

MEDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Déficits enzymatiques héréditaires du globule rouge (Enzymopathies héréditaires)

Actualités 2019

Professeur Pierre Aubry, Bernard-Alex Gaüzère, Mise à jour le 23/01/2020

www.medecinetropicale.com

1. Généralités

Les anémies hémolytiques héréditaires sont des anomalies génétiques du globule rouge qui relèvent de plusieurs causes :

- anomalies de l'hémoglobine : hémoglobinopathies, syndromes thalassémiques,
- anomalies de la membrane érythrocytaire : sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard, élliptocytose héréditaire,
- anomalies de certains enzymes du métabolisme intracellulaire : déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), déficit en pyruvate-kinase (PK), déficit en pyrimidine 5' nucléotidase.

2. Déficit en Glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD)

2.1. Généralités

La G6PD est la première enzyme de la voie des pentoses qui génère le NADPH - coenzyme de la glutathion-réductase - qui, elle-même, permet l'élimination des peroxydes générés dans l'hématie par l'oxygène lié à l'hémoglobine. Si l'enzyme fait défaut, les agents oxydants peuvent dénaturer l'hémoglobine et les lipides membranaires, favorisant la lyse des hématies. Le déficit en G6PD est l'enzymopathie héréditaire la plus répandue dans le monde avec 420 millions de sujets atteints. Particulièrement fréquent dans les pays méditerranéens, en Afrique et en Asie tropicales, ce déficit peut être rencontré partout en raison des mouvements de population.

Voici quelques chiffres :

- population noire : la fréquence est de 20 % en Afrique, de 12 % chez les Afro-américains, de 8 % chez les Noirs au Brésil,
- population méditerranéenne : en Sardaigne, la fréquence varie de 35 % à faible altitude à 3 % au-dessus de 600 mètres ; en Grèce, 20 à 30 % dans les basses terres,
- population asiatique : 14 % au Cambodge, 5 % en Chine du Sud, 2,5 % en Inde.

La maladie est transmise génétiquement sur le mode récessif, lié au chromosome X. Le gène de la G6PD est localisé sur le chromosome Xq28. La transmission est donc liée au sexe : les hommes hémizygotés sont toujours symptomatiques et les femmes, qui transmettent l'anomalie, sont en général indemnes. Toutefois, le diagnostic peut être symptomatique chez les femmes, soit homozygotes, soit hétérozygotes en fonction de l'inactivation de l'un ou l'autre des deux chromosomes. Les formes homozygotes sont rares : 20 % des femmes afro-américaines sont hétérozygotes, 1 % seulement sont homozygotes. Chez les filles homozygotes, la maladie a la même traduction que chez les garçons.

La crise hémolytique aiguë due à ce déficit nécessite l'intervention d'un agent hémolysant médicamenteux, alimentaire ou infectieux.

Il est établi que le déficit en G6PD protège du paludisme en favorisant la phagocytose précoce des hématies parasitées.

L'OMS a établi une classification phénotypique en fonction de l'activité résiduelle qui conditionne le risque d'hémolyse et donc la sévérité de la maladie

Tableau I - Classification OMS des variants enzymatiques de la G6PD en cinq classes.

Type	Intensité du déficit	Activité enzymatique	Expression clinique	Variants G6PD fréquents
Classe I	Sévère	< 10 % de l'activité normale	Hémolyse chronique	Rare
Classe II	Sévère	10 %	Hémolyse intermittente	G6PD B - ou méditerranéen, Mahidol, Canton
Classe III	Modéré	10 à 60 %	Hémolyse suite à un stress oxydatif	G6PD A-
Classe IV	Absence de déficit	60 à 150 %	Absence	G6PD B - G6PD A
Classe V	Activité accrue	> 150 %	Absence	Rare

La fréquence de la G6PD A- est d'environ 20 % dans les populations noires africaines. La variante méditerranéenne de la G6PD B- est présente dans le pourtour méditerranéen, le Proche et le Moyen-Orient où elle touche 10 à 25 % de la population.

