

ANNEE : 2012/2013

N°

**THÈSE**

Présentée

A L'UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE

« FACULTE DE PHARMACIE DE CHATENAY MALABRY »

DE L'UNIVERSITE PARIS-SUD

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de

**DOCTEUR EN PHARMACIE**

Alia DJERABA

**EVALUATION ET STRATEGIES DE MINIMISATION DU RISQUE  
MEDICAMENTEUX DANS UNE ENZYMOPATHIE  
ERYTHROCYTAIRE : LE DEFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE  
DESHYDROGENASE (G6PD)**

Soutenue le 16 décembre 2013

**JURY :**

*Président* : Caroline Mascret

*Membre* : Marie-Laure Veyries

*Membre* : Angélique Arnoux-Charron







## **REMERCIEMENTS**

Je remercie Madame Mascret d'avoir participé à l'évaluation de mon travail, et de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je remercie Angélique Arnoux et Marie-Laure Veyries pour leur participation, leurs précieux conseils, et de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie le Docteur Evelyne Falip, pour m'avoir offert l'opportunité de travailler au sein de sa direction et de la confiance qu'elle m'a accordée pour mener à bien la mission qui m'a été confiée.

Merci à Dorothée et Nathalie qui m'ont souvent orienté dans mon travail et m'ont aidé quand j'en ai eu besoin.

Merci à Philippe Cavalié, pour ses conseils, son aide, ses commentaires pertinents dans la rédaction de cette thèse.

Je remercie Madame Zarka pour son aide, sa participation active et pour m'avoir permis la mise en place de certaines parties de cette thèse.

Je remercie également le Docteur Terchi, pour sa participation et sa bonne volonté malgré la distance et pour toutes les informations apportées.

Je remercie ma famille, mes parents pour leur soutien tout au long de la préparation de cette thèse et tout au long de ces années d'études. Merci à ma sœur pour ses commentaires et corrections et pour m'avoir toujours poussé à m'améliorer.

Merci à Feriel, Amina.A et Amina.G pour votre incommensurable soutien durant toutes ces années et en particulier cette année.

Merci à Madjid, Amine et Samir pour m'avoir permis de travailler sur ma thèse même en vacances mais avec beaucoup de bonne humeur, pour votre participation et pour m'avoir toujours soutenu.

Merci à Tina, Lily, Hani, Amin et Ramzy pour m'avoir tant encouragé et pour avoir été à mon écoute tout au long de la préparation de cette thèse.

Merci à Pierre, Laura, Amélie et tous mes amis d'ici et d'ailleurs qui m'ont apporté beaucoup de soutien.

Mes plus profonds remerciements vont à ma maman, sans qui, tout mon parcours n'aurait pas eu lieu et sans qui rien n'aurait été possible.





# **TABLE DES MATIERES**

<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	13
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	15
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	17
<b>LISTE DES ABREVIATION</b> .....	19
<b>INTRODUCTION</b> .....	21
<b>LA PATHOLOGIE</b> .....	23
<b>I- HISTORIQUE</b> .....	25
<b>II- STRUCTURE ET FONCTION DE LA G6PD</b> .....	27
<b>1- STRUCTURE</b> .....	27
<b>2- FONCTION</b> .....	28
<b>III- GENETIQUE DU DEFICIT EN G6PD ET VARIANTES</b> .....	30
<b>IV- EPIDEMIOLOGIE</b> .....	33
<b>V- PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	35
<b>1- MECANISME</b> .....	35
<b>2- INFLUENCE DES FACTEURS GENETIQUES</b> .....	36
<b>3- INFLUENCE DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX</b> .....	36
<b>4- L'ASSOCIATION A D'AUTRES PATHOLOGIES</b> .....	37
<b>VI- CLINIQUE</b> .....	37
<b>1- LE FAVISME</b> .....	38
<b>2- L'ICTERE NEONATAL</b> .....	39
<b>3- L'ANEMIE HEMOLYTIQUE</b> .....	41
❖ L'ANEMIE HEMOLYTIQUE AIGUE .....	41
❖ L'ANEMIE HEMOLYTIQUE INDUITE PAR LES MEDICAMENTS .....	41
❖ L'ANEMIE HEMOLYTIQUE INDUITE PAR LES INFECTIONS .....	42
❖ L'ANEMIE HEMOLYTIQUE CONGENTALE NON SPHEROCYTIQUE....	43
<b>VII- DIAGNOSTIC</b> .....	43
<b>VIII- DEFICIT EN G6PD ET PALUDISME</b> .....	44
<b>IX- PRISE EN CHARGE ET EVOLUTION</b> .....	45

<b>EVALUATION DU RISQUE MEDICAMENTEUX</b> .....	47
<b>I- SECURITE SANITAIRE ET ANALYSE DU RISQUE MEDICAMENTEUX</b> .....	49
1- <b>DEFINITION DU RISQUE MEDICAMENTEUX</b> .....	49
2- <b>PRESENTATION DE L'ANSM</b> .....	49
3- <b>LA DIRECTION DE LA SURVEILLANCE DE L'ANSM</b> .....	50
4- <b>LE REFERENTIEL « MEDICAMENTS ET DEFICIT EN G6PD » 2008</b> .....	50
<b>II- TRAVAIL DE MISE A JOUR DU REFERENTIEL 2008 : OUTILS DE</b>	
<b>RECHERCHE DES DONNEES ET METHODOLOGIE</b> .....	51
1- <b>MISE EN EVIDENCE DES SUBSTANCES A EVALUER</b> .....	53
❖ <b>LES CLASSES PHARMACOLOGIQUES A RISQUE CONNUES</b> .....	53
❖ <b>LA BASE « HEMATOX® »</b> .....	53
2- <b>LES DONNEES DE LA LITTERATURE</b> .....	53
❖ <b>RECHERCHE DES ARTICLES PUBLIES ET COMPARAISON</b> .....	53
❖ <b>EVALUATION DES DONNEES DE LA LITTERATURE</b> .....	56
❖ <b>CONCLUSIONS DE L'ANALYSE DES DONNEES ISSUES DE LA</b>	
<b>LITTERATURE</b> .....	57
3- <b>LES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE</b> .....	59
❖ <b>PRESENTATION DE LA BNPV</b> .....	59
❖ <b>LES ELEMENTS DE LA REQUETE ET METHODOLOGIE</b> .....	60
❖ <b>ANALYSE ET BILAN DES CAS RAPPORTES</b> .....	61
4- <b>INTERROGATION EUROPEENNE :</b> .....	63
❖ <b>MODALITES</b> .....	64
❖ <b>ELEMENTS DE L'INTERROGATION</b> .....	64
❖ <b>RESULTATS</b> .....	65
5- <b>RECHERCHE DE DONNEES DANS LES RESUMES DES</b>	
<b>CARACTERISTIQUES DES PRODUITS (RCP)</b> .....	66
6- <b>BILAN DE L'EVALUATION</b> .....	67
<b>ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES ET DES BESOINS DES</b>	
<b>PATIENTS ET DES PROFESSIONNELS DE SANTE</b> .....	69
<b>I- OBJECTIFS</b> .....	71
<b>II- METHODOLOGIE</b> .....	71
<b>III- L'ASSOCIATION FRANCAISE DE PATIENTS « VIGIFAVISME »</b> .....	72

<b>1- PRESENTATION .....</b>	<b>72</b>
<b>2-ROLE DE L'ASSOCIATION DANS LA MISE EN PLACE DU REFERENTIEL .....</b>	<b>72</b>
<b>3- INTERVIEW DE LA PRESIDENTE DE L'ASSOCIATION.....</b>	<b>73</b>
<b>IV- CONSULTATION DES PATIENTS EN FRANCE .....</b>	<b>77</b>
<b>1- QUESTIONNAIRE ET REPOSES DES PATIENTS EN FRANCE .....</b>	<b>78</b>
❖ LE QUESTIONNAIRE.....	78
❖ ANALYSE DES REPOSES.....	79
<b>V- TEMOIGNAGE D'UN MEDECIN EN ALGERIE .....</b>	<b>84</b>
<b>VI- BILAN .....</b>	<b>87</b>

**STRATEGIES DE MINIMISATION DU RISQUE HEMOLYTIQUE LIE AUX MEDICAMENTS CHEZ LES SUJETS DEFICIENTS EN G6PD ..... 89**

<b>I- COMMENT REDUIRE LE RISQUE MEDICAMENTEUX ? .....</b>	<b>91</b>
<b>II- LE REFERENTIEL « MEDICAMENTS ET DEFICIT EN G6PD » 2013.....</b>	<b>92</b>
<b>1- CONTENU DU REFERENTIEL ET ERGONOMIE .....</b>	<b>92</b>
<b>2- LES NIVEAUX DE MISE EN GARDE.....</b>	<b>94</b>
❖ REEVALUATION DES NIVEAUX.....	94
❖ LES NOUVELLES MISES EN GARDES PROPOSEES .....	94
<b>3- STRUCTURE DU REFERENTIEL.....</b>	<b>95</b>
❖ LES RECOMMANDATIONS (POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE)96	
❖ LA CONDUITE A TENIR A L'ATTENTION DES PATIENTS DEFICITAIRES EN G6PD.....	97
❖ LES INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES .....	98
<b>4- CLASSEMENT DES SUBSTANCES EN FONCTION DU RISQUE HEMOLYTIQUE CHEZ LE SUJET DEFICIENT EN G6PD .....</b>	<b>98</b>
❖ LES SUBSTANCES CONTRE-INDIQUEES.....	98
❖ LES SUBSTANCES DECONSEILLES .....	99
❖ LES MEDICAMENTS D'UTILISATION POSSIBLE SOUS STRICT RESPECT DES DOSES MAXIMALES .....	100
❖ LES SUBSTANCES D'UTILISATION POSSIBLE SANS RESCTRITION PARTICULIERE .....	100

<b>III- MISE A DISPOSITION DU REFERENTIEL ET COMMUNICATION .....</b>	<b>100</b>
<b>IV- DEVELOPPER LA COMMUNICATION ET L'INFORMATION : QUELS OUTILS ? .....</b>	<b>102</b>
<b>1- DIFFUSION DANS LES FACULTES DE MEDECINE.....</b>	<b>102</b>
<b>2- LES RESEAUX SOCIAUX.....</b>	<b>102</b>
<b>3- LES APPLICATIONS POUR SMARTPHONES.....</b>	<b>104</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>105</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>107</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>119</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1	Classification des variantes de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase selon leur activité.....	31
Tableau 2	Conclusions de l'analyse des articles issus de la littérature .....	58
Tableau 3	Conclusion de l'analyse des cas rapportés de la BNPV.....	62
Tableau 4	Bilan des réponses au questionnaire des adhérents de l'association de patients.....	80



## LISTE DES FIGURES

Figure 1	Localisation du gène de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase sur le chromosome X.....	27
Figure 2	Structure du dimère de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase...	27
Figure 3	Action de la G6PD dans le protection érythrocytaire contre les agents oxydants.....	29
Figure 4	Gène de la Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase.....	30
Figure 5	Modèles de transmission du déficit en g6pd.....	32
Figure 6	La prévalence mondiale du déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (2008).....	34



## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe I	Analyse des articles de la littérature internationale.....	121
Annexe II	Bilan des cas rapportés de la Base Nationale de Pharmacovigilance.....	129
Annexe III	La Non Urgent Information (NUI).....	139
Annexe IV	Réponses des patients au questionnaire.....	143



## **LISTE DES ABREVIATION**

<b>AFSSA</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
<b>AFSSAPS</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ANSES</b>	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ATU</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>BNPV</b>	Base Nationale de Pharmacovigilance
<b>CRPV</b>	Centre Régional de Pharmacovigilance
<b>DCI</b>	Dénomination Commune Internationale
<b>DGS</b>	Direction Générale de la Santé
<b>EM</b>	Etat Membre
<b>EMA</b>	European Medical Agency
<b>G6PD</b>	Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
<b>ICH</b>	Institut for Child Health
<b>NADP</b>	Nicotinamide Adénosine Dinucléotide Phosphate
<b>NADPH</b>	Nicotinamide Adénosine Dinucléotide Phosphate réduit
<b>NUI</b>	Non Urgent Information
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PNDS</b>	Protocoles Nationaux de Diagnostic et de soins
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit



# **INTRODUCTION**

Le déficit en glucose-6-phosphate (G6PD) est une enzymopathie héréditaire encore appelée « favisme » en raison du risque de survenue d'accident hémolytique après ingestion de fèves par les personnes déficitaires. Cette pathologie touche plus de 400 millions de personnes dans le monde, ce qui en fait le déficit enzymatique le plus répandu.

Cette pathologie est caractérisée par la survenue d'hémolyses chez les personnes atteintes de déficit en G6PD suite à un stress oxydatif souvent dû à des infections, qu'elles soient virales ou bactériennes. Cependant, certains produits environnementaux ou industriels peuvent entraîner des anémies hémolytiques, et de nombreux médicaments ont été incriminés dans la survenue d'accidents hémolytiques chez les sujets déficitaires en G6PD.

Dans le cadre de l'évaluation de la iatrogénie médicamenteuse chez les patients déficitaires en G6PD, une étude pertinente du risque hémolytique des substances médicamenteuses a été initiée en 2005 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Un référentiel nommé « Médicaments et déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase » destiné aux patients et aux professionnels de santé, voit le jour en 2008.

En 2012, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM, ex AFSSAPS) entreprend une actualisation des données du référentiel.

L'objectif de cette thèse est de présenter les travaux d'évaluation du risque et d'actualisation des données réalisés dans la cadre d'une mission dédiée, et l'intérêt apporté au quotidien des personnes atteintes mais aussi aux professionnels de santé.

Une première partie introduira le sujet avec une présentation et une description de la pathologie, puis sera développé le travail d'évaluation effectué en décrivant la méthodologie utilisée. Un chapitre sera consacré à la présentation de témoignages des différents acteurs concernés par le sujet, ayant permis d'évaluer les connaissances et les besoins. Enfin, un dernier chapitre sera dédié aux stratégies de minimisation du risque médicamenteux dans le déficit en G6PD.



