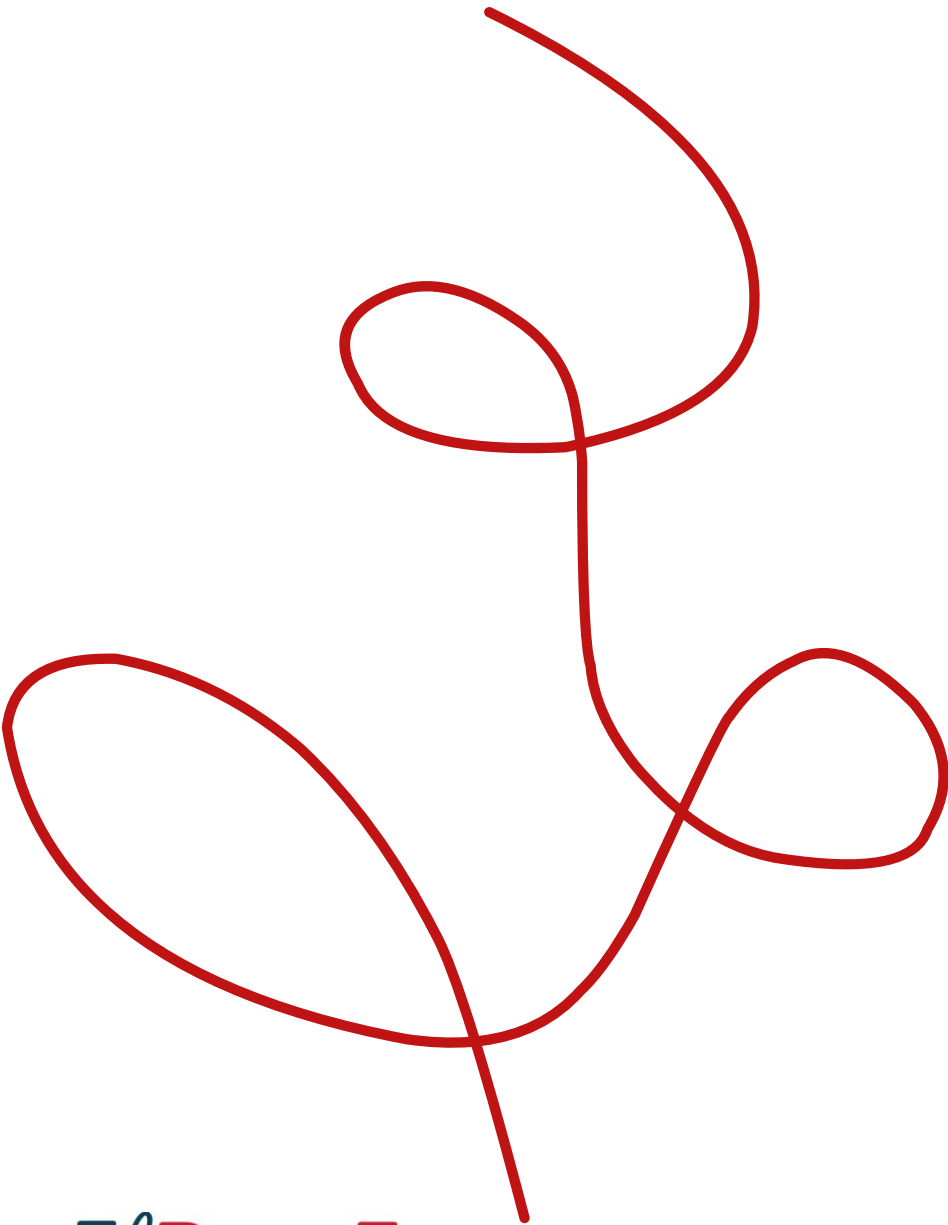




Mise au point sur les travaux du GT déficit en G6PD

I Thuret

A l'ordre du jour

- Mise à jour du PNDS déficit en G6PD publié en 2017
- Participation à l'actualisation du référentiel de l'ANSM 2014 portant sur la liste des médicaments à risque en cas de déficit en G6PD
- Mise en place d'une cohorte nationale des patients déficitaires de classe A/1
- Codage des déficits en G6PD dans BaMaRa
- Actualisation des recommandations concernant l'alimentation des personnes porteuses d'un déficit en G6PD (sept 2006). Réponse de l'Anses à la sollicitation de vigifavisme : activité non inscrite à son programme de travail déjà bien chargé pour 2026

