi E ; Nomura A	British Journal of Haematology	Guadalajara	24	H	oui	oui	0	ictère NN	1	oui	8,4	28,2	non renseigné	non renseigné
1997	Zimmerman SA, Ware RE, Forman L	J Pediatr.	Durham	12	H	oui	non	0	ictère NN	5	oui	10,1	10	non renseigné	oui
1997	Zarza R ; Pujades A ; Rovira A	British journal of Haematology	Madrid	non renseigné	H	oui	non renseigné	0	ictère NN	0	oui	9,7-11,8	6,5	non renseigné	non renseigné
1998	Vulliamy JT ; T Abramova, N Mortier	British Journal of hematology	Clinic	60	H	non	non	60	macrocytose	60	non	13	8,4	non	non renseigné
1998	Vulliamy JT ; T Abramova, N Mortier	British Journal of hematology	Beverly Hills	18	H	oui	oui	0	crise hémolytique aigue	0	oui	9,4	11	non	non renseigné
1998	Vulliamy JT ; T Abramova, N Mortier	British Journal of hematology	Thomas	14	H	oui	oui	0	ictère NN	14	oui	11,8-12,3	11,5	non	non renseigné
1998	Vulliamy JT ; T Abramova, N Mortier	British Journal of hematology	Nara	2	H	oui	oui	0	ictère NN	0	non	10-11,8	14,9	non	non renseigné
1998	Vulliamy JT ; T Abramova, N Mortier	British Journal of hematology	Guadalajara	non renseigné	H	oui	non	0	ictère NN	0	oui	9,7	15	non	non renseigné
1998	Vulliamy JT ; T Abramova, N Mortier	British Journal of hematology	Guadalajara	16	H	oui	non	0	ictère NN	4	oui	8	20	non	non renseigné
1998	Vulliamy JT ; T Abramova, N Mortier	British Journal of hematology	Iowa	9	H	oui	non	0	ictère NN	9	oui	9,6 -12,5	4,8-12,9	non	non renseigné
1998	Vulliamy JT ; T Abramova, N Mortier	British Journal of hematology	Japan	9	H	oui	non	0	ictère NN	3	oui	11,0	6,0-40	non	non renseigné
1998	Vulliamy JT ; T Abramova, N Mortier	British Journal of hematology	Nashville	3	H	oui	oui	0	ictère NN	3	non	11,5	7,0-26	non	non renseigné
1998	Vulliamy JT ; T Abramova, N Mortier	British Journal of hematology	Nashville	15	H	oui	non	0	ictère NN	5	oui	8-11,5	non renseigné	non	non renseigné
1998	Vulliamy JT ; T Abramova, N Mortier	British Journal of hematology	Guadalajara	7	H	oui	non	0	ictère NN	0	oui	10,8	3,8-23	non	non renseigné
1998	Vulliamy JT ; T Abramova, N Mortier	British Journal of hematology	Serres	8	H	oui	non	0	ictère NN	0	oui	7,1	7,0-20	oui	non renseigné
1999	Roos, D ; R van Zwieten, JT	Blood	Volendam	39	F	oui	non renseigné	0	ictère NN	non renseigné	oui	11,3	3,8	non renseigné	non renseigné