# **LA PATHOLOGIE**



## I- HISTORIQUE

« . . .κυματων απεχεσθε . . . » – *tenez-vous loin des fèves* – recommandait Pythagore au VI<sup>e</sup> siècle av.J.-C (1).

Le déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) est encore appelé « favisme » du fait de la survenue d'accidents hémolytiques G6PD après ingestion de fèves chez des sujets déficients.

Ce phénomène hémolytique incriminant les fèves n'est pas récent, il est connu dans certaines populations depuis longtemps. En effet, dans la Grèce antique les recommandations de Pythagore sur l'ingestion de fèves étaient très probablement une mesure de précaution sanitaire faisant suite à l'observation d'un lien entre l'ingestion de fèves et l'apparition d'une pathologie.

Cependant, c'est au XIX<sup>e</sup> siècle que commencent à apparaître dans les revues médicales, des observations mettant en relation l'ingestion de fèves et la survenue d'un accident hémolytique, notamment au Portugal où sont publiées les premières observations d'ictères successifs chez un malade après chaque ingestion de fèves. Les premières observations en Grèce, d'anémies hémolytiques faisaient suite à des ingestions de fèves, et c'est ainsi que Pythagore recommande de ne pas consommer de fèves. Cette règle s'appliquait aux fèves grecques (kyamos Hellenikos, Vicia faba), qui étaient cultivées et largement utilisées en Méditerranée (1).

Toutefois, ce n'est qu'à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle que furent de plus en plus rapportés des cas de poussées ictériques après ingestion de fèves, créant ainsi le terme de favisme pour décrire ce phénomène. Les cas rapportés avaient tous une autre particularité : ils se localisaient pour la plupart dans le pourtour méditerranéen, avec une prédominance en Italie, en Sicile et en Sardaigne. Le terme de favisme naissait alors, décrivant cette étrange relation entre l'ingestion de fèves et la survenue de crises ictériques, dans ces régions où les fèves étaient largement cultivées (2).

En 1905, les études épidémiologiques de Gasparrini identifient plus précisément le tableau clinique, le caractère familial et l'atteinte des sujets jeunes, en particulier de sexe masculin (1).

Les premières explications possibles sur les mécanismes du favisme sont publiées dans les années 1920, lorsque les scientifiques découvrent que le déficit en G6PD semble être une défense contre le paludisme, maladie qui sévit en Grèce et dans le sud de l'Italie (1) puis une relation entre la survenue d'anémie aiguë et la prise de certains médicaments est établie par Cordes en 1926 (3).

En 1940, W. Boyd met en avant le fait que les britanniques, contrairement aux méditerranéens, ne développaient jamais de favisme après ingestion de fèves, suggérant ainsi une probable différence génétique entre les populations pouvant expliquer ce phénomène (1). En effet, les cas observés jusque-là étaient pour la majorité méditerranéens et aucun cas ne semblait être originaire du nord de l'Europe (2).

En 1952, Hockwald met en cause la primaquine dans la survenue de ces accidents hémolytiques (3). Des accidents hémolytiques similaires à ceux qui avaient été décrits suite à l'ingestion de fèves avaient été observés avec la prise de primaquine, utilisée en prévention du paludisme au cours de la guerre du Vietnam chez des GI noirs américains (2).

Ces phénomènes, initialement décrits en Méditerranée, ont ensuite été retrouvés dans de nombreuses régions africaines mais aussi en Asie et au Moyen-Orient et leur distribution se superposait à celle du paludisme (2).

Ce n'est qu'en 1956 que Carson démontre le lien entre les accidents hémolytiques et le taux bas d'activité de la G6PD dans les globules rouges de ces patients (4). En 1958, l'anomalie génétique en cause sur le chromosome X est découverte par Childs, ce qui a permis d'expliquer pourquoi la transmission de cette pathologie touchait essentiellement les hommes(3).

Puis en 1959, Harks distingue deux types de formes cliniques : les formes plus sévères dans le bassin méditerranéen et les moins sévères chez les noirs américains. La même année Beutler décrit le mécanisme biochimique de l'anémie hémolytique après la prise de médicaments oxydants (5). En 1967 l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), établit les premières recommandations pour la caractérisation du déficit en G6PD (6) ; les premières listes de médicaments à risque pour les patients déficitaires sont publiées et sont périodiquement actualisées (7).

Le gène responsable est séquencé et cloné en 1986 et des centaines de mutations de ce gène sont découvertes, mais il faudra attendre 1996 pour que le modèle humain de l'enzyme soit reproduit en trois dimensions (6).

## II- STRUCTURE ET FONCTION DE LA G6PD

### 1- STRUCTURE

La Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase est une enzyme ubiquitaire retrouvée dans toutes les cellules de l'organisme. Sa structure tridimensionnelle est définie en 1996 et plus d'une cinquantaine de séquences homologues à celles de l'enzyme humaine sont révélées en 2000 par Norato *et al.* (2). Cette enzyme est retrouvée dans la plupart des espèces avec quelques rares exceptions pour certains parasites profitant de l'action enzymatique de leur hôte ou encore certains micro-organismes vivant dans des milieux pauvres en oxygène. Chez l'être humain, la G6PD est une protéine codée par un gène constitué de 13 exons, se trouvant sur le locus q28 du chromosome X. La G6PD comporte 515 résidus (2) (figure 1).

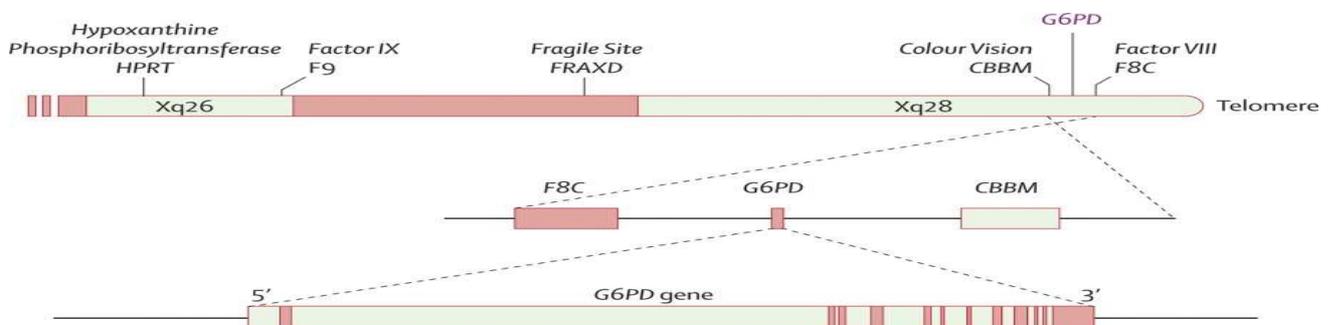


Figure 1 : Localisation du gène de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase sur le chromosome X (6)

La forme active de l'enzyme est un homo-dimère s'associant en tétramère en fonction du pH et de la force ionique (figure 2).

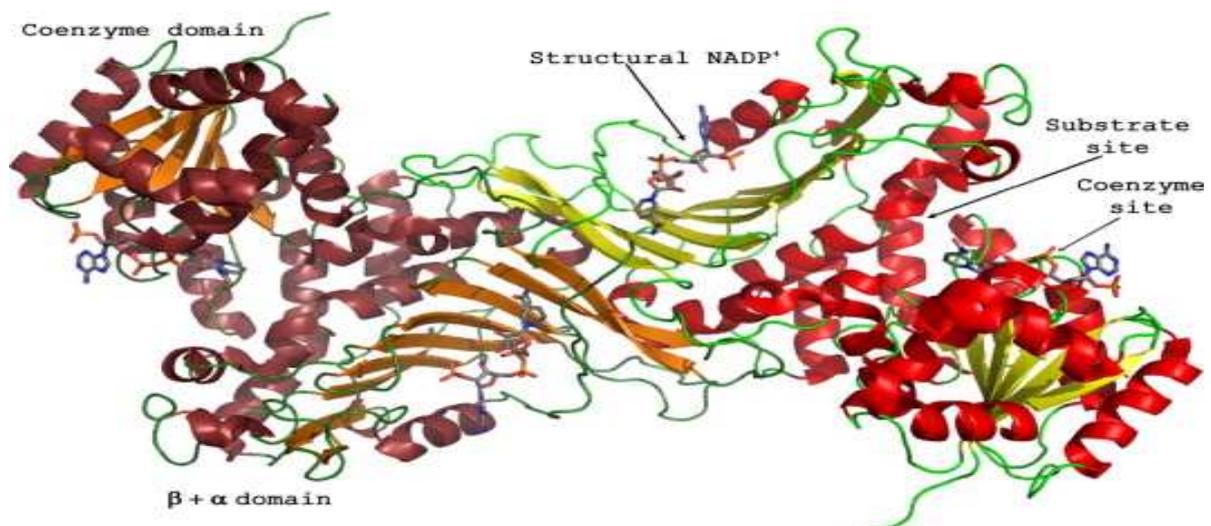


Figure 2 : Structure du dimère de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase (8)

Dans chaque sous-unité, une molécule de NADP<sup>+</sup> fait partie intégrante de la structure enzymatique et se localise à distance du site catalytique et douze régions sont distinguées dans chaque molécule de G6PD, dont les plus importantes sont la zone catalytique, la zone de contact entre les deux monomères et le site de fixation du coenzyme (2).

Chaque monomère se compose de deux domaines : le domaine N-terminal (27 à 200 acides aminés), avec un site de liaison dinucleotide  $\beta$ - $\alpha$ - $\beta$  (38-44 acides aminés) et le domaine C-terminal, plus grand, avec un site  $\beta + \alpha$ , constitué d'un repliement antiparallèle de neuf feuillets plissés.

Les deux domaines sont reliés par une hélice  $\alpha$ , qui contient la totalité des huit résidus peptidiques, agissant en tant que site de liaison du substrat (198-206 acides aminés).

La visualisation de la structure de l'enzyme, à une résolution de 3Å, révèle une molécule de NADP<sup>+</sup> dans chaque sous-unité du tétramère, à distance du site actif mais proche de l'interface du dimère. La stabilité des structures actives du tétramère est essentielle pour l'activité normale de l'enzyme (6).

## 2- FONCTION

La Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase est une enzyme cytoplasmique qui catalyse la première réaction de la voie des pentoses phosphates (PPP), permettant la conversion du glucose en pentoses nécessaires à beaucoup de réactions biosynthétiques.

Elle catalyse l'oxydation du glucose-6-phosphate en 6-phospho-glucuronate avec réduction de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP<sup>+</sup> → NADPH) (figure 3) (9).

Le NADPH joue un rôle important dans la réduction des agents oxydants, en permettant de maintenir le pool de glutathion réduit au niveau normal, particulièrement dans les globules rouges (2). Cette voie de synthèse est la seule source de NADPH dans le globule rouge. Le NADP réduit est indispensable à la protection de l'hématie et de son hémoglobine contre l'oxydation compte tenu de leur rôle dans le transport de l'oxygène (10).

Le glutathion intervient dans la protection contre l'oxydation. Il est fabriqué par les globules rouges, où il s'y trouve à une teneur importante sous sa forme réduite (GSH). Le glutathion réduit est capable de reformer des groupes -SH ayant été oxydés et s'oxyde lui-même dans une réaction avec les peroxydes et sous l'action de la glutathion peroxydase et devient alors GSSG (forme oxydée du glutathion). Cependant, pour régénérer du GSH (forme réduite) grâce à la glutathion réductase, le NADPH est indispensable et cette fonction représente ainsi la plus importante du NADPH dans les globules rouges (10).

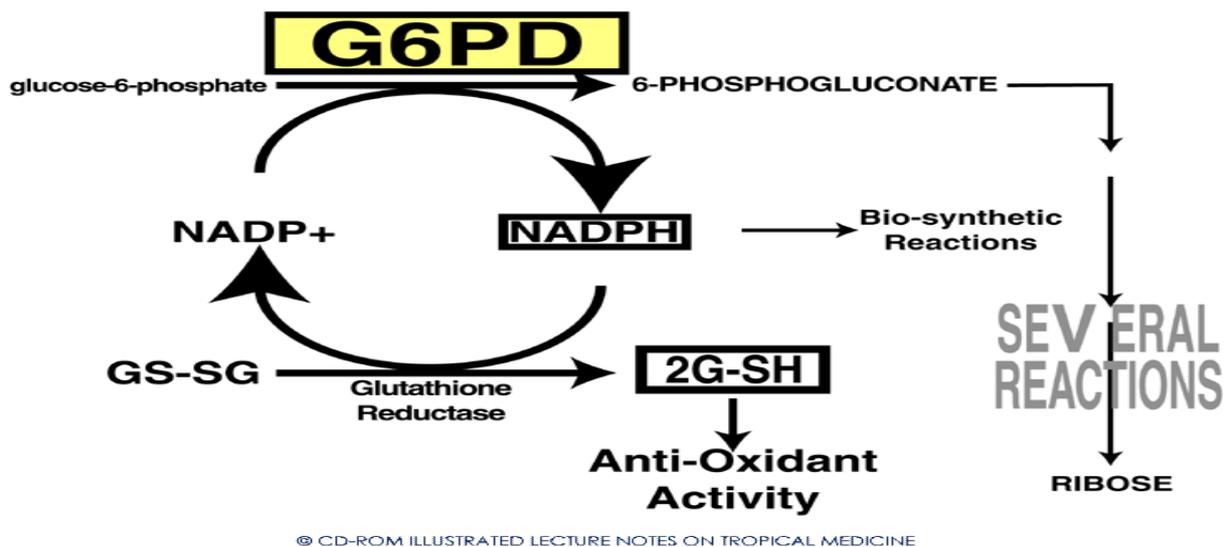


Figure 3 : Action de la G6PD dans la protection érythrocytaire contre les agents oxydants (11)

Dans un globule rouge normal, le NADP se trouve en majeure partie sous sa forme réduite (NADPH) et l'activité de la G6PD ne représente qu'environ 2 % du maximum de son activité. Le NADPH et l'ATP inhibent l'enzyme et le NADP non réduit est lié à la catalase. Lors d'un stress oxydatif, il y a augmentation de l'oxydation du NADPH et simultanément une levée de l'inhibition de la G6PD, entraînant proportionnellement une augmentation de l'activité enzymatique et du NADP.