initiation de la collaboration avec l'ANSM et les centres de PV

- Correspondant à l'ANSM : Dr Claire Ferard, responsable du pôle sécurisation, direction de la Surveillance, a sollicité au CRPV de Bordeaux les Dr Ghada Miremont et Paolo Sanchez-Pena experts pharmacologue qui travailleront à la fois sur l'actualisation du référentiel de l'ANSM 2014 et la mise à jour du PNDS
- Interrogation de la BNPV sur la période 2014-2025: discussion et choix des termes de la requête avec l'ANSM et le CRPV de Bordeaux
- En complément, l'ANSM va initier un travail pour identifier les nouveaux médicaments pour lesquels une CI en cas de déficit en G6PD aurait été mentionnée dans le RCP
- C Pouzat a effectué la recherche bibliographique dans pubmed. (drug induced OR chemically induced) AND hemolysis AND (((G6PD AND (deficiency OR deficient)) OR Glucosephosphate Dehydrogenase Deficiency OR ("glucose 6"[tiab] AND phosphate AND (Dehydrogenase OR Deshydrogenase) AND Deficiency)) OR "Glucosephosphate Dehydrogenase Deficiency"[Mesh])
- Mail circulaire via la filière sur les accidents hémolytiques iatrogènes *post-exposition médicamenteuse survenus au cours des douze dernières années (2014-2025) chez des personnes déficitaires en G6PD*. RASBURICASE (8 cas) SULFAMETHOXAZOLE (1 cas) BLEU de METHYLENE (1 cas) VITAMINE C/ACIDE ASCORBIQUE (2 cas) GLICLAZIDE (1 cas)

Actualisation du PNDS Déficit en G6PD

- **GRUPE D'ECRITURE DU PNDS :**

- Serge PISSARD (Biologie et génétique, H Mondor, Créteil)
- Ghada MIREMONT (Expert CRPV Bordeaux)
- Jessica WIRTH (Néonatalogie CNRHP)
- Olfa BANGRATZ (association Vigifavisme)
- Sarah SZEPETOWSKI et Isabelle THURET (CRMR Marseille)

- **GRUPE DES RELECTEURS DU PNDS :**

- Associations de patients : Aurélie ZARCA
- Pédiatres : Slimane ALLALI, Abdourahim CHAMOUINE, Corinne GUITTON
- Internistes/hématologues : Jean-Benoît ARLET, Maryse ETIENNE-JULAN, Caroline MAKOWSKI
- Biologistes : Loic GARCON, Philippe JOLY, Julien PERRIN
- Médecine générale: Laurence BENSUCEM
- CIDD : Assa NIAKATE
- Pharmacien/expert CRPV Bordeaux: Paola SANCHEZ-PENA
- Généticien/dépistage génomique: Laurence FAIVRE

Thématiques à mettre à jour/points d'actualisation

- Nouvelle classification OMS des déficits en G6PD
- Nouvelles données concernant
 - L'ictère néonatal
 - Les G6PD de classe A/1
 - Dosages de G6PD
 - La liste des médicaments à risque (nouveaux médicaments, primaquine)
- Femmes hétérozygotes: dépistage? prévention?
- Les méthémoglobinémies lors des accidents d'hémolyse
- G6PD et COVID-19 (+ dengue/ reco vaccinales)
- Diagnostic lors d'une exploration génomique – Quelle conduite à tenir/prise en charge des découvertes incidentes en cas de dépistage génomique néonatal ou pas?
- PAI/Cantine, cartes : tous à l'école ont la vieille version du PAI alors que la dernière plus courte et adaptée est en ligne sur le site vigifavisme. Ajouter que ce n'est pas une allergie alimentaire ? Nouvelles cartes non accessibles par le médecin traitant ?

