

## GLUCOSE 6-PHOSPHATE DESHYDROGENASE

### DEFINITION

La glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est la première enzyme de la voie de dégradation du glucose par le shunt des pentoses-phosphates. Elle catalyse la réaction :

Glucose 6-phosphate + NAD → 6-phosphogluconate + NADPH + H<sup>+</sup>

La G6PD est synthétisée par toutes les cellules nucléées de l'organisme. Son rôle dans le globule rouge est de régénérer les systèmes de protection contre les agents oxydants (glutathion réduit et méthémoglobine réductase), ainsi que les systèmes producteurs d'énergie. L'hématie, qui ne possède pas de noyau, utilise pour son métabolisme le stock d'enzyme qui a été constitué au stade érythroblaste.

### BIOPATHOLOGIE

Le déficit en G6PD est l'enzymopathie érythrocytaire la plus fréquente : on estime que 420 millions de personnes sont atteintes dans le monde. Les régions du monde les plus affectées sont l'Afrique sub-saharienne, les pays du pourtour méditerranéen, le Proche et le Moyen Orient, le Sud-est Asiatique, les Philippines, la Malaisie, la Chine du Sud, l'Inde et les pays dont une partie de la population est issue des zones à risques (Etats-Unis, Antilles, Amérique du Sud).

Le déficit G6PD est une affection génétique: le gène codant la G6PD est situé sur le chromosome X en position Xq28. Environ 500 variants ont été identifiés: certains d'entre eux sont associés à un déficit, tandis que d'autres sont associés à une activité G6PD normale. Les patients atteints sont le plus souvent des sujets de sexe masculin. Les femmes hétérozygotes peuvent exprimer une activité G6PD basse ou normale du fait du phénomène d'inactivation au hasard du chromosome X. Le variant B+ est le variant non déficitaire le plus fréquent, toutes ethnies confondues. Le variant A+ est retrouvé chez 20 % des Africains non déficients. Le variant B- est un variant déficitaire rencontré fréquemment dans les populations méditerranéennes et est associé à une activité G6PD érythrocytaire effondrée (de l'ordre de 1 % de l'activité normale), tandis que le variant A-, principalement retrouvé chez les patients africains, est associé à une activité G6PD érythrocytaire plus modérément abaissée (de l'ordre de 5 à 15 % de l'activité normale).

La principale manifestation clinique du déficit en G6PD est l'hémolyse, qui peut revêtir trois aspects cliniques principaux :

– **L'anémie hémolytique aiguë** provoquée par l'ingestion de certains médicaments ou aliments (Tableau I), au cours d'une infection (mononucléose infectieuse, hépatite virale, rhino-pharyngite virale, typhoïde) ou de l'acidose diabétique : l'épisode, qui peut être très sévère, guérit spontanément, mais se reproduit à chaque nouvelle administration du médicament ou de l'aliment en cause. Les manifestations peuvent être gravissimes, voire mortelles, en particulier chez l'enfant, dans le cas particulier de l'ingestion de fèves (favisme), forme plus fréquemment décrite chez les sujets originaires du bassin méditerranéen, mais aussi du Moyen-Orient, d'Extrême-Orient ou d'Afrique.

– **L'anémie hémolytique chronique** :

Il s'agit d'une anémie non microcytaire, indépendante de tout facteur exogène. Cette forme est rare.

– **L'ictère néonatal** :

L'épisode hémolytique, qui peut nécessiter une exsanguinotransfusion, est le plus souvent sans lendemain et s'observe surtout dans les pays où le déficit en G6PD est fréquent (bassin méditerranéen, Afrique Noire).

En pratique, le déficit en G6PD est totalement asymptomatique dans la plupart des cas, en dehors d'une agression toxique ou infectieuse. Il ne semble pas exister de relation stricte entre le pourcentage d'activité de la G6PD et la gravité des signes cliniques. La très grande hétérogénéité de l'expression clinique est observée dans l'expression du déficit en fonction du variant en cause et du niveau d'activité résiduelle dans le globule rouge. La classification de l'OMS est fondée sur l'expression clinique et l'activité G6PD érythrocytaire résiduelle (*tableau II*).

### INDICATIONS DU DOSAGE

Le dosage est indiqué pour objectiver un déficit en G6PD lorsque celui-ci est suspecté en cas d'hémolyse ou d'anémie hémolytique à test de Coombs direct négatif, en particulier lors d'ictères prolongés du nouveau-né, ou dans le cadre d'une enquête familiale.

### RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

#### ■ PRELEVEMENT

Le dosage est effectué sur un culot globulaire lavé. Le prélèvement doit être effectué sur EDTA ou héparinate de lithium. Si le prélèvement est effectué sur tube hépariné et que le prélèvement est transmis, il convient de transmettre conjointement les résultats de la numération formule sanguine (globules rouges et hémoglobine).

Le prélèvement veineux est effectué dans les conditions habituelles de prélèvement ; il n'y a pas de rythme nyctéméral.

## ■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Le patient a-t-il pris l'un des médicaments ou aliments susceptibles d'entraîner une hémolyse liée au déficit en G6PD (*Tableau I*) ?