Cette augmentation de l'activité réductrice permet ainsi au globule rouge normal de faire face aux conditions oxydatives auxquelles il peut être confronté et l'importance de ses réserves en NADP l'aide à faire face aux actions oxydatives élevées (10).

C'est ainsi que les hématies de sujets atteints d'un déficit en G6PD produisent moins de NADPH indispensable à la détoxification des radicaux libres produits par le métabolisme, les rendant beaucoup plus sensibles aux agressions oxydatives (9).

Toutes les cellules nucléées de l'organisme sont capables d'adapter leur teneur en G6PD pour répondre à un stress oxydatif, contrairement à la lignée des globules rouges. En effet, ces cellules une fois matures, présentent la particularité d'être dépourvues de noyaux et peu après l'énucléation la synthèse protéique s'arrête. Ainsi, l'enzyme présente dans les globules rouge est celle synthétisée dans les précurseurs érythroïdes, avant l'arrêt de la synthèse protéique. L'activité enzymatique est donc à son maximum dans les réticulocytes et les jeunes hématies mais le stock d'enzyme disponible diminue avec l'âge de la cellule.

Chez un sujet normal, l'activité enzymatique reste supérieure aux besoins des globules rouges, ce qui n'est pas le cas d'un sujet ayant un déficit en G6PD (2).

### III- GENETIQUE DU DEFICIT EN G6PD ET VARIANTES

Le gène codant pour la G6PD se situe sur le chromosome X ; la transmission est donc héréditaire et liée au sexe. Le gène se trouve sur le locus q28 du chromosome X, il s'étend sur 20 kb et comporte 13 exons (figure 1 & 4) (2).

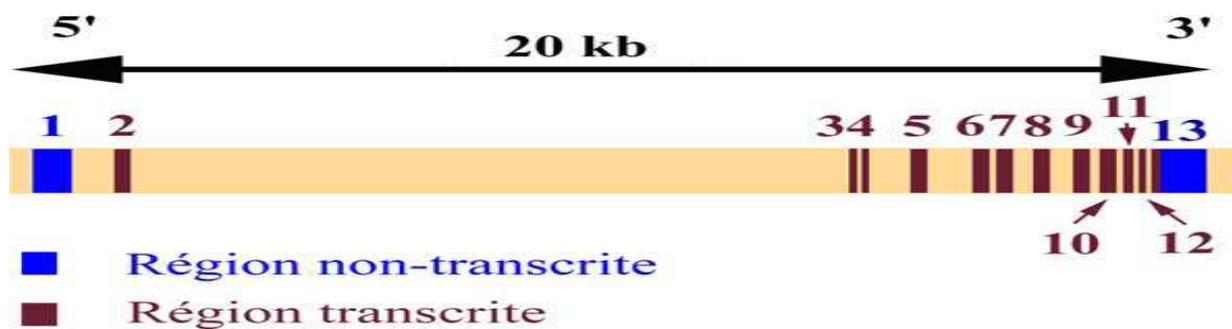


Figure 4 : gène de la Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (2)

Initialement, le déficit en G6PD a été caractérisé biochimiquement, en mesurant l'activité enzymatique résiduelle et la mobilité électrophorétique. Le déficit en G6PD peut être d'ordre quantitatif (réduction du nombre de molécules d'enzyme), qualitatif (différence de structure de l'enzyme) ou les deux.

Plus de 400 variantes biochimiques du déficit en G6PD ont été identifiées, incluant d'autres critères tels que les propriétés physico-chimiques (stabilité thermique et variables de comportement chromatographiques) et cinétiques.

Les variantes du déficit en G6PD ont été regroupées en 5 classes, selon leur activité enzymatique et les manifestations cliniques (tableau1).

L'examen des variantes de la G6PD montre que, dans la plupart des cas, le déficit est dû à l'instabilité de l'enzyme, ce qui implique que des substitutions d'acides aminés dans différentes localisations peuvent déstabiliser la molécule enzymatique (6).

La forme normale de l'enzyme est la G6PD B. Un polymorphisme fréquent où l'acide aminé aspartate remplace l'asparagine en position 126 du gène, donne la variante G6PD A. Toutefois, une seconde mutation retrouvée sur ce même allèle entraîne cette fois une

diminution de l'activité enzymatique et correspond à la variante G6PD A-, celle-ci représente environ 20 % de la population noire africaine (2).

L'instabilité de la protéine, qui est créée dans le déficit de type A-, réduit la demi-vie de la protéine de 62 jours à 13 jours et son activité ne représente plus que 0,8 % de celle d'un globule rouge jeune. La classification internationale classe la G6PD A- dans le type III (tableau1) (2).

Une variante plus sévère que la variante A-, dite méditerranéenne, présente quant à elle une demi-vie de 8 jours de la protéine. C'est la raison pour laquelle cette variante peut conduire, en présence de facteurs déclenchant, à des accidents hémolytiques sévères et est classée dans le type II (tableau1). Ce type « méditerranéen » est retrouvé, comme son nom l'indique, dans les populations du pourtour méditerranéen, mais aussi au Proche et Moyen-Orient (2).

L'OMS (L'Organisation Mondiale de la Santé) a établie une classification des différentes variantes de la G6PD selon leur activité, en cinq catégories présentées dans le tableau suivant (2) :

*Tableau 1 : Classification des variantes de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase selon leur activité(2)*

Classe	Critères	Exemple de variantes
<b>Classe I</b>	anémie hémolytique chronique, activité enzymatique inférieure à 10 % de la normale;	rare
<b>Classe II</b>	anémie hémolytique intermittente, activité enzymatique inférieure à 10% de la normale;	Type « méditerranéen »
<b>Classe III</b>	anémie hémolytique suite à un stress oxydatif, activité enzymatique comprise entre 10 et 60% de la normale;	G6PD A-
<b>Classe IV</b>	pas de déficit, activité enzymatique comprise entre 60 et 150% de la normale;	G6PD B
<b>Classe V</b>	pas de déficit, activité accrue, supérieure à 150% de la normale.	rare

La transmission héréditaire du déficit en G6PD montre un modèle typique de transmission lié au chromosome X, qui a été identifiée par le fait que le favisme avait une incidence plus élevée chez les hommes que chez les femmes, bien avant que le déficit enzymatique en G6PD ait été identifié comme en étant la cause.

Les sujets de sexe masculin sont hémizygotés pour le gène de la G6PD et peuvent, par conséquent, avoir une expression normale des gènes ou être déficients en G6PD. Les sujets de sexe féminin, qui ont deux copies du gène codant pour l'enzyme, sur chaque chromosome X, peuvent avoir un gène d'expression normale ou hétérozygote. Dans certaines populations, dont la fréquence de l'allèle déficient est très élevée, les femmes homozygotes ne sont pas rares (Figure 5).

Les femmes hétérozygotes sont des mosaïques génétiques, résultat de l'inactivation du chromosome X (dans une cellule, un des chromosomes X est inactif, mais dans les différentes cellules l'inactivation de l'un ou l'autre des chromosomes X se fait au hasard). C'est ainsi qu'un sujet féminin hétérozygote peut avoir des cellules déficientes en G6PD, telles que celles observées chez un sujet masculin. Par conséquent, ces femmes peuvent présenter le même phénotype physiopathologique (6). Bien que les femmes hétérozygotes, en moyenne, ont des manifestations cliniques moins sévères que les hommes déficients en G6PD, certaines développent des anémies hémolytiques aiguës sévères (6).

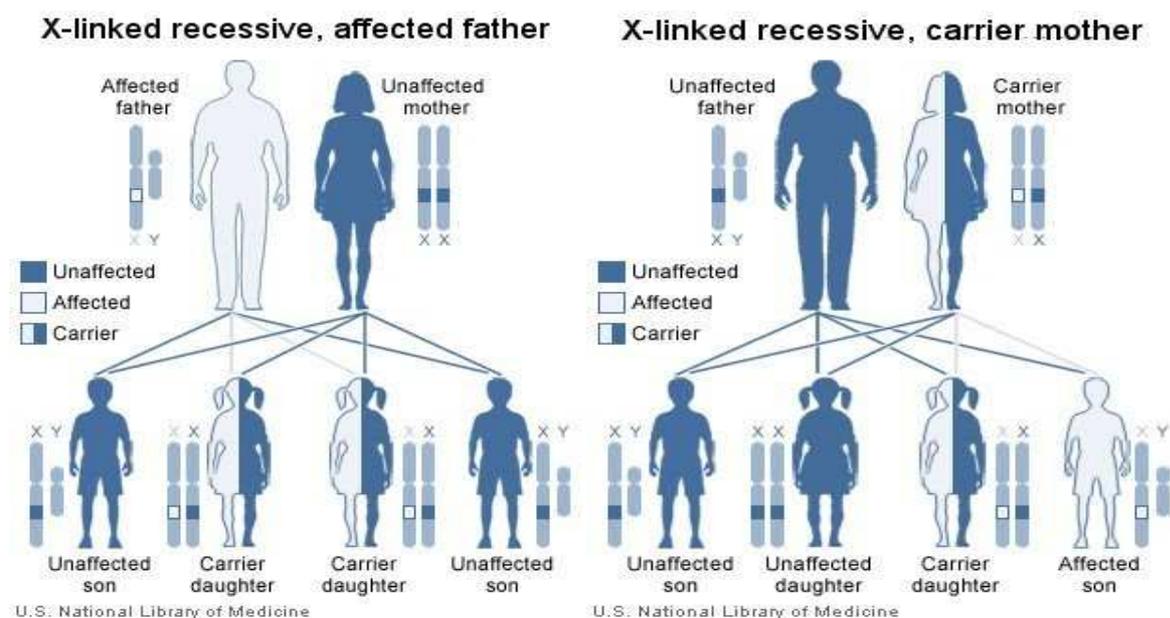


Figure 5 : modèles de transmission du déficit en g6pd (12)

Toutes les mutations du gène codant pour la G6PD qui se traduisent par une enzyme déficiente, affectent la séquence codante. 140 mutations ont été identifiées, dont la plupart sont des substitutions d'une seule base menant à des remplacements d'acides aminés. L'ensemble des mutations à l'origine d'un phénotype sévère (classe I, l'anémie hémolytique chronique non-sphérocytique) se produit dans les exons 10 et 11 (à proximité de l'interface du dimère).

De nombreuses mutations ponctuelles ont été enregistrées à plusieurs reprises dans les différentes parties du monde, ce qui suggère que l'origine provenant d'un ancêtre commun est peu probable et qu'il s'agit, par conséquent, probablement de nouvelles mutations ayant surgi indépendamment (6).

#### **IV- EPIDEMIOLOGIE**

Les allèles du déficit en G6PD sont retrouvés dans le monde entier. On estime à près de 400 millions, le nombre de personnes porteuses d'une mutation dans le gène codant pour la G6PD et provoquant le déficit.

La prévalence la plus élevée est identifiée dans le pourtour méditerranéen, l'Afrique subsaharienne, le Proche et Moyen Orient et le sud de l'Europe. Le déficit en G6PD est aussi retrouvé en Asie du Sud et le sud des îles du Pacifique. Cependant, en raison du phénomène de migration, le déficit en G6PD est aujourd'hui très répandu en Amérique du Nord et du Sud et dans certaines parties du nord de l'Europe (13).

Selon l'OMS, en 1985 la population mondiale portant au moins un ou deux gènes qui codent pour le déficit en G6PD s'élevait à environ 7,5 %. Dans le monde, le pourcentage des personnes génétiquement déficientes en G6PD correspondait à 2,9 %. De plus, 4,5 millions de nouveau-nés déficients sur 130 millions naissances, ont une vulnérabilité à l'ictère néonatal et aux hémolyses aiguës (10).

Au cours des dernières années, l'analyse moléculaire a été utilisée pour cartographier la prévalence de déficit en G6PD. La distribution mondiale du paludisme est remarquablement semblable à celle des allèles G6PD-mutés, amenant à l'hypothèse que le déficit en G6PD est une protection contre le paludisme. Deux exceptions à cette règle

géographique : l'Europe du-Sud et l'Amérique du nord. Le paludisme n'a été éradiqué dans le sud de l'Europe qu'au cours du XXe siècle; en Amérique du Nord, la présence du déficit est liée aux immigrants venus des régions où le paludisme sévit, et à leurs descendants (6).

Dans les régions d'Afrique tropicale, la variante G6PD A- représente environ 90% des déficits en G6PD. Cette variante est également fréquente dans le nord et l'Amérique du sud, dans les Antilles et dans les zones où se trouvent des personnes d'origine africaine. Par ailleurs, le déficit en G6PD A- est très répandu en Italie, dans les îles Canaries, en Espagne, au Portugal, au Moyen-Orient, y compris l'Iran, l'Egypte et Liban (6).

