



HAL
open science

Déficit en G6PD chez la fille à révélation néonatale. Revue de 4 cas cliniques

A. Renault, D. Mitanchez, A. Cortey

► To cite this version:

A. Renault, D. Mitanchez, A. Cortey. Déficit en G6PD chez la fille à révélation néonatale. Revue de 4 cas cliniques. Archives de Pédiatrie, 2023, 24 (9), pp.865-871. <10.1016/j.arcped.2017.06.002>. <hal-04026829>

HAL Id: hal-04026829

<https://hal.science/hal-04026829v1>

Submitted on 4 Apr 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

Déficit en G6PD chez la fille à révélation néonatale.

Revue de 4 cas cliniques

G6PD deficiency in females with neonatal revelation. Report of four cases

A. Renault^{a,*}, D. Mitanchez^{a,b}, A. Cortey^{a,c}

^a Service de néonatalogie, pôle-de-périnatalité, hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75012 Paris, France

^b Sorbonne université, UPMC université Paris 06, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France

^c Centre national de référence en hématologie périnatale, pôle-de-périnatalité, hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75012 Paris, France

* Auteur correspondant. e-mail : anais.renault@aphp.fr (A. Renault).

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Résumé

Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est l'enzymopathie érythrocytaire la plus fréquemment retrouvée chez l'Homme. Chez le nouveau-né, il peut être responsable d'hyperbilirubinémies sévères parfois compliquées d'ictères nucléaires et de crises hémolytiques aiguës chez l'adulte. La transmission génétique, liée au chromosome X, sous-tend une expression préférentielle chez le garçon mais il peut aussi se manifester chez les filles qu'elles soient homozygotes ou hétérozygotes. Dans ce travail rétrospectif, de novembre 2013 à juillet 2014, nous rapportons 4 cas de nouveau nés de sexe féminin avec un ictère néonatal rapporté à un déficit en G6PD et suivies par le Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP). Certaines caractéristiques cliniques et biologiques de l'ictère et des enfants ont fait rechercher un déficit en G6PD. L'enquête familiale retrouvait un déficit en G6PD chez un des parents qui jusqu'alors ignorait ce déficit. Cette analyse permet de sensibiliser les néonatalogistes et pédiatres à la nécessité d'une recherche étiologique pour tout ictère traité et d'évoquer un déficit en G6PD chez les garçons comme chez les filles devant un ictère hémolytique.

Summary

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is the most common human erythrocyte enzyme defect, estimated to affect approximately 4 million people worldwide. It is associated with severe neonatal hyperbilirubinemia, which may lead to bilirubin encephalopathy and kernicterus, and with hemolytic crisis. G6PD deficiency is an X-linked enzymopathy affecting hemizygous males, homozygous females, and also a subset of heterozygous females via chromosome X inactivation. We report four cases of female newborns with neonatal hyperbilirubinemia related to a G6PD deficiency and followed by the Centre national de référence en hématologie périnatale (CNRHP) from November 2013 to July 2014. Clinical and biological characteristics suggested G6PD deficiency (jaundice observed within the first 24 h, severe hyperbilirubinemia, associated with regenerative hemolytic anemia, low response to phototherapy, ethnic origin of the parents from high-incident geographical regions). The family investigations revealed a deficit in G6PD in one of the parents who was unaware of this deficit until then. This article aims to make neonatologists and pediatricians aware of the need to search for an etiology for any severe hyperbilirubinemia and to raise G6PD deficiency in male and female newborns in case of hyperbilirubinemia with hemolysis.

1. Introduction

Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est l'enzymopathie érythrocytaire la plus répandue dans le monde. Elle peut être responsable d'anémie hémolytique déclenchée par une exposition à certains aliments ou substances chimiques. Chez le nouveau-né elle peut entraîner une hémolyse sévère responsable d'hyperbilirubinémie majeure sans facteur déclenchant retrouvé dans la plupart des cas [1]. Le déficit en G6PD représente plus de 30% des étiologies des ictères sévères du nouveau-né à complications neurologiques d'après le registre américain des ictères nucléaires [2]. Ces données sont comparables à celles rapportées par les registres canadiens et anglo-saxons d'hyperbilirubinémie sévère [3, 4].

Le déficit en G6PD est une anomalie congénitale de transmission récessive liée à l'X. Il est donc classiquement décrit comme atteignant préférentiellement les garçons [1].

Nous présentons 4 cas de nouveau-nés de sexe féminin ayant présenté un ictère néonatal traité et rapporté à un déficit en G6PD après enquête étiologique exhaustive.