	Wijnen														
1999	Jablonska-Skwieciniska E ; Lewandowska I ; Plochocka D	Human Genetics	Torun	23	H	non	non	<5	anémie hémolytique aigue	5	oui	13,3	5,5	non renseigné	non renseigné
1999	Jablonska-Skwieciniska E ; Lewandowska I ; Plochocka D	Human Genetics	Tokyo	45	H	non	non	10	hémolyse aigue sur ingestion de fève	20	non renseigné	12,9	13,4	non renseigné	non renseigné
2000	Costa E ; Cabeda JM ; Vieira E	Blood	Aveiro	5	H	oui	oui	0	ictère NN		oui	7,1-9,8	non renseigné	non renseigné	non renseigné
2002	Beutler E ; Gelbart T ; Miller W	Blood Cells Molecular and Disease	La Jolla	27	H	oui	non	0	ictère NN	4	oui	13,1	7,3	non renseigné	oui
2002	van Bruggen R ; JM Bautista ; T Petropoulou	Blood	Amsterdam	non renseigné	H	non	non	non renseigné	asymptomatique	non renseigné	non	12,0	3,2	non renseigné	non renseigné
2002	van Bruggen R ; JM Bautista ; T Petropoulou	Blood	Amsterdam	3,5	H	non	non	3	crise hémolytique aigue	3	non renseigné	10,9	5	non renseigné	non renseigné
2002	van Bruggen R ; JM Bautista ; T Petropoulou	Blood	Amsterdam	non renseigné	H	oui	non renseigné		non renseigné		non renseigné	12,0	5,6	non renseigné	non renseigné
2002	van Bruggen R ; JM Bautista ; T Petropoulou	Blood	Amsterdam	15	H	non	non	15	crise hémolytique aigue	15	oui	14	7,5	non renseigné	non renseigné
2003	Saad ST; Costa FF	Blood Cells Molecular and Disease	Sumaré	3	F	oui	non	0	ictère NN	non renseigné	non renseigné	11,7	17,1	non renseigné	non renseigné
2004	Grabowska, D ; E Jablonska-Skwieciniska ; D Plochocka	Blood Cells, Molecular and Disease	Suwalki	23	H	oui	non	0	ictère NN	3	oui	12,8	13,4	non renseigné	non renseigné
2004	Van Wijk R ; Huizinga EG ; Prins I	Blood Cells Molecular and Disease	Sumaré	2,4	H	non	non	2	hémolyse aigue sur ingestion de fève	2	non renseigné	9,6	14-6,2	non renseigné	non renseigné
2004	Van Wijk R ; Huizinga EG ; Prins I	Blood Cells Molecular and Disease	Utrecht	3	H	oui	oui	0	ictère NN	0	oui	6,5-8,5	21,8-13,5	non renseigné	non renseigné
2004	Hamilton JW1, Jones FG, McMullin MF	Hematology	Guadalajara	26	H	oui	oui	5	ictère NN	0	oui	13,0	15	oui	non renseigné
2005	Manco L, P Gonçalves, S Macedo-Ribeiro	Hematologica	Figueira da Foz	10	H	oui	non	0	ictère NN	3	non renseigné	13,1	5,2	non renseigné	non renseigné
2005	Macedo-Ribeiro, L P Gonçalves, S Macedo-Ribeiro	Hematologica	Covadonga Lobos	2626	H H	oui	non	0 0	ictère NN	2525	non renseigné	11,2	7 7	non renseigné	non renseigné

2006	Ainoon, O ; Boo, N.Y. ; Yu, Y.H.	Hematology	Nara	2	H	oui	oui	0	ictère NN	2	oui	11	20	non renseigné	non renseigné
2008	McDade J ; Abramova T ; Mortier N	Pediatrics Blood Cancer	non renseigné (3 mutations associées)	non renseigné	H	Oui	oui	0	crise hémolytique aigue	0	oui	10,5	non renseigné	non renseigné	non renseigné
2010	Kordes U ; Richter A ; Santer R	Pediatrics Blood Cancer	Hamburg	non renseigné	H	oui	oui	0	ictère NN	0	oui	9	25	non renseigné	non renseigné
2011	Tanphaichitr VS ; A Hirono & P Pung-amritt	Ann Hematol	Bangkok	27	F	oui	non	0	ictère NN	0	non	12,3	9	non renseigné	non renseigné
2011	Tanphaichitr VS ; A Hirono & P Pung-amritt	Ann Hematol	Bangkok	21,5	F	oui	non	0	ictère NN	0	non	12,4	10	non renseigné	non renseigné
2011	Manco, L ; J Pereira ; A Relvas	Blood Cells, Molecular and Disease	Tondela	74	F	non	non	64	splénomégalie macrocytose réticulocytose	74	non	9,4	28	non renseigné	non renseigné
2011	Tanphaichitr VS ; A Hirono & P Pung-amritt	Ann Hematol	Bangkok-Noi	18	H	oui	oui	0	ictère NN	0	oui	10,8	35	non renseigné	non renseigné
2011	Tanphaichitr VS ; A Hirono & P Pung-amritt	Ann Hematol	Bangkok-Noi	21,5	H	oui	non	0	ictère NN	0	oui	10,2	38	non renseigné	non renseigné
2011	Tanphaichitr VS ; A Hirono & P Pung-amritt	Ann Hematol	Bangkok	53	H	non	non	0	anémie hémolytique sévère	11	oui	11,8	42	non renseigné	non renseigné
2011	Mizukawa B ; George A ; Pushkaran S	Pediatr Blood Cancer	Cincinnati + Gastonia	non renseigné	H	oui	oui	0	ictère NN	0	oui	8,5-10	non renseigné	non renseigné	non renseigné
2012	Moradkhani K ; Mekki C ; Bahau M	American Journal of Haematology	Lille	23	H	oui	oui	0	ictère NN	22	oui	non renseigné	22	non renseigné	non renseigné
2012	Moradkhani K ; Mekki C ; Bahau M	American Journal of Haematology	Villerbanne	non renseigné	H	non	non	non renseigné	épisode hémolyse aigue	non renseigné	non renseigné	non renseigné	non renseigné	non renseigné	non renseigné
2012	Moradkhani K ; Mekki C ; Bahau M	American Journal of Haematology	Amiens	6	H	oui	oui	0	ictère NN	3	oui	non renseigné	non renseigné	non renseigné	non renseigné
2015	Keller C, Joosten M, Middeldorp A.M.	Prenatal diagnosis	Guadalajara	0	H	oui	oui	0	anémie anténatale	0	oui	6,6-8,1	non renseigné	non renseigné	non renseigné
2016	Chaves A ; Eberle SE ; Defilipe L	Clinical Biochemistry	Quilmes	3,3	H	oui	non	0	ictère NN	3	non renseigné	8,6	13,3	non renseigné	oui
2016	Chaves A ; Eberle SE ; Defilipe L	Clinical Biochemistry	Merlo	2,8	H	oui	non	0	ictère NN	2	non renseigné	9,6	25,7	non renseigné	oui