Dans le sud-est asiatique, les variants Mahidol, Canton, Viangelian et Kalping sont prédominants et 10 à 15% de la population est déficitaire.

2.2. Clinique

La gravité du déficit en G6PD est due au risque d'hémolyse aiguë intravasculaire lors de l'absorption de certains médicaments, de certains aliments et/ou à l'occasion d'infections.

Les principales manifestations cliniques de la crise hémolytique aiguë sont les urines rouge porto ou coca-cola, l'oligo-anurie, la pâleur cutanéomuqueuse, la fièvre, les douleurs abdominales et/ou lombaires, l'ictère ou le sub-ictère. La splénomégalie est inconstante. L'intensité de l'hémolyse varie avec le facteur hémolysant, le type génétique du déficit.

C'est dans la classe II que le tableau clinique est le plus sévère. Les principales complications de l'hémolyse aiguë sont le choc septique et l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Celle-ci survient au décours de l'hémolyse aiguë. Elle est due à une tubulo-néphrite aiguë. Sa fréquence est élevée, de l'ordre de 50 % en Asie, 35 % en Afrique.

Le déficit en G6PD peut également provoquer une anémie hémolytique chronique (déficit de classe I). L'évolution chronique est émaillée de poussées hémolytiques aiguës. Les complications habituelles des hémolyses chroniques sont rapportées : lithiase biliaire, hémossidérose...

Chez le nouveau-né, en raison de l'immaturation fonctionnelle du foie, il existe un risque d'ictère nucléaire (jaunisse néonatale) pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

2.3. Diagnostic

Les principales données biologiques sont l'hémoglobinurie, l'anémie, le taux bas d'activité du G6PD.

Pendant l'épisode hémolytique, la dénaturation oxydative de l'Hb apparaît sous forme de petites masses collées à la membrane, visibles après coloration spéciale (bleu de crésyl ou cristal violet) : ce sont les corps de Heinz.

Le diagnostic de l'activité enzymatique se fait sur sang veineux avec anticoagulant (en général EDTA) L'activité enzymatique est de 7 à 10 UI/g d'hémoglobine dans les globules rouges normaux. Le taux d'activité du G6PD peut être paradoxalement élevé pendant la crise hémolytique aiguë. En effet, les cellules jeunes ont un stock plus important d'enzyme et le

résultat du dosage au décours d'une hémolyse est plus élevé qu'en situation normale. Il faut donc pratiquer le dosage pendant la crise et trois mois après l'hémolyse.

L'analyse de l'ADN permet de caractériser le défaut responsable du déficit et de prédire le degré de sévérité clinique encouru par le patient.

Une électrophorèse de l'hémoglobine est faite systématiquement, les hémoglobinoses étant souvent associées au déficit en G6PD en zone tropicale, en particulier en Afrique subsaharienne (maladie drépanocytaire) ou en Asie (Hémoglobinoase E).

2.4. Facteurs hémolysants

Ce sont des médicaments, des infections ou des aliments.

2.4.1. Médicaments : l'AFSSAPS a publié en février 2008 des recommandations pour le niveau de risque des médicaments incriminés (tableau II)

Tableau II- Principaux médicaments et déficits en G6PD (d'après AFSSAPS, 2008).

<p>Médicaments contre-indiqués Acide nalidixique, dapsons, nitrofurantoïne, noramidopyrine, sulfadiazine (voie orale), sulfaguanidine, sulfaméthoxazole, sulfasalazine, triméthoprime.</p>
<p>Médicaments déconseillés chloroquine, ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine, spiramycine, sulfadiazine.</p>
<p>Médicaments dont l'utilisation est possible après analyse des données disponibles (littérature et pharmacovigilance) : chloramphénicol (OPH), ciprofloxacine (OPH et auriculaire), colchicine, isoniazide, méfloquine, norfloxacine (OPH), ofloxacine (OPH et auriculaire), PAS, phénylbutazone, phénitoïne, proguanil, pyriméthamine, quinidine, streptomycine, thiamphénicol.</p>
<p>Médicaments déconseillés (sauf situation particulière) Hydroxychloroquine, ofloxacine, pefloxacins, quinine, sulfadoxine.</p>
<p>Médicaments déconseillés à posologie élevée acide acétylsalicylique, acide ascorbique, paracétamol.</p>