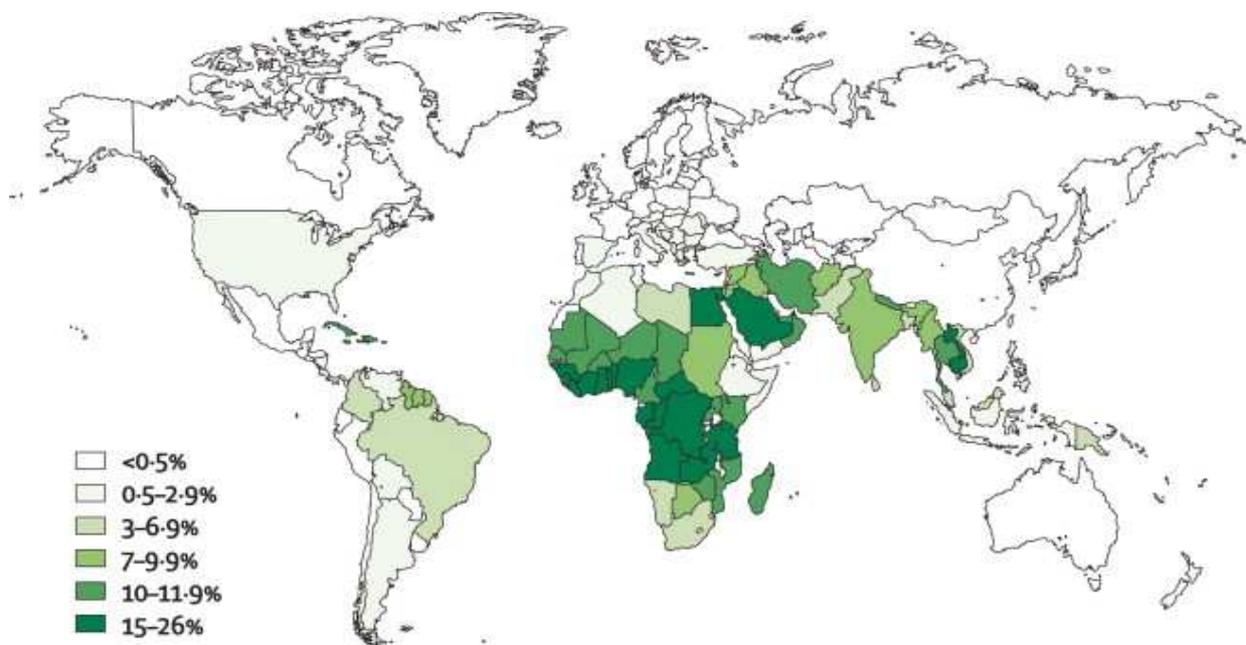


Figure 6 : La prévalence mondiale du déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (2008) (6)

Dans une étude, Ruwende et ses collègues ont noté que l'allèle G6PD A- (le plus répandue en Afrique) était associé à une réduction du risque de paludisme sévère à *Plasmodium falciparum*, pour les femmes hétérozygotes et hommes hémizygotés (46 % et 58 %, respectivement) (6). Le travail *in-vitro* sur des parasites cultivés à partir de globules rouges provenant de sujets de génotypes différents, a permis de comparer la croissance des parasites dans les globules rouges de sujets G6PD A- et méditerranéens avec celle de parasites dans des cellules saines et les résultats montrent que la croissance des parasites dans les cellules déficitaires en G6PD était plus lente que celle observée dans les cellules saines ; dans les cellules déficitaires les parasites pourraient subir des dommages oxydatifs (6),(10).

Luzzatto et ses collègues montrent quant à eux que les globules rouges ayant une activité normale de la G6PD, pris chez des femmes G6PD A- hétérozygotes (qui ont subi une inactivation aléatoire du chromosome X), avaient 2 à 80 fois plus de croissance parasitaire que les globules rouges ayant un déficit en G6PD. Ces globules rouges déficients et provenant de sang infecté par des parasites subissent une phagocytose par les macrophages à un stade précoce de maturation du parasite comparé à ceux ayant une activité enzymatique normale et infectés par le parasite ; ce qui pourrait être un autre mécanisme de protection contre le paludisme (6).

La deuxième variante la plus commune est la G6PD méditerranéenne, qui est présente dans tous les pays du pourtour méditerranéen, mais qui est également répandue au Moyen-Orient, en Inde et en Indonésie.

Dans plusieurs populations, comme les pays du Golfe persique, les variantes G6PD A- et G6PD méditerranéenne coexistent. D'autres variantes polymorphes comme « Seattle » et « Union », ont été signalées dans le sud de l'Italie, en Sardaigne, en Grèce, dans les îles Canaries, en Algérie, en Allemagne et en Irlande. La variante G6PD « Union » a également été signalée en Chine (6).

En France, le nombre de personnes atteintes de déficit en G6PD s'élève approximativement à 250.000 personnes, avec 10 fois plus d'atteinte des hommes que des femmes (14). 150.000 naissances en France sur 800.000 chaque année sont à risque dont 9000 présentent un déficit en G6PD (15).

## **V- PHYSIOPATHOLOGIE**

### **1- MECANISME**

Comme indiqué ci-dessus, la G6PD est une enzyme de la voie des pentoses phosphates. Elle catalyse l'oxydation du glucose-6-phosphate et réduit le nicotinamide adénine dinucléotide (NADP<sup>+</sup>). Le NADPH réduit permet de régénérer du glutathion ayant pour rôle la neutralisation des peroxydes toxiques pour les globules rouges. Ainsi, les hématies des personnes ayant un déficit en G6PD produisent moins de NADPH et sont de ce fait beaucoup plus sensibles à l'hémolyse causée par un stress oxydatif dû à une infection, l'ingestion de fèves ou encore certains médicaments (9).

Lors d'un stress oxydatif, chez un sujet déficient en G6PD, la présence de radicaux libres en excès provoque une accélération de la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine,

des corps de Heinz se forment à partir des dérivés oxydés de l'hémoglobine, ils précipitent et se fixent à la membrane du globule rouge ; ces derniers sont fragilisés et éliminés lors du passage dans la rate (2).

L'étude des différentes variantes a montré que le déficit résulte dans la plupart des cas d'une anomalie de structure de l'enzyme causant une réduction de son activité. Du point de vue génétique, il s'agit le plus souvent de mutations faux-sens ou de délétions. Parfois, le problème résulte d'une instabilité protéique due au mauvais repliement de la structure enzymatique, sa partie centrale hydrophobe se retrouvant ouverte aux milieux aqueux qui l'entoure. L'interface entre les régions avoisinant l'interface entre les deux sous-unités de l'enzyme empêche la réalisation de la forme dimère active (2).

## **2- INFLUENCE DES FACTEURS GENETIQUES**

Le déficit en G6PD est le deuxième déficit enzymatique héréditaire le plus fréquent dans le monde (9). La transmission étant liée au chromosome X, les hommes sont toujours symptomatiques contrairement aux femmes qui, elles, sont porteuses de l'anomalie et la transmettent mais qui sont en général cliniquement asymptomatiques. Toutefois, chez les femmes homozygotes ou hétérozygotes en fonction de l'inactivation de l'un ou l'autre des chromosomes X, le déficit en G6PD peut alors être symptomatique chez ces femmes (9).

## **3- INFLUENCE DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX**

Plusieurs agents environnementaux sont susceptibles de provoquer des accidents hémolytiques, ces facteurs ont pour particularité commune d'avoir des propriétés d'oxydo-réduction. Le premier de ces facteurs est l'ingestion de fèves, suivi de la prise de certaines substances médicamenteuses ayant des propriétés oxydantes. Comme décrit plus haut, les premières substances médicamenteuses incriminées dans la survenue d'hémolyses aiguës sont les antipaludéens. La chloroquine, par exemple, réduit le taux de glutathion disponible et accroît l'effet toxique des radicaux libres oxygénés et la primaquine agit en créant un stress oxydatif sur le globule rouge par action de l'un de ses métabolites hépatiques et consomme du GSH (2).

D'autres substances, comme le chloramphénicol et les sulfamides, sont connues pour avoir un effet oxydant, en baissant le taux de GSH de manière dose dépendante.

D'autres agents environnementaux ayant un effet oxydant peuvent se surajouter, mais les réponses restent variables d'un sujet déficient à l'autre (2).

#### 4- L'ASSOCIATION A D'AUTRES PATHOLOGIES

Les hémolyses aiguës ou chroniques dues au déficit en G6PD peuvent être exacerbées par l'association à d'autres anomalies génétiques du globule rouge comme la thalassémie, le déficit en pyruvate kinase, la sphérocytose et autres maladies héréditaires de la membrane érythrocytaire ou encore l'anémie dysérythropoïétique congénitale (6).

La prévalence élevée de certaines variantes de la G6PD dans différentes populations et groupes ethniques, augmente la probabilité de trouver des associations avec d'autres pathologies. La drépanocytose et la thalassémie sont les pathologies les plus souvent retrouvées associées au déficit en G6PD (8).

Des études ont montré l'augmentation de la prévalence du déficit en G6PD chez des sujets drépanocytaires, sans pour autant montrer une augmentation du nombre d'accidents hémolytiques, d'épisodes infectieux, de transfusions ou de complications chroniques ; soit une absence d'influence sur la sévérité de la maladie lors d'une telle association (16) . Il en ressort principalement, que ces probables associations surviendraient sous l'influence de facteurs environnementaux comme le paludisme principalement. Il est rapporté qu'à la naissance, la prévalence du déficit en G6PD était la même chez les sujets normaux et les sujets drépanocytaires et que la plus grande fréquence de sujets déficients en G6PD apparaissait surtout après la naissance (17).

L'association de carence en G6PD et du syndrome de Gilbert<sup>1</sup> augmenterait la susceptibilité aux ictères néonataux et hyperbilirubinémies, chez les sujets atteints (8).

De plus, une étude de cohorte menée en Sardaigne par Pierluigi Cocco *et al.* a montré une baisse de la mortalité par maladie cardiovasculaire chez les personnes déficientes en G6PD (18). L'hypothèse pouvant expliquer ce phénomène serait que le déficit en G6PD pourrait fournir une certaine protection contre la réponse vasculaire hyperthrophique en diminuant l'action de la NADPH oxydase.

#### VI- CLINIQUE

La manifestation clinique du déficit en G6PD chez l'adulte est l'hémolyse aiguë, dont l'intensité est variable d'un sujet à l'autre, pouvant être déclenchée par différents facteurs ayant une activité oxydante (19). La crise hémolytique peut être accompagnée de douleurs

---

<sup>1</sup> Altération héréditaire multifactorielle associée à un niveau élevé de bilirubine dans le sang

abdominales, fièvre et pâleur, céphalées, fatigue et parfois une anorexie inexpliquée, un ictère et parfois une hémoglobinurie.

Dans les formes typiques, l'hémolyse est modérée et survient un à trois jours suivant l'exposition au produit oxydant (parfois moins). Des tableaux cliniques sévères sont possibles et peuvent entraîner, entre autres, un état de choc (19).

Le déficit en G6PD est une cause majeure d'ictère néonatal dans le monde ; l'ictère néonatal peut conduire à une infirmité motrice cérébrale voire au décès du nouveau-né dû à un ictère nucléaire.

Cette anomalie enzymatique peut aussi être à l'origine de crises hémolytiques quelquefois mortelles chez les enfants ou même plus tard dans la vie adulte, ces crises pouvant être causées par la prise de certains médicaments ou par l'ingestion de fèves (10).

La gravité et la fréquence des complications varient avec la diversité des dispositions génétiques, des facteurs culturels et environnementaux (10).

Les études ont montré que le processus d'hémolyse est en général bref et d'arrêt spontané chez les sujets noirs G6PD A- et seuls les globules rouges âgés sont détruits. Le tableau clinique est, en revanche, plus sévère pour les sujets portant la variante méditerranéenne : l'hémolyse ne s'arrête pas spontanément et peut mener à une insuffisance rénale aiguë nécessitant une transfusion (19).

## **1- LE FAVISME**

Les manifestations cliniques suivant l'ingestion de fèves ont été de plus en plus rapportées à la fin du XIXe – début du XXe siècle. Dans les pays méditerranéens où les fèves sont de consommation fréquente, le favisme est l'une des manifestations les plus graves du déficit en G6PD. C'est ainsi qu'il est souvent associé à la variante méditerranéenne, bien que tous les individus atteints ne présentent pas d'accident hémolytique à la suite de l'ingestion de fèves, de même que le favisme n'est pas systématique chez une même personne déficiente.

L'hémolyse débute quelques heures après l'ingestion de fèves, donnant des urines foncées (rouges, voire noires), puis un état de choc (6).

Les fèves contiennent deux glycosides, la vicine et la convicine, dont l'hydrolyse conduit à la divicine et à l'isouramil, ces composés ont des propriétés oxydantes voisines de celles de la quinine. La consommation des variétés de *Vicia faba* (fèves ou féveroles), les plus répandues,

est interdite chez les sujets atteints de déficit en G6PD, et ce quel que soit son mode de préparation ou de conservation. Les compléments alimentaires contenant des extraits de fèves doivent également être évités. De même que la consommation de fèves par une mère atteinte est susceptible d'induire une hémolyse chez le nouveau-né ou son nourrisson atteint du déficit et allaité au sein (19).

Le favisme se manifeste par une anémie hémolytique aiguë, en général dans les 24 heures suivant l'ingestion des fèves. De plus, l'hémoglobinurie observée dans ces cas est plus grave que celle déclenchée par une infection ou une prise médicamenteuse : l'anémie est en général sévère et aiguë, conduisant chez certains patients à une insuffisance rénale aiguë. Les événements hémolytiques au cours du favisme peuvent être intravasculaires ou extravasculaires, nécessitant parfois une transfusion sanguine. Les campagnes de prévention dans les zones à forte prévalence du déficit en G6PD, ainsi que le dépistage néonatal et l'éducation thérapeutique, ont permis de réduire considérablement l'incidence des épisodes hémolytiques (6).

## **2- L'ICTERE NEONATAL**

La bilirubine issue du catabolisme de l'hème, est liée à l'albumine dans la circulation et transportée vers le foie où elle sera combinée à l'acide glucuronique par réaction enzymatique produisant des mono et diglucuronides excrétés par la bile.

Chez les nouveau-nés, la majorité de la bilirubine conjuguée est hydrolysée en bilirubine non conjuguée après son passage intestinal et réabsorbée pour repasser dans la circulation sanguine. Ainsi à la naissance, un taux de bilirubine dans le sang défini comme anormalement élevé en fonction de l'âge et du poids du nouveau-né, peut être observé et le risque de cette hyperbilirubinémie non traitée, est l'ictère nucléaire pouvant mener à des séquelles neurologiques, un retard mental de l'enfant et même un décès. Le déficit en G6PD entraîne une augmentation de l'incidence de l'ictère néonatal, pour des raisons encore mal connues, mais il semblerait que les nouveau-nés déficients en G6PD aient une réduction de la capacité de conjugaison de la bilirubine et de son élimination par le foie (8).