Tableau récapitulatif des cas de déficit en G6PD de classe 1 comportant des données cliniques rapportés dans la littérature jusqu'en 2016.

La sélection des publications s'est effectuée selon l'indexation du journal, la date de publication, le type de la publication en retenant les cas cliniques et les séries rapportées et en excluant les revues générales après examen et recoupement de la bibliographie. Sur 123 références examinées dans pubmed, 55 ont été retenues.

NN = néonatal

Bibliographie

Filosa S, Giacometti N, Wangwei C, De Mattia D, Pagnini D, Fiorella Alfinito F, Schettini F, Luzzatto L, and Martini G. Somatic-cell selection is a major determinant of the blood-cell phenotype in heterozygotes for Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase mutations causing severe enzyme deficiency. *Am.J.Hum. Genet.*59:887-895,1996

Robert Finestra and Joost Gribnau, X chromosome inactivation: silencing, topology and reactivation *Current Opinion in Cell Biology* 2017, 46:54–61

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.* 13, 39–55 (2000)

Forni, GL. ; Napoli, G. ; Gaetani, GF. and Al. G6PD deficiency-related chronic hemolysis treated with splenectomy: a case report. *American Journal of Hematology.* 47, 146-147 (1994)

Gómez-Manzo S, Marcial-Quino J, Vanoye-Carlo A et al. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase: Update and Analysis of New Mutations around the World. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 2069

Hamilton, JW. ; Jones, FG. ; McMullin, MF. and Al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase Guadalajara--a case of chronic non-spherocytic haemolytic anaemia responding to splenectomy and the role of splenectomy in this disorder. *Hematology.* 9, 307-309 (2004)

Keller CC, Joosten M, Middeldorp AM, Knapen MF. Fetal anemia caused by the Guadalajara variant of G6PD deficiency. *Prenat Diagn.* 2015 Dec;35(12):1255-7.

Manco L., Pereira, J., Relvas, A. et al. Chronic hemolytic anemia is associated with a new glucose-6-phosphate dehydrogenase in-frame deletion in an older women. *Blood Cells, Molecular and Disease.* 46, 288-293 (2011)

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.