L'objectif de ce travail est de sensibiliser les pédiatres néonatalogistes au diagnostic étiologique des ictères et au diagnostic de déficit en G6PD chez la fille en définissant les éléments cliniques pouvant conduire à le rechercher face à une hyperbilirubinémie non conjuguée.

2. Observations (Tableau I)

2.1 Observation 1

Il s'agissait de la première enfant d'un couple originaire d'Haïti pour le père et de la Guadeloupe pour la mère. Née à 32 semaines d'aménorrhée (SA), son poids de naissance (PN) était de 1310g. Dès la 23^{ème} heure de vie, elle avait présenté un ictère avec une bilirubinémie non conjuguée à 320 $\mu\text{mol/L}$. La prise en charge immédiate de cette hyperbilirubinémie sévère et précoce avait associé de la photothérapie intensive continue (haute énergie biface : berceau 360° Médipréma®) avec perfusion d'albumine (1,5 g/kg) suivi d'immunoglobulines polyvalentes en intraveineux (Ig IV) à 1 g/kg. A 70 heures de vie, la décroissance de la

bilirubinémie à 132 $\mu\text{mol/L}$ motivait le relai par une photothérapie « haute énergie » uniface (LeddyBloo Médipréma®). Un rebond était observé à 96 heures de vie (bilirubinémie : 216 $\mu\text{mol/L}$) motivant l'alternance photothérapie « haute énergie » biface et uniface. La photothérapie avait pu être arrêtée définitivement à J9 de vie. Les contrôles de numération formule sanguine (NFS) objectivaient la constitution rapide d'une anémie évocatrice d'hémolyse (perte de 5 g/dL d'hémoglobine de J1 à J2 avec 461100/ mm^3 réticulocytes à J2). Les résultats de l'enquête étiologique étaient les suivants : groupe sanguin de la mère O Rh D positif, RAI négatives ; groupe sanguin du nouveau-né B Rh D positif, test de Coombs direct négatif avec élution positive à anticorps anti-B signant une incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire O/B ; le frottis retrouvait une anisocytose avec macrocytose ; l'électrophorèse de l'hémoglobine était normale ; le contexte et le bilan infectieux éliminaient une infection ; l'activité G6PD était déficitaire à 3,9 U/gHb (N: 10-20) avec une activité en pyruvate kinase (PK) normale dosée à 33,1 U/gHb (N: 19-37). L'enquête familiale permettait le diagnostic d'un déficit en G6PD, inconnu jusqu'alors, chez la mère et la grand-mère maternelle. Le père n'avait pas de déficit de l'activité G6PD et PK. Les parents étaient informés du diagnostic et le carnet de santé renseigné (diagnostic, liste des médicaments contre-indiqués). L'évolution était favorable (absence de transfusion sanguine, potentiels évoqués auditifs (PEA) automatisés et du tronc cérébral normaux, développement psychomoteur normal).

2.2 Observation 2

Il s'agissait de la première enfant d'un couple martiniquais. Elle était née à 32 SA et 5 jours eutrophe (PN : 1680g). Après une bonne adaptation à la vie extra-utérine, elle avait présenté un ictère avec une bilirubinémie non conjuguée à 111 $\mu\text{mol/L}$ à 20 heures de vie. Un traitement par photothérapie conventionnelle continue puis discontinuée avait été mis en place de J1 à J5. Un rebond de bilirubinémie à J5 à 175 $\mu\text{mol/L}$ avait motivé le relais par photothérapie continue « haute énergie » uniface jusqu'à J11. Un nouveau rebond à J14 (bilirubinémie à 170 $\mu\text{mol/L}$)

avait motivé une dernière séance pendant 24 heures. Les contrôles de NFS objectivaient une perte de 4,6 g/dL d'hémoglobine de J1 à J6, et de 3.6g/dL de J6 à J14 avec $227\ 600/\text{mm}^3$ réticulocytes à J12. L'enquête étiologique était similaire à l'observation 1. Il n'y avait pas d'incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire ni de contexte infectieux. L'activité G6PD était déficitaire à 4,7 U/gHb. L'enquête familiale retrouvait un déficit en G6PD chez le père à 1,9 U/gHb jusque-là méconnu et asymptomatique. Il n'y avait pas de déficit d'activité G6PD chez la mère. Les parents étaient informés du diagnostic et le carnet de santé renseigné (diagnostic, liste des médicaments contre-indiqués). L'évolution était favorable (absence de transfusion, développement psychomoteur normal).