Les données des études indiquent que près d'un tiers des nouveau-nés de sexe masculin présentant un ictère néonatal ont un déficit en G6PD, mais le déficit est moins fréquent chez les nouveau-nés de sexe féminin présentant un ictère.

L'ictère néonatal se manifeste en général de 1 à 4 jours suivant la naissance.

L'ictère nucléaire, bien que rare, peut produire des dommages neurologiques permanents s'il n'est pas rapidement pris en charge (6).

Tous les enfants atteints de déficit en G6PD ne présentent pas d'ictère, le risque semble varier d'une population à une autre, et au sein d'une même population en fonction des facteurs environnementaux et temporels, sans oublier les facteurs génétiques et culturels.

L'apparition d'un ictère néonatal, sa fréquence et sa gravité dépendent de certaines variables décrites par l'OMS, à savoir (10) :

- le taux d'activité de la G6PD dans le foie et la nature du variant concerné ;
- la constitution et les variations génétiques (il semblerait par exemple que la maturation des enzymes hépatiques serait plus lente chez un enfant asiatique que chez un enfant européen, tandis que d'autres variations génétiques portant sur d'autres enzymes érythrocytaires auraient un effet additif);
- des facteurs exogènes comme la maturité du nourrisson. En effet, l'ictère néonatal est plus sévère et plus dangereux chez un nouveau-né prématuré, mais aussi le mode d'allaitement (l'ictère néonatal est plus fréquent chez l'enfant nourri au sein) ;
- la fréquence des étiologies infectieuses, des infections de l'ombilic par exemple (dans ce cas le déficit en G6PD entraîne une augmentation plus importante de la bilirubine sérique) ;
- et la prise, par la femme enceinte hétérozygote, de substances ayant une action hémolytique, comme les fèves ou certains médicaments car ces agents hémolytiques peuvent passer dans l'organisme du fœtus par voie transplacentaire et chez le nouveau-né lors de l'allaitement (10).

Malgré la prise en considération de ces variables, d'autres facteurs inconnus ont une influence sur la fréquence et la sévérité de l'ictère néonatal associé à un déficit en G6PD (10). Le dépistage néonatal du déficit n'est pas systématique, mais il est nécessaire lorsqu'un nouveau-né développe une hyperbilirubinémie dans les premières 24 heures de sa vie ou chez les nourrissons ayant des antécédents d'ictère néonataux.

### 3- L'ANEMIE HEMOLYTIQUE

#### ❖ L'ANEMIE HEMOLYTIQUE AIGUE

L'anémie hémolytique aiguë se manifeste sous forme d'épisodes aigus d'hémolyses intravasculaires qui surviennent chez des sujets jusque-là asymptomatiques et se produisent à la suite d'une infection ou de l'ingestion de fèves ou même de certains médicaments.

La crise survient sous forme de malaise avec douleurs abdominales et au bas du dos avec une hémoglobinurie et des urines rouges ou noires accompagnent les symptômes. L'hémolyse intravasculaire est rapidement confirmée par prélèvement sanguin et aide sensiblement au diagnostic. Lors d'épisodes aigus, le taux de lactate déshydrogénase augmente rapidement et les frottis sanguins peuvent révéler une anisocytose<sup>2</sup>, polychromasie<sup>3</sup> et une poikilocytose<sup>4</sup> avec des formes anormales particulières.

Les épisodes hémolytiques aigus peuvent survenir tant chez les hommes déficients que chez les femmes, bien qu'ils aient tendance à être moins sévères chez les femmes déficientes.

L'hémolyse sévère doit être surveillée et une supplémentation en acide folique et en fer par voie orale peut être proposée pour une courte durée afin d'aider à rétablir le taux d'hémoglobine (8).

#### ❖ L'ANEMIE HEMOLYTIQUE INDUITE PAR LES MEDICAMENTS

L'une des problématiques quotidiennes du déficit en G6PD est l'exposition au risque de pathologie iatrogène. Cette relation a été révélée à la suite de l'étude des anémies hémolytiques provoquées par l'administration de primaquine chez certains soldats noirs américains pendant la seconde guerre mondiale (2). D'autres médicaments ont ensuite montré un effet similaire, dû à leur action oxydante. La lésion oxydative provoquée entraîne une dénaturation et une précipitation de l'hémoglobine pour former des corps de Heinz, provoquant le piégeage du globule rouge dans la rate où il est détruit (10).

Quelques médicaments incriminés auraient un effet uniquement à très forte dose, mais une prudence s'impose néanmoins lors de la prescription, car certaines substances provoqueraient des réponses différentes d'un individu atteint à l'autre. Certaines substances pourraient causer une hémolyse chez les sujets portant la variante méditerranéenne, mais ne la provoqueraient pas chez les sujets africains A- (19).

---

<sup>2</sup>Cellules de tailles différentes, <sup>3</sup>présence d'hématies de couleur bleuté, <sup>4</sup> présence d'hématies déformées

D'autres substances ont un mécanisme d'action toxique connu, comme par exemple la Chloroquine qui peut pénétrer dans les vacuoles riches en catabolites de l'hémoglobine produites par le parasite responsable du paludisme. Ce médicament, en réduisant le taux de GSH, rend difficile la détoxification et augmente l'effet toxique des radicaux oxygénés libérés. La primaquine agit par action d'un de ses métabolites hépatiques par le biais d'un stress oxydant sur l'érythrocyte et consomme du GSH (19).

La symptomatologie de l'hémolyse aiguë va d'une anémie légère et passagère à une anémie pouvant évoluer rapidement, avec un ictère, des douleurs abdominales et dorsales, une hémoglobinurie et splénomégalie transitoire.

La réaction hémolytique aiguë présente cependant la particularité d'être variable, l'hémolyse n'est pas constante chez tous les sujets atteints du déficit ni même systématique chez un même sujet et la même cause n'a pas obligatoirement les mêmes effets (10).

La variabilité interindividuelle peut être due aux différentes variantes de la G6PD ou à d'autres différences génétiques, dans le globule rouge ou dans certains organes comme le foie. D'autres facteurs, comme le polymorphisme dit acétylateur rapide/ acétylateur lent, qui modifie la vitesse d'inactivation hépatique de certains médicaments, entraîne de ce fait des réactions différentes aux médicaments d'un sujet à l'autre (10).

#### ❖ L'ANEMIE HEMOLYTIQUE INDUITE PAR LES INFECTIONS

Beaucoup d'épisodes hémolytiques ont souvent été attribués à tort à des médicaments et étaient en fait dus à une infection, qui demeure probablement la cause la plus fréquente d'hémolyse chez le sujet déficient en G6PD (19).

L'anémie hémolytique, dans les cas induit par une infection, s'accompagne d'un discret ictère et d'une réticulocytose faible ou absente. Les agents infectieux les plus fréquemment associés aux crises hémolytiques sont *Escherichia coli*, le streptocoque bêta-hémolytique et les rickettsies. Les hépatites virales peuvent également induire des hémolyses sévères (19).

Enfin, chez les sujets déficients en G6PD, des hémolyses ont été attribuées à la décompensation acidocétosique d'un diabète latent (20). Néanmoins, le lien épidémiologique entre ces deux entités reste discuté (16), (18).

## ❖ L'ANEMIE HEMOLYTIQUE CONGENITALE NON SPHEROCYTIQUE

Certaines variantes du déficit en G6PD causent des hémolyses chroniques conduisant à des anémies hémolytiques dites congénitales non-sphérocytiques. Ces variantes sont sporadiques et les troubles apparaissent généralement dans l'enfance. Les sujets qui développent une anémie hémolytique ont des antécédents d'ictère néonatal, une anémie chronique pouvant être exacerbée par un stress oxydatif et nécessitant une transfusion, des calculs biliaires et une splénomégalie (6).

### VII- DIAGNOSTIC

Le diagnostic cognitif du déficit en G6PD est basé sur l'estimation de l'activité de l'enzyme, par analyse spectrophotométrique quantitative de la vitesse de production de NADPH à partir de NADP. Pour un dépistage rapide, plusieurs méthodes semi-quantitatives ont été appliquées, comme le « Dye-decoloration test » développé par Motulsky en 1961. En raison de son faible coût, le « fluorescent spot test » est le test le plus fréquemment utilisé. Il se pratique par prélèvement sanguin sur papier absorbant et indique le déficit en G6PD lorsque la goutte de sang devient fluorescente sous lumière ultraviolette. D'autres tests semi-quantitatifs peuvent également être utilisés. En cas de positivité du spot test, la mesure spectrophotométrique de l'activité enzymatique, est la méthode de référence à pratiquer (3), (6).

Des problèmes de diagnostic peuvent survenir pour certaines variantes de déficit en G6PD. C'est notamment le cas lorsque la mesure de l'activité enzymatique se fait lors d'un épisode aigu d'hémolyse, ou en présence d'un niveau élevé du nombre de réticulocytes car le niveau d'activité chez les jeunes érythrocytes est plus élevé que dans les cellules plus matures, ce qui fausse donc les résultats en donnant un faux négatif de déficit en G6PD. D'autres difficultés peuvent également être rencontrées dans le dépistage des nouveau-nés, chez lesquels la population de globules rouges est jeune. Aucun de ces tests ne permet un dépistage fiable pour le diagnostic des femmes hétérozygotes, car la mosaïque des chromosomes X conduit à un déficit partiel. Les femmes hétérozygotes présentant une inactivation extrêmement biaisée du chromosome X ont une activité enzymatique allant de l'hémizyote à la normale. L'analyse moléculaire est la seule méthode par laquelle un diagnostic définitif peut être fait chez un sujet de sexe féminin (6).

L'OMS recommande la nécessité d'une caractérisation biochimique complète de l'enzyme seulement pour identifier une nouvelle variante. Le développement de méthodes moléculaires de diagnostic simples (PCR, séquençage direct, électrophorèse dénaturante en gel de gradient), qui permettent de détecter des mutations spécifiques, ont permis des dépistages, des études des cas familiaux et, rarement, dans des cas très sévères, le diagnostic prénatal (6).

Les mutations les plus fréquentes (Méditerranéenne, A-, Seattle, Union) peuvent être rapidement détectées après amplification par PCR de l'exon approprié de la G6PD.

En pratique, les tests pour détecter le déficit en G6PD devraient toujours être pratiqués lors d'une réaction hémolytique aiguë provoquée par une exposition à un médicament connu oxydatif, une infection, ou l'ingestion de fèves, que ce soit chez des enfants ou des adultes, en particulier s'ils sont d'origine africaine, méditerranéenne, ou d'origine asiatique. En outre, les membres des familles (surtout les hommes) chez qui les ictères, splénomégalies, ou lithiases biliaires sont récurrentes doivent être testés pour le déficit G6PD. De même, que les nouveau-nés souffrant de graves ictères néonataux, en particulier ceux d'origine méditerranéenne ou africaine, sont tout à fait susceptibles d'avoir un déficit en G6PD (6).

### **VIII- DEFICIT EN G6PD ET PALUDISME**

Le déficit en G6PD peut être à l'origine de complications invalidantes et parfois même mortelles représentant des inconvénients considérables de cette pathologie. Cependant, la fréquence élevée de ce déficit dans de nombreuses populations a mené à penser qu'il devait exister un avantage sélectif de cette pathologie, qui permettrait de compenser les désavantages ou les équilibrer (10).

C'est ainsi qu'il a été mis en évidence, l'aspect relativement particulier du déficit en G6PD d'assurer une protection contre le paludisme. En effet, le déficit se superpose aux zones d'infestation par le *Plasmodium falciparum* (2). En Afrique et en Asie du sud ouest où cette infection est endémique, l'incidence du déficit en G6PD est d'environ 10 % de la population (9). Alors que dans les zones non touchées par le paludisme comme l'Europe du nord ou le Japon, l'incidence du déficit ne dépasse pas 0,1 % de la population.

La démonstration de l'effet protecteur du déficit en G6PD dans le paludisme a été présentée par Luzzatto *et al* (21).

Les sujets présentant un déficit en G6PD ont un mécanisme de défense érythrocytaire défaillant, le globule rouge d'un sujet déficient étant plus riche en composés oxydants ce qui représente un avantage lors d'une infestation palustre, le parasite étant sensible aux agents oxydants le milieu devient peu favorable à son développement (2), (22).

Les études in-vitro de culture de parasites dans les globules rouges provenant de sujets ayant des génotypes différents, ont permis d'appuyer l'hypothèse du paludisme, en mettant en avant la susceptibilité des parasites au stress oxydant (23).

## **IX- PRISE EN CHARGE ET EVOLUTION**

Le traitement du déficit en G6PD repose essentiellement sur la prévention et la prise en charge des accidents hémolytiques lié à ce déficit. Ces accidents hémolytiques varient en fonction du degré et de la sévérité des symptômes. En général, ils sont de guérison spontanée et il est parfois proposé une supplémentation en vitamine E ou en acide folique (19), (24).

En effet, la vitamine E agit à l'intérieur de la membrane cellulaire en tant qu'antioxydant biologique et peut empêcher la destruction prématurée des globules rouges lors d'une anémie hémolytique due à un déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Certaines études ont montré qu'une supplémentation en vitamine E améliorerait le taux d'hémoglobine et le nombre de globules rouges à la suite d'une anémie hémolytique chez un groupe de sujets déficients, par rapport au groupe témoin, ce qui prouverait que la vitamine E par son pouvoir antioxydant réduirait le taux d'hémolyse chez des sujets atteints de déficit en G6PD (25).

Dans l'hémolyse chronique il n'y a pas de traitement efficace et dans les cas d'hémolyses sévères, il peut être nécessaire de recourir à la transfusion, comme dans le favisme par exemple. D'autres accidents plus rares mais plus sévères nécessitent une exsanguino-transfusion, cela peut être le cas dans certaines formes graves de la variante méditerranéenne.