La chloroquine est déconseillée dans la prophylaxie du paludisme dans les pays du groupe 1 et dans le traitement des accès palustres simples à *P. vivax* et à *P. ovale* en cas de déficit en G6PD. La quinine peut être utilisée dans les formes graves du paludisme à *P. falciparum*, en l'absence d'alternative thérapeutique, mais nécessite un suivi médical rapproché. L'administration de primaquine (qui n'apparaît pas dans les recommandations de l'AFSSAPS), utilisée pour prévenir les reviviscences schizogoniques dues à *Pl. vivax*, est contre-indiquée chez les sujets de classe I et II de l'OMS.

En 2014, l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié une liste des médicaments par substance active contre-indiqués ou déconseillés en cas de déficit en G6-PD. Parmi les médicaments contre-indiqués figurent en plus de ceux de l'AFSSAPS, 2008 : la primaquine (Primaquine®), le rasburicase (Fasturtec®), médicament urolytique, la sulfafurazole (Pediazole®) et la sulfasalazine (Salazopyrine®).

2.4.2. Infections. L'infection est une cause d'hémolyse chez le sujet déficient en G6PD : infections à *Escherichia coli*, à streptocoque β -hémolytique, rickettsioses, hépatites virales.

2.4.3. Favisme : l'ingestion de fèves est responsable de crises aiguës sévères ou favisme, en particuliers chez les sujets méditerranéens.

De même, le henné peut induire chez les porteurs d'un déficit en G6PD une hémolyse lors d'une exposition cutanée, lorsqu'il est utilisé comme cosmétique, ou d'une exposition digestive lorsqu'il est utilisé comme abortif.

2.5. Prise en charge

La prise en charge dépend des facteurs ayant provoqué l'hémolyse. L'arrêt du facteur déclenchant est impératif. Le recours aux transfusions de culots globulaires est fréquent. L'atteinte rénale nécessite l'épuration extra rénale ou, à défaut, une diurèse forcée au furosémide.

2.6. Prévention

Il faut éviter de prescrire des médicaments susceptibles de déclencher des crises hémolytiques et éviter l'ingestion de fèves.

En pratique, il faut :

- rechercher un déficit en G6PD devant toute anémie hémolytique aiguë,
- hospitaliser toute suspicion de crise hémolytique aiguë, vu le risque de choc et la fréquence de l'IRA,
- remettre une liste de produits hémolysants confirmés ou suspects,
- étudier le pouvoir hémolysant éventuel de tout nouveau médicament, avant d'affirmer qu'il peut être prescrit en toute sécurité à un déficient en G6PD.

Le dosage systématique de la G6PD à la naissance est indiqué si la fréquence des ictères néonataux, associés au déficit en G6PD, est prouvée dans une région donnée.

L'importance des parents dans l'éducation des enfants avec un déficit en G6PD est soulignée : ils peuvent prévenir les épisodes d'hémolyse déclenchée par certains médicaments ou aliments, le relais étant pris par les enfants eux-mêmes quand ils deviennent capables de le faire.

3. Déficit en pyruvate kinase (PK)

3.1. Généralités

Le déficit en PK est le deuxième déficit enzymatique, distribué dans le monde entier. Seuls les homozygotes (hommes et femmes) et les hétérozygotes pour deux déficits différents sont atteints.

Le déficit en PK érythrocytaire est une maladie autosomique récessive due à des mutations du gène PKLR (1q22). Plus de 190 mutations du PKLR ont été rapportées. La PK est une enzyme clé de la glycolyse et le déficit en PK est à l'origine de deux anomalies métaboliques majeures : une déplétion en ATP et une augmentation du 2,3-diphosphoglycérate (2,3 DPG). L'augmentation du taux de 2,3 DPG améliore l'anémie en réduisant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.

Le déficit en PK protège du paludisme.