2.3 Observation 3

Il s'agissait de la 3^{ème} enfant d'un couple d'origine sarde. Elle était née à terme, eutrophe (PN : 3320g). Les valeurs de la surveillance systématique de l'ictère par bilirubinomètre transcutané (BTC) étaient supérieures au 75^{ème} percentile des valeurs de référence [5] dès la 26^{ème} heure de vie. A la 60^{ème} heure, le dosage sanguin de bilirubine totale était de 382 $\mu\text{mol/L}$, dont 10 $\mu\text{mol/L}$ de bilirubine conjuguée. La prise en charge initiale associait de la photothérapie intensive haute énergie à une perfusion d'albumine (1,5 g/kg). Malgré une photothérapie intensive continue, la bilirubinémie totale était à 317 $\mu\text{mol/L}$ à J4 avec un taux de bilirubine non liée (BNL) à 0,73 $\mu\text{g/dL}$ motivant une deuxième perfusion d'albumine (1,5 g/kg). A J5, l'hyperbilirubinémie échappait à la photothérapie intensive continue avec un dosage de bilirubine totale à 491 $\mu\text{mol/L}$ associée à une anémie à 9,9 g/dL imposant la réalisation d'une exsanguino-transfusion. L'enquête étiologique, similaire aux observations précédentes, retrouvait un déficit en G6PD à 7 U/gHb. La reprise de l'interrogatoire retrouvait un déficit en G6PD connu chez la mère, mais non signalé initialement. Les parents étaient informés du diagnostic et le carnet de santé renseigné (diagnostic, liste des médicaments contre-indiqués). L'évolution était favorable

(absence de transfusion après exsanguino-transfusion, PEA automatisés et du tronc cérébral normaux, développement psychomoteur normal).

2.4 Observation 4

Il s'agissait de la première enfant d'un couple originaire du Congo. Elle était née à terme, eutrophe (PN : 3500g). Dès la 12^{ème} heure de vie, elle avait présenté un ictère (bilirubinémie non conjuguée à 160 µmol/L) pour lequel de la photothérapie intensive avait été prescrite en séances de 4 heures à raison de 3 par jour. Le contrôle d'efficacité était réalisé par la bilirubine transcutanée (BTC) sans décroissance de l'ictère. A J4 de vie, le taux sanguin de bilirubine totale atteignait 445 µmol/L avec une bilirubine conjuguée à 10 µmol/L motivant une photothérapie intensive continue et une perfusion d'albumine (1 g/kg). A J6, l'arrêt de la photothérapie avait été suivi d'un rebond de l'ictère (bilirubine totale à 268 µmol/L). La photothérapie intensive était reprise de J7 à J8. L'hémoglobine chutait de 18,4 g/dL à la naissance à 13,7 g/dL à J6. L'enquête étiologique, similaire aux observations précédentes, retrouvait un trait drépanocytaire hétérozygote A/S et un déficit en G6PD avec une activité dosée à 3,1 U/gHb. L'enquête familiale, réalisée uniquement chez la mère, revenait négative. La reprise de l'interrogatoire mettait en évidence un oncle maternel décédé d'un ictère ainsi que des ictères sévères en période néonatale chez deux cousines maternelles vivantes faisant supposer un déficit en G6PD dans la famille maternelle mais non mis en évidence chez la mère de l'enfant par les techniques de dépistage utilisées.

La mère était informée du diagnostic et le carnet de santé renseigné (diagnostic, liste des médicaments contre-indiqués). L'évolution était favorable (absence de transfusion, PEA automatisés et du tronc cérébral normaux, développement psychomoteur normal, pas de crise hémolytique à 1 an ½).

Discussion

Le déficit en G6PD est classiquement recherché dans les ictères sévères du nouveau-né de sexe masculin [1]. Ces 4 observations montrent que cette pathologie doit aussi être recherchée devant un ictère néonatal chez le nouveau-né de sexe féminin.

Du fait des migrations de populations et des unions inter-ethniques, ce déficit devient une entité clinique essentielle à connaître et à rechercher dans les pays occidentaux. L'ictère est la principale manifestation clinique du déficit en G6PD en période néonatale avec une prévalence 2 fois plus fréquente chez les garçons déficitaires et les filles homozygotes que dans la population générale [6]. A noter qu'il peut aussi être totalement absent chez les sujets déficitaires. L'hyperbilirubinémie sévère peut être responsable de conséquences neurologiques dramatiques et fixées par encéphalopathie hyperbilirubinémique [7]. En France, le CNRHP rapporte le déficit en G6PD comme deuxième cause d'exsanguino-transfusion après les incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires, étant responsable de 60% des hyperbilirubinémies sévères et de 2 des 5 cas d'ictères nucléaires d'Ile de France en 2011-2012 [8 ; données personnelles du Dr A. Cortey, CNRHP].