Existe-t-il dans la famille du patient des cas connus de déficit en G6PD ?

Quelle est l'origine géographique du patient ?

Le patient a-t-il été récemment transfusé (dans les trois mois précédant l'examen) ?

## ■ CONSERVATION ET TRANSPORT

La G6PD est une enzyme érythrocytaire fragile et il faut éviter l'hémolyse *in vitro* des prélèvements. Les dosages doivent être effectués dans les quatre jours suivant le prélèvement, qui sera conservé et transporté à + 4 °C.

## METHODES DE DOSAGE DISPONIBLES

Les méthodes de dosage disponibles sont principalement des méthodes spectrophotométriques. Il existe des méthodes fluorimétriques permettant un dépistage rapide des sujets à risque, peu utilisées en pratique courante. L'analyse génétique en biologie moléculaire est réservée à quelques centres très spécialisés.

Il y a lieu de réaliser en parallèle une numération sanguine, associée à la numération des réticulocytes. Les résultats sont rapportés soit au nombre de globules rouges, soit au taux d'hémoglobine.

Une autre enzyme peut être dosée en parallèle (pyruvate kinase érythrocytaire ou ASAT érythrocytaire) afin de calculer le rapport G6PD/pyruvate kinase ou G6PD/ASAT et de s'affranchir ainsi d'une réticulocytose élevée susceptible de masquer le déficit.

## VALEURS DE REFERENCE

Les valeurs attendues varient selon le réactif utilisé et la température de réaction choisie. Elles sont plus élevées chez le nouveau-né que chez l'adulte. A titre indicatif, les valeurs de référence chez l'adulte sont supérieures à 120 mU/10<sup>9</sup> globules rouges. Chez le nouveau-né, les valeurs normales attendues sont supérieures à 190 mU/10<sup>9</sup> globules rouges. Chez le nouveau-né, le rapport G6PD/ASAT est supérieur à 0,55 (valeur normale de l'ASAT érythrocytaire : 200 à 450 mU/10<sup>9</sup> globules rouges).

Si les résultats sont exprimés en U/g d'hémoglobine, les valeurs de référence sont supérieures à 5 U/g d'hémoglobine. Chaque laboratoire doit définir ses propres valeurs de référence et il convient de s'y référer.

## VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les concentrations de G6PD sont plus élevées chez le nouveau-né, et ce d'autant plus qu'il est prématuré. Les valeurs diminuent ensuite pour atteindre celles de l'adulte en quelques semaines.

Les concentrations de G6PD augmentent en cas de réticulocytose (les réticulocytes et hématies jeunes ayant une concentration de G6PD plus élevée que les hématies plus âgées).

La microcytose augmente artificiellement l'activité de la G6PD lorsque celle-ci est rapportée à l'hémoglobine ; il est préférable dans ce cas d'exprimer le résultat en mU/10<sup>9</sup> globules rouges.

Après une transfusion, les résultats sont difficilement interprétables, et ce d'autant plus que la transfusion est récente et abondante.

## POUR EN SAVOIR PLUS

■ Frank J.E., *Diagnosis and management of G6PD deficiency*, Am Fam Physician 2005; 72:1277-1282

**Tableau I : Médicaments ou aliments impliqués dans le déclenchement des crises d'hémolyse liées au déficit en G6PD**

Classe thérapeutique	Médicament	Classe thérapeutique	Médicament
<b>Antipaludéens</b>	Pamaquine Pentaquine Primaquine Quinine	<b>Analgésiques</b>	Acétanilide Acide acétylsalicylique Bénorilate Diflunisal Floctaténine Noramidopyrine Phénacétine Phénazone
<b>Sulfamides</b>	Sulfacétamide Sulfadiazine Sulfadoxine Sulfafurazole Sulfaméthizol Sulfaméthoxazole Sulfanilamide Sulfapyridine Sulfasalazine	<b>Divers</b>	Acide ascorbique Acide para-aminobenzoïque Bleu de méthylène Cyclophosphamide Dimenhydrinate Dimercaprol Diphenylhydramine Doxorubicine Hydroquinidine Hydrochloroquine Niridazole Phénylhydrazine Quinidine Urate oxydase Vitamine K
<b>Sulfones</b>	Dapsone Thiazolsulfone	<b>Autres produits chimiques</b>	Bleu de toluidine Naphtalène Nitrobenzène Trinitrotoluène
<b>Autres agents anti-bactériens</b>	Acide nalidixique Acide oxolinique Acide para-amino salicylique Acide pipémidique Chloramphénicol Ciprofloxacine Fluméquine Nitrofurantoïne Norfloxacine Ofloxacine Péfloxacine Rosoxacine Sparfloxacine	<b>Aliments</b>	<i>Vicia faba</i> (fèves)

**Tableau II : Classification OMS des déficits en G6PD**

Classe de déficit	Type de déficit	Activité G6PD érythrocytaire résiduelle
Classe I	Déficit sévère	1 à 2 %
Classe II	Déficit intermédiaire	3 à 10 %
Classe III	Déficit modéré	10 à 40 %