L'ictère néonatal lié au déficit en G6PD est quant à lui traité par photothérapie des nouveau-nés, et quelques fois l'exsanguino-transfusion peut s'avérer indispensable (24).

La découverte de la sensibilité des sujets atteints par le déficit, aux fèves ainsi qu'à tout produit ayant un effet oxydant, a mené à l'interdiction de la consommation de fèves chez ces sujets et à la contre-indication de certains médicaments et aliments.

En 2006, l'AFSSA (aujourd'hui l'ANSES) a publié des recommandations concernant l'alimentation des personnes présentant un déficit en G6PD (26) et en 2008 l'AFSSAPS

(aujourd'hui l'ANSM) a mis à disposition un référentiel sur les médicaments en cas de déficit en G6PD (27), permettant aux patients et à leurs médecins une meilleure prévention des accidents hémolytiques et d'améliorer le quotidien des sujets atteints par une meilleure gestion de la maladie. La réduction des crises hémolytiques doit contribuer à leur permettre de mener une vie normale.

Des études ont cependant démontré que les patients portant un déficit de type A- sont soumis à un risque plus important de complications septiques ou d'anémies post-traumatiques (20). Aussi la vigilance est-elle fortement recommandée chez ces patients.

En 1990, l'OMS a déclaré que près de 7 % de la population dans le monde porte le gène du déficit en G6PD, comptant environ 16 % en moyenne en Afrique, mais à cette époque la liaison entre l'ictère néonatal et le déficit en G6PD n'était pas évaluée correctement. La mise en place de campagnes d'éducation sanitaire des patients dans les pays où la maladie sévit, a montré une réduction de l'incidence des ictères nucléaires (10).

En règle générale, les sujets atteints de déficit en G6PD ont une bonne espérance de vie. Lorsque la maladie est bien connue et prise en charge en appliquant les moyens de prévention adéquats, les sujets peuvent avoir une vie tout à fait normale. Encore faut-il connaître sa maladie et les facteurs environnementaux à risques, afin de pouvoir éviter tout accident.

Seulement, quelles sont les connaissances des personnes atteintes et de leurs familles sur la maladie ? Peut-on exclure les personnes atteintes d'un déficit en G6PD du bénéfice thérapeutique de certaines substances sous prétexte que des cas exceptionnels d'accidents hémolytiques ont été rapportés dans la doctrine scientifique ou par méconnaissance de l'effet oxydant ou non de certaines molécules ?

**EVALUATION DU RISQUE  
MÉDICAMENTEUX**



## **I- SECURITE SANITAIRE ET ANALYSE DU RISQUE MEDICAMENTEUX**

### **1- DEFINITION DU RISQUE MEDICAMENTEUX**

Le risque médicamenteux, ou iatrogénie médicamenteuse, est comme son nom l'indique un risque d'effet indésirable lié à la prise d'un médicament seul, ou d'une association de médicaments, pouvant être dû à une incompatibilité avec le patient ou à une erreur (28).

Le déficit en G6PD est une pathologie à laquelle est clairement associé le risque médicamenteux. En effet, le risque médicamenteux est bien présent dans ce cas particulier où le sujet atteint de déficit se trouve face à un risque d'hémolyse à la suite de la prise d'un médicament n'ayant pas cet effet indésirable comme caractéristique.

### **2- PRESENTATION DE L'ANSM**

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la Santé. Elle a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et mise en place le 1<sup>er</sup> mai 2012 (à la suite de la publication du décret n° 2012-597 du 27 avril 2012). L'ANSM a repris les missions, les obligations et les compétences exercées par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) (29).

L'ANSM est ainsi chargée d'évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits de santé tout au long de leur cycle de vie.

Elle évalue la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité de ces produits. Elle en assure la surveillance et le contrôle en laboratoire, et conduit des inspections sur les sites de fabrication notamment (29).

L'agence est organisée de manière matricielle, afin de permettre une meilleure efficacité et réactivité dans la prise de décisions et de meilleures interactions entre les différentes équipes de l'agence. Elle est constituée de :

- 8 directions produits disposant chacune d'un portefeuille produits dont elle assure les différentes activités et missions spécifiques ;
- 5 directions métiers qui interagissent étroitement avec les directions produits dans le but de gérer au mieux les dossiers et d'assurer l'expertise et la cohérence de la méthodologie de travail ;

- 4 directions ressources mettant à disposition de l'ensemble de l'Agence les ressources financières, éléments logistiques, moyens humains ainsi que les outils et procédures, permettant à l'Agence de mener ses différentes missions à bien;
- Et une agence comptable (30)

### **3- LA DIRECTION DE LA SURVEILLANCE DE L'ANSM**

La Direction de la Surveillance est l'une des cinq directions métiers de l'ANSM. Elle est en charge d'assurer la sécurité d'emploi des produits de santé une fois que ces derniers sont mis sur le marché. Via des systèmes de surveillance et les réseaux de vigilance, la direction se charge de surveiller les signaux et alertes relatifs à tous les produits de santé, elle organise l'évaluation de ces signaux et alertes ainsi que la gestion du risque ; elle assure d'autre part l'animation, la coordination et la structuration des différents réseaux de vigilance. C'est ainsi que la Direction de la Surveillance représente l'Agence pour ce qui est de la sécurité des produits de santé, dans les instances européennes et internationales.

La direction a aussi pour mission (31):

- Le contrôle de la publicité pour les médicaments et dispositifs médicaux,
- Le contrôle de la sécurité et de la qualité concernant l'approvisionnement des médicaments;
- Et par le biais de son service d'études économiques des produits de santé, elle réalise une analyse du marché des produits de santé d'un point de vue médico-économique avec toujours le même objectif : la sécurité sanitaire.

### **4- LE REFERENTIEL « MEDICAMENTS ET DEFICIT EN G6PD » 2008**

Suite aux actions menées par l'association de patients « VIGIFAVISME » auprès de la Direction Générale de la Santé (D.G.S) du ministère de la jeunesse et des sports, de l'AFSSAPS (remplacée par l'ANSM) et l'AFSSA (remplacée par l'ANSES), afin de définir des listes d'aliments et de médicaments à risque ; l'AFSSAPS a procédé en 2005 à une évaluation dans le but de mettre en évidence les substances à risque nécessitant des précautions d'utilisation chez des patients déficients, ainsi que les substances devant être contre-indiquées chez ces sujets.

L'évaluation menée par l'AFSSAPS et basée sur une analyse des articles de la littérature, a permis d'aboutir à une première liste de substances pouvant induire un risque d'hémolyse chez des personnes atteintes d'un déficit en G6PD.

En 2008, le travail s'est concrétisé par la mise à disposition et la publication d'un premier référentiel officiel sur les médicaments et le déficit en G6PD, à destination des patients atteints et des médecins prescripteurs, dans le but de faciliter l'usage des médicaments (22).

Le référentiel classait les substances étudiées en 5 catégories :

- les substances contre-indiquées ;
- les mises en garde de type I : les substances déconseillées en raison de cas observés d'hémolyse aiguë ;
- les mises en garde de type II : les substances déconseillées en raison de leur appartenance à une classe thérapeutiques à risque ou d'un risque potentiel d'hémolyse ;
- les mises en garde de type III : les substances déconseillées à posologie élevée ;
- les substances d'utilisation possible.

## **II- TRAVAIL DE MISE A JOUR DU REFERENTIEL 2008 : OUTILS DE RECHERCHE DES DONNEES ET METHODOLOGIE**

L'objectif du travail d'évaluation qui a été mené en 2012 était de mettre à jour le référentiel sur les médicaments et le déficit en G6PD publié en 2008. Cette mise à jour visait, d'une part, à réévaluer les substances déjà présentes dans ce référentiel en identifiant le cas échéant de nouvelles données infirmant ou non le niveau de risque proposé à l'époque. D'autre part, elle visait également à identifier de nouvelles substances pouvant être incriminées dans la survenue d'accidents hémolytiques chez des personnes atteintes de déficit en G6PD. Le but de ce travail a été d'établir des liens de causalité entre les substances étudiées et le déficit en G6PD, afin de proposer des règles d'utilisation de certains médicaments pouvant être à risque, dans le but de faciliter le quotidien des personnes atteintes.

La première étape de cette démarche a été d'effectuer un examen des données issues de la littérature internationale afin d'identifier de nouveaux articles publiés depuis l'évaluation menée en 2005 et portant sur les substances figurant dans le référentiel mais également d'identifier des molécules qui n'apparaîtraient pas dans ce document et qui nécessiteraient une évaluation du risque dans ce cas précis du déficit en G6PD.

Cette étape a permis tout d'abord d'identifier :

I/ les substances actives présentes dans le référentiel pour lesquelles aucun nouvel article n'a été identifié en comparaison de ceux déjà évalués en 2005-2006.

II / les substances actives présentes dans le référentiel pour lesquelles de nouveaux articles ont été trouvés.

III/ les substances n'apparaissant pas dans le référentiel mais identifiées à partir d'une base de données bibliographiques

Le travail d'évaluation des articles a été effectué avec la participation des trois Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Paris, Marseille et Bordeaux.

La collaboration avec ces trois centres, s'est fait en raison de leur participation à la première évaluation réalisée en 2005-2006 et de leurs connaissances sur le sujet. En effet, le Pr.Biour, représentant du CRPV de Paris Saint-Antoine, est l'investigateur d'une base de données sur les atteintes sanguines et les médicaments (Hématox) d'une grande utilité pour l'évaluation. Il a également fait partie du groupe de travail mis en place l'AFSSAPS dans le cadre de la première évaluation sur les médicaments et le déficit en G6PD.

Une liste de médicaments à risque dans le cas du déficit en G6PD avait été établie au sein de CRPV de Bordeaux, la collaboration avec ce centre était de ce fait évidente au regard du travail réalisé sur le sujet.

Quant au CRPV de Marseille, sa géolocalisation au niveau du pourtour méditerranéen a rendu sa participation importante du fait de la fréquence de la pathologie dans cette région.

Cette analyse d'articles a permis de mettre à jour les données précédemment évaluées afin de conforter certaines conclusions présentes dans le référentiel de 2008 et d'en actualiser d'autres. Il a également mis en évidence de nouveaux éléments devant figurer dans le référentiel sur les médicaments et le déficit en G6PD actualisé.

Associés à l'analyse d'articles de la littérature internationale, une interrogation dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), une consultation des Etats Membres de l'Union Européenne, ainsi qu'un recensement des médicaments pour lesquels il existe une mise en garde particulière en cas de déficit en G6PD (requête dans la base de données des médicaments de l'ANSM), ont été nécessaires à ce travail.

## **1- MISE EN EVIDENCE DES SUBSTANCES A EVALUER**

### **❖ LES CLASSES PHARMACOLOGIQUES A RISQUE CONNUES**

La liste des médicaments à risque est présente dans le référentiel publié en 2008 et a été établie à partir des éléments de la littérature sur le sujet. Les classes pharmacologiques à risques citées dans la littérature sont essentiellement les sulfamides antibactériens et hypoglycémiant, les antipaludéens, certaines quinolones. Ces classes comportent des substances pour lesquelles un ou plusieurs cas d'hémolyses aiguës ont été rapportés faisant craindre le même effet avec des substances appartenant à la même classe, ces substances actives appartenant ainsi à des familles dites « à risque » pour les sujets ayant un déficit en G6PD.

### **❖ LA BASE « HEMATOX® »**

Hématox® est un outil bibliographique de pharmacoépidémiologie mis à la disposition des autorités sanitaires françaises et européennes, des praticiens ([www.biourtox.com](http://www.biourtox.com)) et de l'industrie pharmaceutique. Il s'agit d'une base de données bibliographiques des atteintes sanguines liées aux médicaments créée en 1983 à l'initiative du Pr Michel BIOUS. Cette base de données est mise à jour toutes les semaines à partir d'autres bases de données bibliographiques (Medline®, Embase®, Rindoc Profile® et Reactions Weekly®) et par l'analyse comparative de la bibliographie mentionnée dans les articles. Tous les articles sélectionnés sont réanalysés par l'auteur et les cas sont classés et validés selon les critères de consensus habituellement retenus en hématologie. En septembre 2013 elle regroupait 15.181 références bibliographiques incriminant 1.052 dénominations communes internationales (DCI). Les anticancéreux et les immunomodulateurs sont exclus d'Hématox® car ils sont par nature hématotoxiques.

## **2- LES DONNEES DE LA LITTERATURE**

### **❖ RECHERCHE DES ARTICLES PUBLIES ET COMPARAISON**

La première étape du travail d'analyse des données de la littérature internationale a consisté à comparer les articles qui avaient été identifiés pour chaque substance active par l'Agence en 2005-2006 et les données issues du site Hématox®.

Ce travail de comparaison a permis de distinguer 3 listes :

- 1- Les substances actives présentes dans l'ancien référentiel et pour lesquelles de nouveaux articles (postérieurs à 2005) ont été identifiés :
  - Ciprofloxacine
  - Paracétamol
  - Rasburicase
  - Sulfadiazine
- 2- les substances actives présentes dans le référentiel pour lesquelles aucun nouvel article n'a été identifié depuis l'évaluation faite en 2005-2006.