Les 4 observations rapportées ici reflètent la gravité des ictères néonataux exprimant cliniquement un déficit en G6PD et l'atteinte non exceptionnelle des sujets féminins.

Les recommandations internationales actuelles recommandent un dépistage de l'ictère systématique chez tous les nouveau-nés dans les 72 premières heures de vie [9,10,11] avec une vigilance particulière en cas d'ictère clinique précoce ou de facteurs de risque d'hyperbilirubinémie sévère [12]. La quantification de la bilirubinémie doit être réalisée par le bilirubinomètre transcutané ou par le dosage sanguin dès 12 heures de vie [13]. Le dépistage visuel est source d'erreur par sous-estimation de la gravité de l'ictère et ne doit pas être retenu comme moyen de dépistage d'ictère [14]. Les valeurs de bilirubines transcutanées sont rapportées à des valeurs normales exprimées en nomogramme qui guident la réalisation d'un contrôle par un dosage sanguin.

Un ictère précoce (débutant avant 24 heures de vie) et/ou intense (supérieur au 95^{ème} percentile d'un nomogramme) et/ou prolongé (> 10 jours) et/ou associé à une anémie, hépatomégalie, splénomégalie et/ou chez un enfant ayant des selles décolorées évoquent un ictère pathologique. La bilirubinémie confirme le diagnostic. Le dosage différentiel de la bilirubine totale et de la bilirubine directe oriente le diagnostic étiologique (ictère à bilirubine non conjuguée ou à bilirubine conjuguée). Tous les ictères de notre série étaient à bilirubine non conjuguée.

Devant un ictère pathologique à bilirubine non conjuguée ou libre, un recueil anamnestique, un examen clinique complet s'imposent ainsi qu'un bilan biologique pour en déterminer l'étiologie. Un ictère précoce oriente vers un phénomène hémolytique [15]. Le bilan biologique de première intention recherche une pathologie hémolytique ou une pathologie infectieuse : NFS, réticulocytes, groupe sanguin de la mère et de l'enfant, RAI de la mère, Coombs direct de l'enfant, CRP. Le dosage des activités G6PD et pyruvate kinase peut être proposé d'emblée pour les enfants issus de pays à risque.

Devant un ictère hémolytique avéré, l'incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire est la cause la plus fréquente et doit être recherchée en priorité (groupe de la mère et de l'enfant, test de Coombs direct, test d'élution). Les hémolyses corpusculaires (elliptocytose, sphérocytose, déficit en G6PD, déficit en pyruvate kinase) doivent ensuite être recherchées en fonction de la présentation clinique et de l'origine géographique.

Dans nos observations, certaines caractéristiques ont attiré notre attention pour faire un bilan d'hémolyse et rechercher un déficit en G6PD :

-Ictère précoce débutant avant 24 heures de vie: Dans 3 cas sur 4 (observation 1, 2, 4), l'ictère s'est manifesté avant le premier jour de vie. Ceci est évocateur d'un ictère pathologique et d'origine hémolytique [15]. Pour l'observation 3, les valeurs de BTC n'ont pas fait l'objet d'un dosage sanguin alors qu'elles étaient supérieures au 75^{ème} percentile du normogramme de

Bhutani [5] et qu'elles évoquaient aussi la présence d'un ictère précoce . Il y a donc eu un retard à la prise en charge.

-Hyperbilirubinémie pathologique : Pour les 4 observations, l'hyperbilirubinémie était toujours très élevée (>95^{ème} percentile des normes pour l'âge gestationnel). Ceci dès le diagnostic pour les enfants de plus de 35 SA (observation 3, 4). Pour les deux enfants prématurés, selon les courbes d'indication thérapeutique à 32 SA du *National Institute for Health and Clinical excellence* (NICE) [12], l'hyperbilirubinémie était aussi pathologique puisque dosée dès 20 heures de vie au-dessus du seuil d'indication d'exsanguino-transfusion dans l'observation 1 et au seuil d'indication de la photothérapie pour l'observation 2 avec persistance pendant toute la première semaine.