Moradkhani, K. ; Mekki, C. ; Bahuau, M. and Al. Practical approach for characterization of glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in countries with population ethnically heterogeneous: description of seven new G6PD mutants. *American Journal of Haematology.* 87, 208-210 (2012)

Rattazzi, MC. ; Korash, LM. ; van Zanen, GE. and Al. G6PD deficiency and chronic hemolysis: four new mutants--relationships between clinical syndrome and enzyme kinetics. *Blood.* 38, 205-218 (1971)

Ravindranath, Y. and Beutler, E. Two New Variants of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Associated With Hereditary Non-Spherocytic Hemolytic Anemia: G6PD Wayne and G6PD Huron. *American Journal of Hematology.* 24, 357-363 (1987)

Vulliamy, JT. ; Abramova, T. ; Mortier, N. and Al. Clinical and hematological consequences of a recurrent G6PD mutations and a single new mutation causing chronic non spherocytic haemolytic anemia. *British Journal of hematology.* 101, 670-675 (1998)

2-3 Hémolyse par exposition aux agents oxydants hors exposition médicamenteuse

Recommandations du PNDS: 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 qu'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 **naphtalène** notamment contenu dans les boules anti-mites peut également provoquer par contact ou inhalation des complications hémolytiques chez les nourrissons.

Parmi les fruits et légumes, seules les fèves sont contraindiquées :

Avis n°2006-SA-033, l'ANSES (ex AFSSA) : le seul aliment contraindiqué est Vicia Fava (fèves et féveroles) <https://www.anses.fr/fr/content/favisme>

Lee SW, Chaiyakunapruk N and Lai NM.(What G6PD-deficient individuals should really avoid ? Br J Clin Pharmacol (2017) 83 211–212) ont conduit une revue systématique (jusqu'à Juin 2016) en interrogeant PubMed, CINAHL Plus, AMED, CENTRAL et EMBASE afin d'identifier les aliments et substances chimiques associés à une hémolyse chez les sujets déficitaires. 38 articles ont été identifiés rapportant 14 différents aliments ou substances parmi lesquels seuls les fèves et naphthalène sont formellement identifiés comme agent déclenchant.

Henné :

Cas d'hémolyse aiguë après exposition au henné rapportés dans la littérature

Référence	Nb de cas	Sexe	Age	Exposition
Devecioglu C et al	1	H	27 mois	cutanée
Kandil HH et al	15	H	Nouveau-nés	cutanée
Raupp P et al	4	2H, 2F	Nouveau-né, 2 mois, 3 ans, 4 ans	cutanée
Ko AN et al	2	1H, 1F	7 et 11 ans	cutanée
Seyedzadeh A et al	2	H	35 jours, 42 Jours	cutanée
Perinet I et al	1	F	17 ans	ingestion

Devecioglu C, Katar S, Dogru O ,Tas, MA. Henna-induced hemolytic anemia and acute renal failure. Turk J Pediatr 2001; 43: 65–6

Kandil HH, Al-Ghanem MM, Sarwat MA, Al-Thallab FS. Henna (*Lawsonia inermis* Linn.) inducing haemolysis among G6PD-deficient newborns. A new clinical observation. *Ann Trop Paediatr* 1996;16:287–91

P Raupp, J Ali Hassan, M Varughese, B Kristiansson. Henna causes life threatening haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child* 2001; 85:411–412

Ko A.N., Ertekin M.V., Ertekin V., B. AVCI. Henna (*Lawsonia inermis* Linn.) induced haemolytic anaemia in siblings. *Int J Clin Pract*, May 2004, 58, 5, 530–532

Seyedzadeh A, Hemmati M, G Cheiny S. Henna induced severe hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pak J Med Sci* 2007; 23: 119–21.

Perinet I, Lioson E, Tichadou L, Glaizal M, de Haro L. Hemolytic anemia after voluntary ingestion of henna (*Lawsonia inermis*) decoction by a young girl with G6PD deficiency. *Med Trop (Mars)*. 2011 Jun;71(3):292-4.

Katar S, Devecioglu C, Ozbek MN, Ecer S. Henna causes life-threatening hyperbilirubinaemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Clin Exp Dermatol*. 2007 Mar;32(2):235-6.

ANSM médicaments et déficit en G6PD 2014

Lee SWH, Lai NM, Chaiyakunapruk N, Chong DWK. (Adverse effects of herbal or dietary supplements in G6PD deficiency: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* (2017) 83 172–179) : 14 bases de données électroniques analysées jusqu'en Novembre 2015 avec une sélection des articles rapportant des données cliniques sur l'utilisation d'extraits végétaux, de compléments alimentaires, vitaminiques ou en minéraux chez les sujets déficitaires en G6PD. 32 publications ont été sélectionnées à propos de 10 végétaux ou compléments alimentaires. Le lien entre l'hémolyse et l'exposition au henné est établi comme probable.