Nouvelle classification OMS

*New WHO Classification of genetic variants causing G6PD deficiency,
Luzzatto et al. Bull World Organ 2024; 102: 615-617.*

1985 CLASSES	Activité enzymatique	Caractéristiques de l'anémie	2024 CLASSES	Activité enzymatique
CLASSE 3	10-60%	Accidents hémolytiques en contexte de stress oxydatif	CLASSE B	<45%
CLASSE 2	<10%			
CLASSE 1	en règle < 10%, souvent < 1%	Anémie hémolytique chronique + accès d'hémolyse aiguë	CLASSE A	<20%

Dosages de G6PD

- Conversion des U/gr en % ?
- Les techniques de dosage rapide, POC (point of care) sont-elles disponibles en France en particulier pour les situations d'urgence (par exemple administration de rasburicase)
- Résultats dosages nv-nés un peu > valeurs sur sang de cordon. Valeurs rejoignent celles de l'adulte à M6.
- Quand contrôler un dosage fait en néonatal?
- Seuils déficitaires pour hémiz/homoZ et seuils intermédiaires pour hétéroZ
- influence de l'hypochromie: thalassémie, carence en fer
- Evoquer la cytométrie en flux?

L'ictère néonatal → intégrer les nouvelles reco de prise en charge de l'AAP (2022. Pediatrics)

- Le **déficit en G6PD** chez le nouveau-né est un FDR à la fois d'hyperbilirubinémie et de neurotoxicité liée à l'hyperbilirubinémie.
- Les **seuils de bilirubinémies** selon l'âge gestationnel et le délai de survenue en heures depuis la naissance pour indiquer la photothérapie et l'exsanguino-transfusion **sont abaissés** si un FDR de neurotoxicité liée à l'hyperbilirubinémie est présent et donc en cas de déficit en G6PD.
- Les nouveau-nés déficitaires reçoivent plus souvent une photothérapie et ont un risque plus élevé de ré-admission et de re-traitement après la sortie de maternité.
- indications du dosage ? chez tout enfant présentant un ictère de cause inconnue s'aggravant sous photothérapie ou s'aggravant brutalement ou s'aggravant secondairement après une amélioration transitoire ou plus largement dès qu'un ictère indique une photothérapie

L'ictère néonatal : autres points d'actualisation?

- Environ 25% des nvx nés déficitaires reçoivent de la photothérapie
- Les signes biologiques d'hémolyse en cas de déficit en G6PD sont le plus souvent absents ou très modérés chez le nouveau-né déficitaire ictérique.
- Proportions de filles différent selon le génotype?
 - Séries (Moyen-Orient-Turquie) où 20 -25% des sujets déficitaires avec ictère sont de sexe féminin
 - 12% des nvx nés déficitaires (<30%) sont des filles dans la série NY du Mount Sinai Hospital
- Nouvelles données sur l'association déficit en G6PD et maladie de Gilbert ?

Le déficit en G6PD dans le programme de dépistage néonatal génomique PERIGENOMED

- Projet sur l'extension du dépistage néonatal par la médecine génomique dont l'objectif est d'évaluer la pertinence d'un dépistage néonatal génomique en France.
- Les gènes candidats sélectionnés pour la première phase sont issus d'une liste de gènes prédéterminée à partir des listes d'autres projets pilotes internationaux et révisée par des experts français
- Dans Périgénoméd1 tous les variants déficitaires G6PD sont dépistés et rendus chez les garçons hémizygotes et les filles homozygotes (ou hétérozygote classe A)
- Etablissement de la liste des variations pathogènes par les experts la plus exhaustive possible, nombreux pour les classes A. Ne sont pas toujours répertoriés/publicés, possibles mutations de novo.
- Discussion en cours pour les variants B dans Périgénoméd2