<u>Antalgiques / anesthésiques</u> - Bénorilate - Bupivacaine - Carbasalate calcique - Diéthylamine - Morpholine - Prilocaine	<u>Quinolones</u> - Acide pipémidique - Enoxacine - Fluméquine - Lévofloxacine - Loméfloxacine - Moxifloxacine - Ofloxacine - Péfloxacine	<u>Sulfamides antibactériens</u> - Sulfaméthizol - Sulfadoxine - Sulfaméthoxazole <u>Autres anti-infectieux</u> - Noramidopyrine - Thiamphénicol
<u>Antipaludiques</u> - Méfloquine - Proguanil - Sulfadoxine	<u>Sulfamides Hypoglycémiants</u> - Carbutamide - Glibornuride - Gliclazide - Glimepiride - Glipizide	<u>Autres</u> - Dimenhydrinate - Doxorubicine - Fève de Saint-Ignace - Hydroxychloroquine - Hydroxyquinidine/ Dihydroquinidine - Monoxide d'azote - Nitroprussiate - PAS - Propylène glycol - Succimer

- 3- Les substances actives n'apparaissant pas dans le référentiel mais identifiées à partir de la base « Hématox® »

En distinguant :

A/ les molécules qui présentent une AMM en France

**1- Les antibactériens**

- Amoxicilline
- Cotrimoxazole (triméthoprime - sulfaméthoxazole)

- Vancomycine
- 2- Les anti-infectieux**
  - Fosamprenavir
  - Kétoconazole
  - Ribavirine
- 3- Les antalgiques/ anti-inflammatoires**
  - Acide aminosalicylique (5- ASA : Mésalazine)
  - Lornoxicam
- 4- Autres**
  - Furosémide
  - Isosorbide dinitrate
  - Metformine
  - Pipérazine
  - Streptokinase

B/ les molécules présentes sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France

- Métamizole
- Primaquine

C/ les molécules n'ayant ni AMM ni ATU en France.

- 1- Les antibactériens**
  - Furazolidone
  - Nitrofurazone
  - Sulfadimidine
  - Sulfamerazine
- 2- Autres anti-infectieux**
  - Mepacrine
  - Niridazole
  - Sulfoxone
- 3- Antalgiques et anti-inflammatoires**
  - Acétanilide
  - Phénacétine
  - Phénazopyridine
  - Suprofène
- 4- Antipaludéens**

- Pamaquine
- Pentaquine
- Pyrimethamine + Dapsone
- Quinocide
- Tafénoquine

#### **5- Autres**

- Amidopyrine
- Antazoline
- Benproperine
- Menadione
- Thiazosulfone
- Tolbutamide

#### ❖ EVALUATION DES DONNEES DE LA LITTERATURE

Ce travail de comparaison des données de la littérature a permis d'intégrer de nouveaux articles pour les substances présentes dans le référentiel 2008, et la mise en évidence de nouvelles substances pour lesquelles des références de la littérature internationale ont été identifiées.

Pour les substances actives déjà présentes dans le référentiel : l'évaluation a porté uniquement sur les articles récents mis en évidence.

Pour les nouvelles substances : l'évaluation a porté uniquement sur celles ayant une AMM en France et celles présentées en France sous ATU.

L'évaluation de ces articles a été menée en collaboration avec les 3 représentants des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Paris Saint-Antoine, Marseille et Bordeaux qui ont très gracieusement accepté d'analyser une partie de ces articles. La répartition de cette évaluation entre les 3 CRPV et l'ANSM a été proposée par familles comme suit :

#### **Groupe 1 : Antibactériens**

11 articles évalués par le Professeur Biour du CRPV de Paris Saint-Antoine et concernant les molécules suivantes :

- Amoxicilline
- Cotrimoxazole (triméthoprime - sulfaméthoxazole)
- Vancomycine
- Ciprofloxacine
- Sulfadiazine

## **Groupe 2 : Antalgiques/ anti-inflammatoires et autres anti-infectieux**

9 articles évalués par le Docteur Jean-Pastor du CRPV de Marseille. Ces articles traitent des substances suivantes :

- Acide aminosalicylique (5- ASA : Mésalazine)
- Lornoxicam
- Paracétamol
- Fosamprénavir
- Kétoconazole
- Ribavirine

## **Groupe 3 : Autres substances**

11 articles évalués par le Docteur Haramburu du Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux et qui concernent les éléments suivants :

- Furosémide
- Isosorbide dinitrate
- Métamizole
- Metformine
- Pipérazine
- Rasburicase
- Streptokinase

## **Groupe 4 : Antipaludéen**

20 articles évalués à l'ANSM, tous relatifs à une seule molécule :

- Primaquine

### ❖ CONCLUSIONS DE L'ANALYSE DES DONNEES ISSUES DE LA LITTERATURE

L'analyse des articles identifiés (Annexe I) a abouti à une conclusion pour chaque molécule (Tableau 2). Le but de cette analyse étant de révéler de nouveaux éléments pouvant incriminer l'une des substances de la liste, l'absence ou non d'effet hémolytique. Cela a permis d'avoir une première idée du risque hémolytique de chaque substance active basée sur les conclusions des articles, de leur pertinence, et le nombre de publications ayant des résultats similaires.

Le tableau 2 présente les conclusions de l'analyse des articles de la littérature qui seront par la suite associée aux conclusions des étapes suivantes de l'évaluation.

*Tableau 2 : Conclusions de l'analyse des articles issus de la littérature*

<b>Substance</b>	<b>Conclusions de l'analyse</b>
<b>Groupe 1 : Antibactériens</b>	
Amoxicilline	L'amoxicilline ne devrait pas être listée parmi les médicaments responsables d'hémolyse chez les patients déficitaires en G-6-PD (32)
Cotrimoxazole	Les publications analysées n'apportent rien de nouveau et il n'y a pas lieu de modifier le libellé présent dans le référentiel de 2008 (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39)
Vancomycine	La vancomycine ne devrait pas être listée parmi les médicaments responsables d'hémolyse chez les patients déficitaires en G-6-PD (33)
Ciprofloxacine	Le cas analysé n'apporte rien de nouveau ; il n'y a pas lieu de modifier le libellé précédemment attribué dans le référentiel de 2008 (40)
Sulfadiazine	Aucune nouveauté apporté, il n'y a pas lieu de modifier les libellés actuels (41)
<b>Groupe 2 : Antalgiques/ anti-inflammatoires et anti-infectieux</b>	
Acide aminosalicylique (5- ASA : Méسالazine)	Aucun argument n'accrédite un risque, l'utilisation de cette substance est possible (42), (43), (44).
Lornoxicam	Aucun argument ne permet d'accréditer un risque hémolytique du Lornoxicam, au regard de l'analyse la substance peut être utilisée (45)
Paracétamol	Comparé aux données déjà à disposition concernant le paracétamol, aucun nouvel élément n'est retrouvé. Le paracétamol aurait un effet hémolytique à forte dose ; de ce fait le libellé « déconseillé à posologie élevée » devrait être conservé (46), (47)
Fosamprénavir	Aucun argument ne va dans le sens d'un risque hémolytique du fosamprénavir (48)
Kétoconazole	Les données restent trop limitées pour conclure à un risque hémolytique du kétoconazole chez les sujets présentant un déficit en G6PD (49)
Ribavirine	Les publications trouvées sont rassurantes quant à l'utilisation de la ribavirine chez des patients déficitaires en G6PD, il faudra toutefois prendre appui sur les résultats de la requête dans la BNPV pour conclure (50), (51)
<b>Groupe 3 : Autres substances</b>	
Furosémide	En conclusion de l'analyse, la prescription de furosémide est possible en cas de déficit en G6PD (52)

Isosorbide dinitrate	Le dinitrate d'isosorbide ne devrait pas être listé parmi les médicaments responsables d'hémolyse chez les patients déficitaires en G6PD (53)
Métamizole	L'agranulocytose est le problème primordial de l'évènement indésirable cité dans l'article, le métimazole ne devrait donc pas être listé parmi les médicaments responsables d'hémolyse chez les patients déficitaires en G6PD (54), (55)
Metformine	Déconseiller la metformine à ce jour paraîtrait excessif. La metformine ne devrait pas être listée parmi les médicaments responsables d'hémolyse chez les patients déficitaires en G6PD (56), (57)
Pipérazine	La pipérazine ne devrait pas être listée parmi les médicaments responsables d'hémolyse chez les patients déficitaires en G6PD (58)
Rasburicase	Ces cas confirment le bien-fondé de la <u>contre-indication</u> . A noter : la proposition de Howard paraît intéressante (petite « dose test ») chez les patients à haut risque de déficit en G6PD (59)
Streptokinase	Un cas observé d'hémolyse aiguë, la conclusion devra se faire en fonction des résultats de la BNPV (60)
<b>Groupe 4 : Antipaludéens</b>	
Primaquine	En conclusion de l'ensemble des articles analysés concernant la primaquine, son utilisation devrait être contre-indiquée chez les sujets ayant un déficit en G6PD <sup>5</sup>

### 3- LES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

L'analyse des données de pharmacovigilance a porté sur les informations contenues dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

#### ❖ PRESENTATION DE LA BNPV

L'ensemble des effets indésirables médicamenteux notifiés sont enregistrés en France dans une base créée en 1985 : la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV). Les effets issus des professionnels de santé, particuliers ...etc, sont recueillis par l'intermédiaire des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

La base nationale de pharmacovigilance est un système permettant l'enregistrement des déclarations d'effets indésirables des professionnels de santé portant dans un même outil.

<sup>5</sup> cf. (61), (62), (63), (64), (65), (66), (67), (68), (69), (70), (71), (72), (73), (74), (75), (76), (77), (78), (79), (80)

De cette manière, ces signalements, principalement les plus graves ou inattendus, peuvent être notifiés auprès de l'ANSM en vue de leur évaluation, le cas échéant, l'évaluation de ces effets indésirables peut conduire l'ANSM à prendre les mesures nécessaires en termes de sécurité sanitaire, en réévaluant notamment le rapport bénéfice/risque des médicaments incriminés.

Les informations relatives aux cas d'effets indésirables peuvent être mises à jour sous forme de compléments d'informations.

Il est à noter que les déclarations d'effets indésirables ne sont plus spécifiques aux professionnels de santé ; en effet, depuis 2011, l'ANSM a mis à disposition des patients et associations de patients des documents leur permettant de déclarer en ligne les effets indésirables d'un médicament qu'ils souhaiteraient rapporter (81).

#### ❖ LES ELEMENTS DE LA REQUETE ET METHODOLOGIE

La requête visait à mettre en évidence tous les cas d'anémie hémolytique ou d'hémolyse associée à un déficit en G6PD incriminant une substance médicamenteuse et ayant été notifiés depuis la création de la Base Nationale de Pharmacovigilance en 1985.

La liste des substances soumise à cette requête comprenait toutes celles présentes dans le référentiel 2008 ainsi que les nouvelles substances mises en évidence dans le cadre de cette nouvelle évaluation.

Au préalable de toute interrogation dans la BNPV, des critères de sélection ont été fixés afin de pouvoir mettre en relation les éléments souhaités à l'aide de mots clés. Ces derniers ont été automatiquement recherchés dans la base lors de l'exécution de cette requête.

Il s'agissait de :

- Déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase G6PD
- Hémolyse
- Anémie
- Anémie hémolytique
- Ictère
- Ictère néonatal
- Stress oxydant

L'ensemble des notifications identifiées à l'issue de cette requête ont été résumés (Annexe II). De rares cas d'hémolyse ou anémie hémolytique survenus depuis la première évaluation (2005), ont été retrouvés.

## ❖ ANALYSE ET BILAN DES CAS RAPPORTES

La requête a révélé **33 cas** d'accidents hémolytiques enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance depuis sa création en 1985 jusqu'à l'année 2012. Ces cas étaient reliés à un déficit en G6PD et à des prises médicamenteuses permettant d'identifier au total 22 substances pour la totalité des cas rapportés.

Pour la plupart des substances évaluées, seuls quelques accidents ont été rapportés. Cependant, il est souvent difficile de conclure sur le lien de causalité entre la prise médicamenteuse et l'accident hémolytique.

Dans certains cas, la prise a été accompagnée de l'ingestion de fèves, laissant supposer que la survenue de la crise hémolytique est liée à l'ingestion de fèves et non à la prise médicamenteuse. Toutefois, le rôle du médicament ne peut être totalement exclu.

Lorsqu'il s'agit de substances comme le paracétamol, pour laquelle plusieurs cas d'hémolyses ont été rapportés, la prise concomitante d'autres substances médicamenteuses ne permet pas de le mettre directement ou exclusivement en cause. L'effet cumulatif avec d'autres molécules pourrait être la cause de l'accident. Par ailleurs la prise de paracétamol à des doses excessives pourrait être la cause d'hémolyse.

Il reste encore un autre paramètre à prendre en compte : la notion de voie d'administration.

En effet, la biodisponibilité d'un médicament et son passage dans le sang sont variables selon la voie d'administration du produit. C'est ainsi qu'un médicament administré par voie intraveineuse passe directement dans le sang, il est donc plus rapidement au contact des globules rouges déficients. De plus, il évite le passage gastrique, intestinal et hépatique pouvant modifier la molécule et réduire la quantité du produit absorbée. C'est ainsi qu'une substance administrée par voie intraveineuse pourrait provoquer une crise hémolytique, alors qu'elle ne provoquerait pas le même effet par voie orale ou cutanée.