Acalypha Indica

Lee et al ont conduit une revue de la littérature qui établit un lien possible entre hémolyse aigue et ingestion de la plante *Acalypha indica* : 12 cas rapportés dans 4 articles (Lee SWH, Lai NM, Chaiyakunapruk N and Chong DWK. Adverse effects of herbal or dietary supplements in G6PD deficiency: a systematic review *Br J Clin Pharmacol* (2017) 83 172–179)

Sellahewa K. *Acalypha indica* induced haemolysis in G6PD deficiency. *Ceylon Med J*. 1994 Sep;39(3):145.

Lamabadusuriya SP, Jayantha UK. *Acalypha indica* Induced haemolysis in G6PD deficiency. *Ceylon Med J* 1994; 39: 46–7.

Senanayake N, Sanmuganathan PS. Acute intravascular haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients following ingestion of herbal broth containing *Acalypha indica*. *Trop Doct* 1996; 26: 32.

Narasimhan D , Sujith S K, Murali A, Satish M, Mambatta AK (2014) Acute Intravascular Hemolysis Triggered by Herbal Remedy. *J Forensic Toxicol Pharmacol* 3:1. doi:10.4172/2325-9841.1000116

Vitamine C

Plusieurs cas d'hémolyse chez des sujets déficitaires en G6PD ont été rapportés après administration de doses très importantes de vitamine C conduisant à la recommandation (ANSM) de ne pas dépasser la dose quotidienne d'1gr et d'éviter des apports élevés de vitamine C par le biais de compléments alimentaires.

Références	Dose de vitamine C reçue	Patients
Campbell GD et al	80gr	1 adulte (H)
Mehta JB et al	4-6gr (boissons)	2 enfants (H)
Rees DC et al	80gr plus 20-40g/j p os	1 adulte (H)
Huang Y-C et al	2gr/4H pdt 2 jours	1 nourrisson (H)

Campbell GD, Steinberg MH, Bower JD. Ascorbic acid-induced hemolysis in G-6-PD deficiency. Ann Intern Med 1975; 82: 810.

Mehta JB, Singhal SB, Mehta BC. Ascorbic acid-induced hemolysis in G-6-PD deficiency. Lancet 1990; 336: 944.

Rees DC, Kelsey H, Richards JD. Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. BMJ 1993; 306: 841–2.

Huang Y-C, Chang T-K, Fu Y-C, Jan S-L. C for colored urine: acute hemolysis induced by high-dose ascorbic acid. Clin Toxicol 2014; 52: 984–4.

Naphtalène

Lee et al (Lee SW, Chaikunapruk N and Lai NM. What G6PD-deficient individuals should really avoid ? Br J Clin Pharmacol 2017 ; 83, 211–212) ont mené une revue systématique de la littérature (jusqu'en Juin 2016) à partir de 5 bases de données (PubMed, CINAHL Plus, AMED, CENTRAL et EMBASE) afin d'identifier les aliments et substances chimiques associés à une hémolyse chez les sujets déficitaires. La revue de la littérature (cas isolés ou séries) est en faveur de la responsabilité de la naphtalène dans le déclenchement d'hémolyse aigue et d'ictère néonatal sévère chez les sujets déficitaires.

Plusieurs modes d'exposition sont possibles : ingestion pour les enfants de 1-3 ans en particulier, inhalation/ contact pour les nouveau-nés, jeunes nourrissons.

Sherer M. Naphthalene-induced hemolytic anemia in a child with erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. J Am Osteopath Assoc. 1965 Sep;65(1):60-7.

Shannon K, Buchanan GR. Severe hemolytic anemia in black children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Pediatrics. 1982 Sep;70(3):364-9.

14 enfants d'origine africaine déficitaires en G6PD hospitalisés pour hémolyse aigue. La naphthalene est identifiée comme facteur déclenchant dans 3 cas.

Owa JA. Relationship between exposure to icterogenic agents, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Nigeria. Acta Paediatr Scand. 1989 Nov;78(6):848-52.