-Mauvaise réponse à la photothérapie efficace voire intensive : En cas d'hyperbilirubinémie pathologique, c'est-à-dire supérieure au 95^{ème} percentile des normes pour l'âge gestationnel pour les 35 SA et plus (nomogramme de Bhutani), ou au seuil d'indication de photothérapie [12] pour les moins de 35 SA, un traitement par photothérapie (PT) s'impose. La PT va convertir la bilirubine en produits directement éliminés dans la bile ou les urines. On peut attendre à une diminution de la bilirubinémie de 50% en 24h en PT intensive (PTI) ou « haute énergie biface » ce qui en fait le « gold standard » du traitement de l'ictère hémolytique. Les agents pharmacologiques qui interfèrent avec le métabolisme de la bilirubine peuvent être utilisés en cas de décroissance insuffisante de la bilirubinémie comme l'albumine ou les immunoglobulines polyvalentes. Seules les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses, par leur potentiel de blocage de l'immunohémolyse, permettent de sursoir à l'EST [16]. En cas d'hyperbilirubinémie majeure et/ou associées à des signes neurologiques une EST sera organisée permettant la soustraction mécanique de la bilirubine au sang circulant.

Une surveillance de la bilirubinémie pendant le traitement par photothérapie permet d'objectiver l'efficacité du traitement. En cas d'ictère hémolytique suspecté à l'arrêt de la

photothérapie, la surveillance de la bilirubinémie permet de mettre en évidence un éventuel rebond ou échappement au traitement.

Dans toutes les observations, la diminution du taux de bilirubine sous photothérapie a été moindre qu'attendue ou ralentie (observation 1, 2) ou avec une nouvelle ascension du taux de bilirubine (observation 2, 4) dès l'arrêt de la photothérapie. Dans un cas, un échappement, sous photothérapie intensive continue, a conduit à une exsanguino-transfusion (observation 3). La durée du traitement par photothérapie était longue (plus de 7 jours en moyenne).

Ces observations sont en faveur d'un mécanisme actif sous-jacent de majoration de l'hyperbilirubinémie dépassant les capacités de la photothérapie à activer l'étape d'élimination de la bilirubine.

-Discordance entre la clinique et les caractéristiques de l'ictère : Une discordance entre la précocité ou la sévérité de l'ictère et le contexte clinique pauvre (absence d'infection, prématurité modérée, absence d'incompatibilité ou situation d'incompatibilité ABO sans positivité du test de Coombs direct doit induire la recherche d'une autre cause d'hémolyse qu'immunologique.

-Association avec une anémie hémolytique régénérative : L'apparition d'une anémie avec réticulocytose élevée précoce (dès J2 pour l'observation 1) ou rapidement évolutive confirme l'hypothèse hémolytique. Il est donc important de surveiller régulièrement la NFS avec le taux de réticulocytes lors du bilan d'ictère.

-L'origine géographique de la famille située dans une zone à risque: L'Afrique subsaharienne, la Sardaigne et les Antilles sont des régions à forte prévalence de déficit en G6PD tout comme le Maghreb, le Proche et Moyen-Orient, les pays du pourtour méditerranéen, l'Inde, l'Asie du Sud-Est [1].

Le gène du G6PD est porté par le bras long du chromosome X. Sa transmission est donc liée à l'X. Les garçons ont toujours un déficit en G6PD s'ils portent un gène muté pour le G6PD dont l'expression clinique est variable.

Les filles, porteuses de deux chromosomes X, peuvent avoir un statut normal homozygote, ou un statut déficitaire homozygote ou hétérozygote.

Le statut hétérozygote chez la fille est particulier. Les filles hétérozygotes portent un gène déficitaire et un gène normal pour le G6PD. La lyonisation (théorie de Lyon) ou inactivation de l'X fait que chaque cellule n'exprime qu'un seul chromosome X. Il s'ensuit ainsi deux populations de cellules, l'une exprimant un gène G6PD normal, l'autre un gène G6PD déficitaire. Le plus fréquemment, la moitié des cellules est déficitaire, l'autre ne l'est pas mais ce ratio 50/50 n'est pas constant chez tous les individus. En effet, l'inactivation de l'X peut être non aléatoire, ou à sélection préférentielle, aboutissant à une variation phénotypique de l'activité en G6PD pour l'ensemble de la population des globules rouges chez le sujet féminin (normale, intermédiaire ou déficitaire) [17]. On comprend donc que les filles hétérozygotes ayant une population majoritaire de cellules avec un gène G6PD déficitaire sont des sujets autant à risque d'expression clinique que les filles homozygotes ou les garçons déficitaires. Kaplan considère que parmi les filles hétérozygotes, 10% ont une activité G6PD déficitaire et 10% une activité normale [18]. En 2000, May montrait que sur 81 sujets hétérozygotes (type de variant A+/A-), 53% avaient une activité G6PD normale (≥ 6.1 IU/gHb), 33% intermédiaire (3.6-6.0 IU/gHb) et 14% déficitaire (≤ 3.5 IU/gHb) [19].