Déficit de classe A/1 très différent du déficit habituel

	Déficit de classe B/2-3	Déficit de classe A/1
Fréquence	Très fréquent	Exceptionnel
Répartition géographique	Méditerranée /Afrique /Asie	Sans particularité
Symptômes cliniques	Généralement asymptomatique Poussées d'hémolyse rares/isolées Ictère néonatal	Toujours symptomatique Anémie hémolytique chronique et poussées d'hémolyse Ictère néonatal
Activité enzymatique	<45%	<20%
Etude génétique	Cas particuliers	Systematique
Suivi médical au long cours	Non	Oui
Traitement chronique	Non	Oui

Enquête nationale en France

- Patients atteints de déficit en G6PD de classe 1/A diagnostiqués entre 2004 et 2023 en France
 - Anémie hémolytique chronique associée à une activité enzymatique abaissée
 - Mutation déjà répertoriée comme variant de classe 1 ou compatible avec classe 1
- Mémoire de DIU Immuno-Hématologie Pédiatrique 2024
Clara R – Interne de Pédiatrie (Marseille)
- **Objectifs de l'étude:**
 - Evaluer le nombre de patients diagnostiqués en France au cours des 20 dernières années
 - Mieux connaître les signes clinique et biologiques de la maladie
 - Mieux connaître son évolution au cours de la vie
 - Préciser les prises en charge thérapeutiques proposées

Etude descriptive des patients atteints de déficit en G6PD de classe 1 diagnostiqués entre 2004 et 2023 en France

- 32 patients, 6 fratries
- Exclusivement des patients de sexe masculin
- Age actuel médian de 9 ans (2 – 29 ans)
- Activité G6PD fortement abaissée avec une valeur moyenne de 0,83 UI/g d'Hb (normes comprises entre 11 et 17 UI/g d'Hb)
- 15 variants différents (10 connus/publiés), exon 10 ++ , pas de mutation de novo

Caractéristiques de l'anémie

- Anémie néonatale dans 70% des cas qui nécessite presque toujours une première transfusion
- Anémie chronique hémolytique régénérative: taux d'Hb de base aux dernières nouvelles en moyenne à 10.8 gr/dl
 - Plus sévère au cours de la 1^{ère} année où elle nécessite des transfusions pour 80% des patients
 - Emaillée de poussées d'hémolyse aigue de sévérité très variable allant d'un épisode d'urines plus foncées géré à domicile à des signes d'anémie aiguë imposant une transfusion ponctuelle
- aux dernières nouvelles
 - la moitié des patients présente toujours 1 à 3-4 épisodes hémolytiques aigus par an

Manifestations anténatales ou détresses néonatales liées au déficit

	Signes d'anémie in utero	Prématurité et/ou hypotrophie	Hépatopathie
Pt 1	+	+	+
Pt 2	-	+	+
Pt 3	-	-	+
Pt 4	+	+	-
Pt 5	+	+	-

Ictère néonatal

- Il est très fréquent (83% des cas)
- Il est précoce (1^{er} jour de vie)
- Il nécessite toujours un traitement (photothérapie seule dans 2/3 des cas, exsanguino-TF dans 17% des cas)

Complications

- Lithiases : 40%
- Infection à parvovirus B19 : 100% transfusés
- Surcharge en fer : peu de patients traités par chélateurs du fer

Mais les complications ne sont pas recherchées de manière systématique

- 1 patient a présenté une infection bactérienne sévère

Traitements

- Transfusions
 - Tous les patients
 - 70% (1-10), 10% (10-20), 20% (>20)
- Pas de régime TF systématique
- Acide folique systématique
- Chélateurs de fer : 4 patients
- Aucune splénectomie