Etude de 234 nouveau-nés de sexe masculin nigériens à terme : 106 avec un ictère néonatal sévère et 128 sans. Le déficit en G6PD est statistiquement plus fréquent dans le groupe des enfants avec ictère. L'exposition aux agents ictérogènes dont naphtalène est identique dans les 2 groupes. Il existe une association significative entre ictère et exposition aux agents ictérogènes uniquement dans le groupe des 83 enfants déficitaires en G6PD.

Melzer-Lange M, Walsh-Kelly C. Naphthalene-induced hemolysis in a black female toddler deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase. Pediatr Emerg Care. 1989 Mar;5(1):24-6.

Hémolyse rapportée suite à l'ingestion accidentelle de naphthalene chez une petite fille de 20 mois déficiente en G6PD.

Nguyen J, Sibille G, Quartier P, Cazassus F, Louis P, Azoyan P. G6PD deficiency and acute poisoning by anti-mite mothballs. Arch Pediatr. 1995 Nov;2(11):1123-4.
Hémolyse rapportée après ingestion de boules anti-mites chez 2 enfants de 2-3 ans déficitaires.

Santucci K, Shah B. Association of naphthalene with acute hemolytic anemia. Acad Emerg Med. 2000 Jan;7(1):42-7.

24 enfants afro-américains hospitalisés pour accès d'hémolyse aigue sur déficit en G6PD observés sur une période de 10 ans. 14/ 24 (58.3%) ont présenté une hémolyse suite à l'exposition à des boules anti-mites contenant de la naphthalene par ingestion le plus souvent. L'âge médian des enfants est de 23 mois (1.5-39).

Lau HK, Li CH, Lee AC. Acute massive haemolysis in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Hong Kong Med J. 2006 Apr;12(2):149-51.

Episodes d'hémolyse aigue sévère chez six garçons déficitaires en G6PD sur une période d'observation de 12 ans. Naphtalene identifiée comme probable facteur déclenchant dans 1 cas.

Poppers

Plusieurs cas d'hémolyse après inhalation sont rapportés chez des sujets déficitaires :

1-Beaupre SR, Schiffman FJ. Arch Fam Med. 1994 Jun;3(6):545-8. Rush hemolysis. A 'bite-cell' hemolytic anemia associated with volatile liquid nitrite use.

2-Neuberger A, Fishman S, Golik A. Hemolytic anemia in a G6PD-deficient man after inhalation of amyl-nitrite ("poppers"). Isr Med Assoc J. 2002;4:1085e1086.

3-Wilkerson RG. Getting the blues at a rock concert: a case of severe methemoglobinaemia. Emerg Med Australas. 2010;22:466e469

4-Zeff Koutsogiannis, Shaun Greene, Shona McIntyre. A case of hemolysis and methemoglobinemia following amyl nitrite use in an individual with G6PD deficiency. Anselm Wong, Journal of Acute Medicine 3 (2013) 23e25

5-Uqba Khan and Tarik Hadid. RUSH for G6PD! Blood. 2016 Dec 8;128(23):2742

Boissons à base de quinine

S. Bichali, D. Brault, C. Masserot, C. Boscher, M. L. Couec, G. Deslandes' S. Pissard, G. Leverger, C. Vauzelle, E. Elefant, J. C. Rozé, A. Cortey, Alexis Chenouard. Eur J Pediatr. Maternal consumption of quinine-containing sodas may induce G6PD crises in breastfed children. DOI 10.1007/s00431-017-2998-5

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Medline, Embase, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Hématox®/littérature internationale, US pharmacopia drug information Sites internet : ANSM, ANSES, Orphanet (Orphanesthesia), G6PD deficiency.org, Medscape, UpToDate, Résumé des Caractéristiques des Produit (RCP), British medical association, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Société canadienne de Pédiatrie, Société Française d'Anesthésiologie et de Réanimation Malaria prevention guidelines for travellers from the UK 2014 WHO guidelines for the treatment of malaria CDC. Guidelines for Treatment of Malaria in the United States
Période de recherche	1970-2016
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	G6PD deficiency and vitamin K, lidocaine or prilocaine, amyl nitrite or nitrite, naphthalene, henna, acalypha indica, Vitamin C G6PD deficiency and chronic non-spherocytic hemolytic anemia or class 1 G6PD deficiency or chronic hemolytic anemia G6PD deficiency and chronic hemolytic anemia and mutations G6PD deficiency and splenectomy G6PD deficiency and cholelithiasis or gallstones G6PD deficiency and desferrioxamine G6PD deficiency and neonatal hyperbilirubinemia or kernicterus or neonatal jaundice G6PD deficiency and pregnancy or breastfeeding or fetal anemia G6PD deficiency and Hepatitis G6PD deficiency and exercise G6PD deficiency and Gilbert syndrome or UGT1A1 G6PD deficiency and Health education G6PD deficiency and blood donors G6PD deficiency and diabetes