Durant de nombreuses années, les filles hétérozygotes n'ont pas été considérées comme à risque d'ictère néonatal mais comme simples vectrices du déficit. En 1989, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) suggérait que les filles hétérozygotes avaient une activité enzymatique suffisante les protégeant des conséquences du déficit en G6PD [1]. Ceci a été infirmé par la mise en évidence de filles hétérozygotes ayant la même symptomatologie que les garçons et les

filles homozygotes [20, 21]. Plusieurs cas de la littérature rapportent des cas d'ictère nucléaire chez des filles hétérozygotes [22-24].

En 1999, Kaplan comparait des sujets déficitaires en G6PD homozygotes ou hétérozygotes à des sujets non déficitaires. Il mettait en évidence que les sujets déficitaires en G6PD homozygotes et hétérozygotes étaient plus à risque d'ictère et d'ictère sévère que les non déficitaires. Le risque d'ictère était similaire entre les hétérozygotes et les homozygotes [20].

Les filles hétérozygotes sont aussi à risque de crise hémolytique passée la période néonatale [25].

Comme le montre notre revue de cas et la revue de la littérature, les filles hétérozygotes peuvent être symptomatiques et sont à risque de développer un ictère néonatal pouvant être sévère ainsi que des crises hémolytiques dans le reste de leur vie d'où l'importance de diagnostiquer le déficit en G6PD sur un ictère néonatal.

Actuellement, il existe plusieurs tests de dépistage : le « Fluorescent spot test », méthode semi-quantitative, la méthode quantitative et l'étude moléculaire.

Le spot test, intégrable au test de Guthrie, distingue les sujets fortement déficitaires (activité inférieure à 10% de la valeur normale) des sujets normaux. Peu coûteux, rapide et fréquemment utilisé dans certains pays (Grèce) comme test de dépistage chez les nouveau-nés issus de populations à risque, il est néanmoins inefficace pour détecter les sujets féminins à activité G6PD moyenne (activité entre 10% et 60% de la valeur normale) [26].

Le dosage spectrophotométrique de l'activité enzymatique est le test quantitatif de référence. Il détermine le degré du déficit en sévère ou modéré selon le pourcentage d'activité enzymatique mesurée ainsi que des déficits partiels avec une efficacité de 80%.

Les méthodes qualitatives et quantitatives détectent les garçons homozygotes, les filles déficitaires homozygotes et quelques hétérozygotes.

Chez une fille ayant un dépistage normal, dans une population à risque avec manifestations cliniques évocatrices du déficit en G6PD (ictère, hémolyse, ...) un contrôle d'activité s'impose quelques mois plus tard. En effet, il est clairement établi qu'en cas de forte réticulocytose (nombreuses formes jeunes avec forte activité enzymatique), le dosage de l'activité G6PD peut être faussement normal [21].

Le problème du dépistage chez les filles hétérozygotes est complexe. L'hétérozygotie peut ne pas être détectée par les techniques quantitatives de dépistage. La présence de deux populations de globules rouges, selon l'activité de l'un ou l'autre des deux chromosomes X, détermine le niveau d'activité G6PD, pouvant aller d'un taux proche du sujet déficitaire à un taux normal [27]. Les tests biochimiques ne peuvent précisément distinguer les 3 sous populations de filles (homozygote saine, homozygote déficitaire ou hétérozygote). Cela semble être le cas de l'observation 4 : aucun déficit n'a été mis en évidence chez la mère par dosage spectrométrique alors que son histoire familiale évoque une possible atteinte. Seule la technique moléculaire par PCR permettrait de distinguer les filles déficientes par mise en évidence de(s) mutation(s) génétique(s) sur l'ADN. Coûteux, non disponible en routine, soulevant des questions éthiques, ce test permet surtout de diagnostiquer le déficit en G6PD chez une femme susceptible d'être porteuse hétérozygote mais dont le dosage spectrophotométrique de l'activité enzymatique de la G6PD est normal [18]. Le génotypage G6PD est discuté quand le dosage ne permet pas d'affirmer le déficit du fait d'une réticulocytose élevée ou chez un sujet féminin hétérozygote dans les situations suivantes : avant un traitement contre indiqué en cas de déficit et chez les patients ayant une autre pathologie hémolytique corpusculaire.