3.2. Clinique

Le déficit en PK entraîne une anémie hémolytique chronique de gravité très variable : de l'hémolyse bien compensée à l'anémie dépendant des transfusions, voire à l'anasarque foeto-placentaire.

Les patients avec hémolyse sévère ont un ictère chronique et développent les complications des états hémolytiques chroniques (lithiase biliaire pigmentaire, crises aplasiques transitoires dues au virus B19, déficit en acide folique, ulcères cutanés). La splénomégalie est fréquente.

3.3. Diagnostic

Il n'y a pas d'anomalie morphologique. Le diagnostic repose sur le dosage direct de l'activité enzymatique dans les globules rouges.

3.4. Prise en charge

Les traitements actuels sont uniquement palliatifs. L'anémie peut être améliorée par la splénectomie, mais celle-ci ne doit pas être pratiquée chez l'enfant avant 5-7 ans pour éviter les risques infectieux secondaires. Une greffe de cellules souches allogéniques a été faite chez un petit nombre de patients, mais elle est associée à un risque de GvH et de décès élevé. Un traitement moléculaire permet de corriger le déficit en PK. Le Mitapival est une molécule activatrice de la PK érythrocytaire. Ce traitement permet une augmentation rapide et significative du taux d'hémoglobine chez la moitié des patients. Cette réponse s'est maintenue jusqu'à 35 mois après l'administration de Mitapival et s'est accompagné d'une amélioration des autres marqueurs biologiques de l'hémolyse. Une réponse est obtenue chez des patients ayant des génotypes PKLR divers.

4. Déficit enzymatique en pyrimidine 5' nucléotidase

C'est le troisième déficit enzymatique le plus fréquent entraînant une hémolyse. Il est transmis sur le mode autosomique récessif. Il est caractérisé par une anomalie morphologique constante : les hématies à ponctuations basophiles.

Références

- Beutler E. G6PD deficiency. *Blood*, 1994, 84, 3613-3636.
- Afriat R., Lecolier B., Prehu M. et coll. Déficit homozygote en pyruvate kinase à révélation anténatale. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 1995, 24, 81-84.
- Max-Audit I. Pyruvate kinase, déficit en. Orphanet, décembre 2001.
- Balaka B., Agbère D., Boukougou P., Gnamey D., Kessie K., Assimadi K. Insuffisance rénale post-hémolytique chez l'enfant déficient en glucose-6 phosphate deshydrogénase au centre hospitalier universitaire de Lomé. *Méd. Trop.*, 2003, 63, 151-154.
- Monchy D., Babin F.X., Strey C.T. et coll. Déficit en G6PD, fréquence dans un groupe d'enfant d'âge préscolaire d'une région centrale du Cambodge. *Méd. Trop.*, 2004, 64, 355-358.
- Ayi K., Min-Oo G., Serghides L. et al. Pyruvate kinase deficiency and malaria. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, 1805-1810.
- AFSSAPS. Médicaments et déficit en glucose 6 phosphate deshydrogénase, 2008.
- Mura M., Saidi R., Wolf N., Moalec J.L., Oliver M. Anémie hémolytique congénitale par déficit en glucose 6 phosphate deshydrogénase. *Méd. Trop.*, 2009, 69, 551-555.
- Perinet I., Lioson E., Tichadou L., Glaizal M., de Haro I. Ingestion volontaire de décoction de henné (*Lawsonia inermis*) à l'origine d'une anémie hémolytique chez une patiente atteinte d'un déficit en G6PD. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 292-294.
- Grace RF, Zanella A, Neufeld EJ, Morton DH, Eber S, Yaish H, Glader B. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 Status report. *Am J Hematol*, 2015, doi: 10.1002/ajh.24089.
- Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Médicaments et déficit en glucose 6-deshydrogénase (G6PD). Classement des médicaments par substance active. Mai 2014.
- Grace RF, Rose C, Layton D M et coll. Safety and efficacy of Mitapival in Pyruvate Kinase Deficiency. *N Engl J Med* 2019; 381 : 933-944.,