Limites de l'étude

- ↳ Données manquantes
- ↳ Patients manquants ?
- ↳ L'âge médian des patients est jeune : aucun patient diagnostiqué à l'âge adulte et même après l'âge de 5 ans
 - ↳ témoigne du caractère précoce des premiers signes du déficit de classe 1.
 - ↳ peut être en partie lié à un biais de recrutement, les centres pédiatriques participant davantage aux études collaboratives nationales du DIU d'hématologie pédiatrique.
- ↳ **MISE EN PLACE EN COURS D'UNE BDD « OFFICIELLE »**

- la méthodologie de référence MR-004 encadre les traitements de données à caractère personnel à des fins d'étude n'impliquant pas la personne humaine (Hors Loi Jardé), en particulier ré-utilisation de données.
- Conformité du protocole à cette méthodologie de référence vérifiée par la Cellule d'Evaluation de votre établissement qui vise le protocole de l'étude /le résumé/le formulaire pour la soumission au répertoire public Health Data Hub/ le formulaire information à personnes/ le formulaire engagement de conformité MR004
- Soumission au Comité Scientifique et Ethique (CSE) de l'établissement
- Ecriture d'une convention de recherche qui doit être signée avec chaque établissement participant

Composition du groupe de travail

Isabelle	Thuret	Isabelle.thuret@ap-hm.fr
Sarah	Szepetowski	sarah.szepetowski@ap-hm.fr
Olfa	Bangratz	contact@vigifavisme.com
Catherine	Pouzat	Catherine.pouzat@aphp.fr
Serge	Pissard	serge.pissard@aphp.fr
Patrice	Maboudou	patrice.maboudou@chu-lille.fr
Loïc	Garcon	Garcon.Loic@chu-amiens.fr
Gylna	Loko	gylna.loko@chu-martinique.fr
Julien	Perrin	julien.perrin@univ-lorraine.fr
Victor	Bobee	victor.bobee@chu-rouen.fr
Nassima	Afroun	NAfroun@chu-grenoble.fr
Giovanna	Cannas	giovanna.cannas@chu-lyon.fr
Caroline	Makowski	CMakowski@chu-grenoble.fr
Assa	Niakaté	assa.niakate@aphp.fr
Lydie	Da costa	lydie.dacosta@aphp.fr

Suivre les travaux du groupe sans intervenir

Maria	Chauchard	maria.chauchard@aphp.fr	Centre de compétence MCGRE	Service de médecine interne, hôpital St Antoine
Fanny	Falaque	fanny.falaque@ch-bretagne-atlantique.fr	Autre	CHBA Vannes (hôpital de proximité)
Lucienne	Lucien	Drepan'Ose Internationale <drepanoseinternationale.fr@gmail.com>	Association de patients	DREPAN'OSE INTERNATIONALE
Arnold	Mushagalusa Lubala	SOS Globi Nord globinord@gmail.com	Association de patients	SOS Globinord
djallel	sellami	djallel.sellami@gmail.com	Centre de référence MCGRE	centre hospitalier de dreux
Dominique	UNIMON	dominique.unimon@aphp.fr	Centre de référence MCGRE	Louis mourier
Corinne	MBEBI-LIEGEOIS	cmliegeois@gmail.com	Association de patients	DREPAVIE
Estelle	MIGNARD	Estelle.JEAN@ap-hm.fr	Centre de référence MCGRE	APHM
Antonio	Morabito	antonio.morabito@aphp.fr	Centre de référence MCGRE	Avicenne
Slimane	Allali	slimane.allali@aphp.fr	Centre de référence MCGRE	Necker
Jean-Baptiste	RIEU	Rieu.JeanBaptiste@iuct-oncopole.fr	Centre de référence MCGRE	CHU Toulouse
Laure	Joseph	laure.joseph@aphp.fr	Centre de référence MCGRE	Necker