Devant la découverte d'un déficit en G6PD chez un nouveau-né, une enquête familiale est indispensable pour dépister les parents et la fratrie amenant à une information et à une enquête familiale plus élargie. Celle-ci a été réalisée pour toutes nos observations. Les observations 1

et 2 étaient révélatrices d'un déficit en G6PD chez la mère et le père rétrospectivement, qui ignoraient cette pathologie et étaient asymptomatiques. A la reprise de l'interrogatoire, pour l'observation 3, il a été mis en évidence un déficit en G6PD chez la mère qui avait omis de le mentionner initialement. Pour l'observation 4, comme expliqué précédemment, nous nous heurtons peut être à un manque de sensibilité du test de dépistage chez une mère probablement déficitaire en G6PD mais dont les techniques de dépistage usuelles sont dépassées.

Enfin, le déficit en G6PD est un problème de santé publique pour lequel la question du dépistage néonatal systématique chez les populations à risque est légitime (forte prévalence, populations à risque identifiées, transmission génétique et gène responsable connus, tests de dépistage disponibles et peu coûteux, conséquences graves évitables). Cela est réalisé dans certains pays du monde [28] et en France dans certains hôpitaux comme au Centre Hospitalier Delafontaine, en Seine-Saint-Denis [29].

En 2004, l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) recommandait une recherche du déficit en G6PD chez les nouveau-nés ictériques traités par photothérapie dont l'histoire familiale ou l'origine géographique sont évocatrices de déficit en G6PD ou pour les nouveau-nés dont la réponse à la photothérapie est insuffisante [13].

Les recommandations canadiennes de 2007 préconisaient un dépistage systématique de tout nouveau-né issu de population à risque (Asie du sud-est, Afrique, régions méditerranéennes, Moyen Orient) et de tout nouveau-né présentant une hyperbilirubinémie sévère [30].

En France, il n'existe ni recommandation ni dépistage systématique pour le déficit en G6PD. Sur le plan économique, il a été évalué que le dépistage ciblé en France coûterait 2,5 fois moins cher que les dépenses liées aux hospitalisations pour accidents hémolytiques aigus liés au déficit en G6PD [28]. Pourtant, les questions sur la faisabilité et la sensibilité des tests ainsi que les controverses éthiques liées au dépistage néonatal systématique du déficit en G6PD semblent freiner sa mise en place.

3. Conclusion

Le déficit en G6PD peut toucher les deux sexes. L'hyperbilirubinémie, principale manifestation clinique en période néonatale, peut être sévère avec le risque d'ictère nucléaire. Les néonatalogistes doivent être sensibilisés à la recherche du déficit au G6PD, chez le garçon comme chez la fille, devant un ictère atypique pour des nouveau-nés issus de populations à risque, particulièrement si l'ictère est sévère, précoce, récidivant, prolongé, pouvant être associé à une anémie hémolytique régénérative d'autant plus quand le contexte est pauvre ou non concordant avec la cause trouvée initialement (incompatibilité érythrocytaire, infection, ...). La prévalence et les conséquences cliniques qui lui sont imputables en font un problème de santé publique pour lequel il n'y a pas, actuellement, de dépistage systématique en France. Pourtant celui-ci permettrait une information et un dépistage familial ainsi qu'une prévention des accidents hémolytiques de l'âge adulte en plus de celles des hyperbilirubinémies sévères de la période néonatale.

Tableau I : Description des observations de déficit en G6PD chez les filles

<i>Observations</i>	1	2	3	4
Origine géographique	Haïti/Guadeloupe	Martinique	Sardaigne	Congo
Terme (SA)	32	32+5	37+5	40+5
Poids de naissance (grammes)	1310	1680	3320	3500
Age de début de l'ictère (heure)	20	20	60	12
Traitement médical hors photothérapie	Albumine, Ig IV	non	Albumine, EST	Albumine
Bilirubine totale/conjugée :				
<i>Au diagnostic ($\mu\text{mol/L}$)</i>	320/11	111/0	382/10	160/0
<i>Maximale ($\mu\text{mol/L}$)</i>	320/11	197/0	491/14	445/10
Taux d'hémoglobine minimal (g/dL)	9 à 28 jours de vie	9.9 à 36 jours de vie	9.3 à 45 jours de vie	12.1 à 10 mois de vie
Activité G6PD (N : 10-20U/g Hb) <i>Nouveau-né</i>	3.9	4.7	7	3.1
<i>Mère</i>	5.8	Pas de déficit	Déficit en G6PD	Pas de déficit
<i>Père</i>	Pas de déficit	1.9	Pas de déficit	Non testé
Mutation responsable chez l'enfant	-	-	-	Matera/A- (variant III)
Mutation retrouvée chez les parents	-	-	-	Mère hétérozygote Matera/A-