Critères de sélection des articles

La recherche dans pubmed et les autres bases de données a été effectuée à partir des mots clés cités. Selon le thème traité, les critères de sélection des publications ont été l'année, l'auteur, le journal, l'existence de données cliniques.

Pour plusieurs thèmes suivants, compte tenu du faible nombre de publications sur le sujet tous les articles rapportant des cas cliniques ou des séries ont été examinés.

G6PD deficiency and splenectomy

G6PD deficiency and cholelithiasis or gallstones

G6PD deficiency and desferrioxamine

G6PD deficiency and neonatal hyperbilirubinemia or kernicterus or neonatal jaundice

G6PD deficiency and Hepatitis

G6PD deficiency and exercise

G6PD deficiency and Gilbert syndrome or UGT1A1

G6PD deficiency and lidocaine or prilocaine, amyl nitrite or nitrite, naphthalene, henna, acalypha indica, Vitamin C.

Concernant les données cliniques et de prise en charge des déficits de classe 1 (G6PD deficiency and chronic non-spherocytic hemolytic anemia or class 1 G6PD deficiency or chronic hemolytic anemia), la sélection des publications s'est effectuée selon l'indexation du journal, la date de publication et l'existence de données cliniques, le type de la publication en retenant les cas cliniques et les séries rapportées et en excluant les revues générales après examen et recoupement de la bibliographie. Sur 123 références examinées dans pubmed, 55 ont été retenues.

Concernant l'administration de vitamin K chez le sujet déficitaire (G6PD deficiency and vitamin K, toutes les publications référencées rapportant des cas d'hémolyse après exposition à la vitamin K ont été retenues et la sélection des articles généraux s'est effectuée selon l'auteur et le journal.

Annexe 2. 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
Aurélie 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 et gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur DEFICIT EN G6PD ou FAVISME ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur demande auprès du coordonnateur du CRMR des Thalassémies

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physiques, visioconférences/conférences téléphoniques

- Conférence téléphonique du 27 février 2015 et réunion physique du 02 mars 2015 : présentation et discussion des points clés du PNDS.
- Circulation des points clés et validation formelle des points clés : novembre 2015
- Réunions téléphoniques les 28 Juin 2016 et 26/08/2016 : présentation et discussion du document final.
- Circulation du document final et validation formelle du document final par les membres du groupe de relecture novembre-décembre 2016
- Réunion avec la filière MCGRE le 11 avril 2017 pour discussion des modalités de diffusion

Autres références bibliographiques

Déficit en G6PD et médicaments

Liste recensant les médicaments susceptibles de provoquer une hémolyse chez les patients atteints de déficit en G6PD révisée en 2014 par l'ANSM agence nationale de la santé et du médicament) <http://ansm.sante.fr/g6pd>

Déficit en G6PD : prise en charge

Medscape Apr 2016 (updated) G6PD deficiency treatment and management
emedicine.medscape.com

Diagnosis and management of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. May 2017.
<https://uptodate.com>

Déficit en G6PD et anesthésie

Orphanesthesia : Anaesthesia recommendations for patients suffering From Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, March 2015 www.orphananesthesia.eu

Déficit en G6PD et prévention du paludisme

CDC. Guidelines for Treatment of Malaria in the United States (Based on drugs currently available for use in the United States – updated July 1, 2013)

Malaria prevention guidelines for travellers from the UK 2014.

WHO guidelines for the treatment of malaria, April 2015. Testing for G6PD deficiency for safe use of primaquine in radical cure of P vivax and P ovale malaria, October 2016

Recommandations sanitaires pour les voyageurs, BEH 2014 N°16-17-3 Juin 2014