EST: exsanguino-transfusion; Hb: hémoglobine; Ig: immunoglobulines; IV: intraveineux;

PK: pyruvate kinase; SA: semaines d'aménorrhée

Références

- 1 WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bull World Health Organ 1989; 67:601-11
- 2 Johnson L, Bhutani VK, Karp K, et al. Clinical report from the Pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). J Perinatol 2009; 29:S25–S45
- 3 Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal bilirubinemia in Canada. CMAJ 2006; 175:587-90
- 4 Manning D, Todd P, Maxwell M, et al. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 92:342–346
- 5 Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics 1999; 103(1):6-14.
- 6 Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. Am Fam Physician 2005; 72(7):1277-82.
- 7 Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and severe neonatal hyperbilirubinemia: a complexity of interactions between genes and environment. Sem in fetal and NN medicine 2010; 15:148-156
- 8 Cortey A. Ictère du nouveau-né : le retour de l'ictère nucléaire. Arch Pédiatr. 2012; 19(9):897-9.
- 9 Barrington KJ, Sankaran K. Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Guidelines for detection, management and prevention of

hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants. *Paediatr Child Health* 2007; 12(Suppl B):1B-12B

10 Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D et al. Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant ≥ 35 Weeks' Gestation: An Update With Clarifications. *Pediatrics* 2009; 124(4): 1193-8.

11 Kaplan M, Merlob P and Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *Journal Perinatol* 2008; 28:389–397

12 National Institute for Health and Clinical excellence. Neonatal jaundice. National Institute for Health and Clinical excellence, May 2010; Disponible sur internet: URL: www.nice.org.uk/CG98/evidence/full-guideline-245411821. Consulté le 10/02/2016

13 American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114(1):297-316

14 Riskin A, Tamir A, Kugelman A, et al. Is visual assessment of jaundice reliable as a screening tool to detect significant neonatal hyperbilirubinemia? *J Pediatr* 2008; 152(6):782-7

15 Maisels MJ1, Kring E. The contribution of hemolysis to early jaundice in normal newborns. *Pediatrics* 2006; 118(1):276-9

16 Cortey A, Renesme L, Raignoux J et al. Ictère à bilirubine non conjuguée en maternité. Modalités thérapeutiques. *Arch Pédiatr* 2014; 21 :68-70

- 17** Beutler E. G6PD deficiency. *Blood*. 1994; 84: 3613-3636
- 18** Kaplan M, Hammerman C. Neonatal screening for Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: biochemical versus genetic technologies. *Semin Perinatol* 2011; 35:155-161
- 19** May J, Meyer CG, Grossterlinden L, et al. Red cell Glucose-6-phosphate dehydrogenase status and pyruvate kinase activity in a Nigerian population. *Trop Med Int Health* 2000; 5:119-123
- 20** Kaplan M, Beutler E, Vrean HJ et al. Neonatal hyperbilirubinemia in Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient heterozygotes. *Pediatrics* 1999; 104(1):68-74
- 21** Watchko JF. Hyperbilirubinemia in African American neonates: clinical issues and current challenges. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15(3):176-82.
- 22** Zangen S, Kidron D, Gelbart T, et al. Fatal Kernicterus in a Girl Deficient in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase: A Paradigm of Synergistic Heterozygosity. *J Pediatr* 2009; 154:616-9
- 23** Kaplan M, Hammerman C, Hendrik JV. Acute hemolysis and severe neonatal hyperbilirubinemia in Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient heterozygotes. *J Pediatr* 2001; 139:137-40
- 24** Herschel M, Ryan M, Gelbart T. Hemolysis and hyperbilirubinemia in an African American Neonate heterozygous for Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Perinatol* 2002; 22:577-579

- 25** Errico MK, Iovane B, Bernardini A, et al. Haemolysis during diabetic ketoacidosis treatment in two girls with incomplete glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Acta Biomed* 2009; 80 (1): 69-72
- 26** Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood Rev* 2007;21:267-283
- 27** Mégarbane B. Déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase : quand y penser et quelles précautions prendre ? *Réanimation* 2008; 17,399-406
- 28** Jolly D. Le déficit en G6PD : arguments épidémiologiques et sociodémographiques en faveur de la nécessité d'un dépistage systématique ciblé. *Journal d'économie médicale*. 2010; 28(1):19-30
- 29** Kaddari F, Sawadogo M, Sancho J, et al. Dépistage néonatal du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) sur sang de cordon. *Ann Biol Clin*, 2004; 62(4):446-50
- 30** Barrington KJ, Sankaran K. Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants. *Paediatr Child Health* 2007; 12 Suppl B:1B-12B