Les conclusions de l'évaluation des cas rapportés sont résumées par substance, dans le tableau suivant :

*Tableau 3 : Conclusion de l'analyse des cas rapportés de la BNPV*

Substance	Conclusions
<b>ACIDE ACETYLSALICYLIQUE</b>	Un seul cas rapporté datant de 1992 avec ingestion concomitante de fève d'effet hémolytique certain. L'effet hémolytique de l'aspirine dans ce cas ne peut pas être confirmé
<b>ACIDE ASCORBIQUE (VITAMINE C)</b>	Deux cas rapportés avec seulement une suspicion de prise de vitamine C, sans affirmation et sans données sur les doses ingérées et un troisième cas révélant une prise conjointe de Prontalgine  Pas de conclusion sur l'effet hémolytique certain de la vitamine C chez un sujet déficient notamment aux doses thérapeutiques
<b>BLEU DE METHYLENE</b>	Un seul cas rapporté chez un nouveau né Ayant présenté un ictère – très fréquent chez les nouveaux né ayant un déficit en G6PD
<b>CHLOROQUINE</b>	Deux cas d'anémie hémolytique suivant la prise de chloroquine et ayant mis en évidence le déficit.  L'incrimination de la substance paraît évidente
<b>DIETHYLAMINE (DICLOFENAC)</b>	Un cas d'hémolyses supposé étant dû à la prise de diclofénac sans aucune autre précision sur d'autres substances ayant pu être prise conjointement
<b>DOXORUBICINE</b>	Un cas d'anémie hémolytique chez un patient déficient en G6PD et cancéreux suivant une chimiothérapie, le médicament en cause ne peut pas être défini
<b>FLUDARABINE</b>	Un cas d'un sujet sous chimiothérapie, la cause de l'hémolyse ne peut être confirmée
<b>LEVODOPA</b>	Un seul cas rapporté datant de 1993, il est difficile d'incriminer la lévodopa car d'autres substances ont été administrées conjointement et pas plus de détails dans la description
<b>LEVOFLOXACINE</b>	Notion de prise par voie intraveineuse de lévofloxacine précédant l'accident médicamenteux, pouvant ainsi tendre vers un probable risque de la substance administrée par voie intraveineuse
<b>LOMEFLOXACINE</b>	un seul cas rapporté sans confirmation du déficit en G6PD. Le cas ne permet pas l'incrimination de la molécule dans l'hémolyse chez un sujet déficient
<b>METFORMINE (GLUCOPHAGE)</b>	Un cas datant de 1987, pas d'autre cas rapporté depuis. Ce cas ne permet pas d'incriminer la molécule d'autant plus que d'autres substances ont été administrées
<b>NORAMIDOPYRINE</b>	Deux cas rapportés, qui ne permettent pas d'affirmer le rapport entre la prise de noramidopyrine et la survenue de l'hémolyse, d'autant plus que dans l'un des cas il y a ingestion concomitante de fèves
<b>OFLOXACINE</b>	3 cas rapportés d'accidents hémolytiques suivant une prise d'ofloxacine.  L'ofloxacine a probablement un lien dans la survenue de ces accidents.
<b>PROFENID</b>	Deux médicaments co-administrés ne permettant pas d'incriminer le

	profénid dans la survenue de l'accès hémolytique
<b>PARACETAMOL</b>	<p>6 cas d'accidents hémolytiques rapportés.</p> <p>Deux cas révélant une prise par voie intraveineuse dont un cas ayant une hémolyse chronique</p> <p>Deux cas de patients cancéreux et sous chimiothérapie, ne permettant pas d'accuser le paracétamol pour la survenue des hémolyses.</p> <p>Un cas évoque la prise de Prontalgine contenant du paracétamol à la dose quotidienne maximale et pendant 3j successifs (notion de surdosage) et associée à une prise de vitamine C aux dosages non précisés. La notion de dose est clairement évidente concernant la survenue de l'accident</p> <p>Un autre cas révèle la prise de paracétamol avant la survenue d'une hémolyse, plusieurs autres substances ont été prise conjointement ne permettant pas de mettre en cause le paracétamol de source sûre.</p>
<b>PHYTOMENADIONE</b>	Un seul cas datant de 1993 évoquant la prise de vitamine K précédant la survenue d'une anémie hémolytique. La prise de vitamine K est associée à d'autres substances, ce qui ne permet pas de confirmer le lien direct de la vitamine K avec l'anémie hémolytique
<b>PROGUANIL</b>	Un cas rapporté suivant un traitement prophylactique avec une substance antipaludéenne chez un sujet déficient ; les substances antipaludéennes seraient à éviter
<b>PROPYLENEGLYCOL</b>	Deux cas rapportés chez un nouveau né et un adulte ayant été soumis à une prise de médicament contenant du propylène glycol ; cependant le propylène glycol est un excipient de ces médicaments. Le lien ne peut pas être directement fait avec la survenue de ces accidents
<b>QUINIDINE</b>	Un cas d'anémie hémolytique contenant deux substances antipaludéennes par voie injectable ; la voie d'administration a un grand intérêt dans la survenue des accidents hémolytiques
<b>QUININE</b>	
<b>RASBURICASE</b>	Deux cas rapportés pouvant incriminer la Rasburicase parmi les autres substances administrées mais aucune preuve apportée.
<b>SULFAMIDAZOLE</b>	Un accident hémolytique chez un bébé ayant ingéré du sulfafurazole. Le sulfafurazole fait partie des familles connues à risque (sulfamides).

#### 4- INTERROGATION EUROPEENNE :

Le déficit en G6PD est une pathologie répandue dans différents pays, c'est pourquoi il était important d'élargir le périmètre des connaissances sur les médicaments et le déficit en G6PD, au-delà des frontières françaises, à commencer par les autres pays de l'Union Européenne. Une interrogation européenne sur le sujet a ainsi été diffusée dans le but de

recueillir différents points de vue et informations supplémentaires pouvant améliorer la qualité de l'évaluation.

#### ❖ MODALITES

Une Non Urgent Information ou NUI est une procédure d'échange au sein de l'UE mise en place par l'EMA (European Medicines Agency), qui représente l'autorité de santé compétente pour toutes les procédures d'évaluation des médicaments au niveau européen (82).

Cette requête d'un Etat Membre de l'UE vers les autres Etats Membres, permet d'échanger sur de risques potentiels qui ne nécessitent pas d'alertes rapides. Il peut s'agir de données de pharmacovigilance ou encore d'informations complémentaires dans le cadre d'une évaluation(83).

Dans le cadre de la mise à jour du référentiel sur les médicaments et le déficit en G6PD, une NUI a été a été diffusée en juin 2012 au sein de l'Union Européenne.

#### ❖ ELEMENTS DE L'INTERROGATION

Cette procédure a eu pour objectif d'obtenir des informations complémentaires à celle de la France, de mettre en évidence des éléments devant être pris en compte et d'apporter un avis critique sur l'initiative de la France concernant cette évaluation et la mise à disposition d'un référentiel sur les médicaments et le déficit en G6PD.

Cette NUI résumait les raisons de la requête et incluait une liste de questions (Annexe III):

- sur la pathologie en premier lieu, afin de savoir si la maladie était fréquente dans l'Etat Membre;
- l'existence ou non d'une liste sur les médicaments à risques chez les sujets déficients en G6PD dans d'autres pays ;
- Si une liste existe, quelles sources d'informations ont été utilisées pour l'établir ; Dans le cas contraire, s'il est prévu d'établir une telle liste ;
- Si l'Etat Membre serait intéressé par le travail initié par la France ;
- Que pensait l'Etat Membre de la liste publiée par la France en 2008, si au regard de cette liste des substances étaient manquantes ;
- Si certaines substances devaient être réévaluées et d'en donner les explications

## ❖ RESULTATS

14 Etats Membres ont répondu à la NUI, ce qui ne représente que la moitié de l'ensemble des Etats Membres de l'Union Européenne. Cependant, le retour de certains d'entre eux a cependant permis de mettre en évidence deux contre-indications manquantes dans le référentiel et devant être prises en compte ainsi qu'une liste grecque de médicaments contre-indiqués chez les sujets déficients en G6PD a également été retournée. Le résumé des réponses des Etats Membres à cette NUI est résumé comme suit :

### **Hongrie (HU) :**

- le déficit en G6PD est une contre-indication à l'utilisation de Methylthionium chloride Proverblue 5 mg/ml solution injectable (bleu de méthylène injectable). La contre-indication est incluse dans le Résumé des Caractéristiques du Produits (RCP) hongrois.

### **Grèce (GR) :**

- Selon l'institut de la santé des enfants « Institut for Child Health » (ICH), la prévalence du déficit en G6PD en Grèce est de 5%.
- Une liste des substances à prendre en compte dans le déficit en G6PD est publiée sur le site de l'ICH
- Il y a probablement des substances manquantes dans la liste française par rapport à cette liste

### **Espagne (ES) :**

- Pas de travail initié sur le déficit en G6PD

### **Portugal (PT) :**

- Le Portugal propose deux autres sources d'information : [www.g6pd.org](http://www.g6pd.org) et [www.g6pddeficiency.org](http://www.g6pddeficiency.org)

### **Italie (IT) :**

- Il existe un rapport intitulé « Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and drugs » publié par l'institut national de la santé et basé sur le référentiel français.
- Une source à utiliser : <http://www.iss.it/binary/publ/cont/0947web.pdf>
- La primaquine manque dans le référentiel Français

### **Norvège (NO) :**

- Pas d'informations collectées du « center of rare disorders, riskshopitalet university hospital »

### **Danemark (DK):**

- Une liste courte a été réalisée par le département d'hématologie de l'hôpital universitaire mais elle n'est pas aussi complète que la liste française. Cette liste est basée sur les publications d'Ernest Beutler (Hématologue et scientifique américain à l'origine de nombreuses découvertes sur des pathologies du sang notamment et auteur de nombreuses publications en hématologies, dont des publications sur le déficit en G6PD) (84).
- les danois seraient intéressés par le travail initié par la France.

**Finlande, Allemagne, Irlande, Autriche, Lettonie (LV), Grande Bretagne, Pays-bas :** Ces états n'ont malheureusement pu présenter aucune information exploitable.

### En conclusion de la NUI :

Deux substances sont à ajouter au le référentiel: la primaquine et le bleu de méthylène en solution injectable (Methylthionium chloride Proverblue 5 mg/ml solution injectable).

- ✓ La primaquine est un médicament antipaludéen qui ne disposait plus d'Autorisation de Mise sur le Marché en France depuis 1998, c'est pourquoi elle n'apparaissait pas dans le référentiel de 2008. Elle dispose aujourd'hui d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative (qui ne concerne qu'un seul malade en dehors de toute recherche biomédicale et qui est nommément désigné (85)), elle apparaîtra ainsi dans le référentiel actualisé.
- ✓ Le bleu de méthylène en solution injectable n'a obtenu d'AMM qu'en 2011, c'est pourquoi la spécialité n'apparaissait pas dans le référentiel publié en 2008.

## **5- RECHERCHE DE DONNEES DANS LES RESUMES DES CARACTERISTIQUES DES PRODUITS (RCP)**

Une autre requête complémentaire a consisté à rechercher une mention de contre-indication ou de mise en garde particulière concernant le déficit en G6PD dans le RCP des spécialités comprenant ces substances actives.

La première étape de la requête a été de lancer une recherche pour l'ensemble des spécialités enregistrées, avec pour mot clé : G6PD. Cette requête informatique a été effectuée grâce à une base regroupant l'ensemble des spécialités en France (Base Codex), et comprenant les RCP de chacune d'entre elles. Elle a permis de révéler d'une part les spécialités pour lesquelles le déficit en G6PD est mentionné dans le RCP (que ce soit en contre-indication ou précaution ...etc.) et d'autre part d'extraire les parties concernées.

Une fois l'extraction réalisée, les éléments de cette dernière ont été analysés et comparés aux données déjà à disposition. Le but étant d'identifier de nouvelles spécialités pour lesquelles l'utilisation dans le déficit en G6PD serait une contre-indication, ou des précautions d'emploi qui seraient recommandées dans les RCP pour des personnes présentant un déficit en G6PD.

Au final, le déficit en G6PD est mentionné dans les RCP de 896 spécialités ayant une AMM active et 109 spécialités dont les AMM ont été abrogées, la mention est présente soit dans les rubriques « contre-indications », « précautions d'emploi », « mises en gardes » ou encore dans la rubrique « surdosage ».

Cette requête a de plus permis de mettre en évidence les spécialités recensées dans le livret 2008 et n'ayant plus d'AMM valides.

Une fois le référentiel validé et finalisé, les différentes rubriques du RCP des spécialités présentent dans le référentiel, devront être modifiées en conséquence (selon le niveau de mise en garde). Aussi, les différents laboratoires concernés seront avertis des modifications susceptibles d'être faites afin d'y procéder lors d'une variation d'AMM.

## **6- BILAN DE L'EVALUATION**

Les différentes données issues de la littérature, de la consultation européenne, de la requête dans la BNPV et du contenu des AMM, ont été colligées afin d'aboutir à une conclusion pour chaque substance.

Les données ont permis d'établir un lien de causalité entre la survenue d'accidents hémolytiques liés aux médicaments et le déficit en G6PD et de conclure sur le risque de ces molécules.

Ce bilan a permis :

- de révéler les substances devant être contre-indiquées chez des personnes présentant un déficit en G6PD ;
- de distinguer ces substances de celles ayant un risque probable soit par leur appartenance à une classe pharmacologique connue comme étant à risque, soit car de rares cas hémolytiques ont été rapportés avec ces molécules ou encore pouvant avoir un risque hémolytique lors d'une prise à forte dose ;
- d'identifier les substances pour lesquelles les recherches précédemment citées n'ont pas permis de révéler un risque hémolytique et pouvant être considérées comme des substances sans risque chez des patients déficients.

Certaines molécules présentes dans le référentiel publié en 2008 ne disposent plus d'AMM valides, ces substances ont donc été supprimées de la requête et l'évaluation a uniquement porté sur les molécules disposant d'une AMM et une ATU.

C'est ainsi que les substances ont été séparées en fonctions de leurs risques comme suit :

#### Les substances contre-indiquées chez les sujets déficients en G6PD :

2 nouvelles substances n'ayant pas été évaluées en 2005 ont été ajoutées à la nouvelle liste, l'une d'entre elles (Primaquine) ne dispose en France que d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et la deuxième (Bleu de méthylène en solution injectable) ayant une AMM en procédure centralisée, présente dans son RCP la contre-indication chez les sujets déficients en G6PD dans sa section 4.3 (contre-indications). Au total, 13 substances sont contre-indiquées chez des sujets déficitaires en G6PD.

#### Les substances devant être déconseillées :

Au total, 29 substances seraient déconseillées chez les sujets atteints de déficit en G6PD. Ce choix a été fait en fonction des différentes conclusions obtenues, l'appartenance à une famille pharmacologique à risque dont certaines molécules ont déjà été incriminées dans la survenue d'accidents hémolytiques chez des personnes déficitaires en G6PD, ou en raison d'un cas rapporté d'hémolyse aiguë à la suite de l'administration de la substance concernée.

#### Les substances déconseillées aux doses supérieures à la posologie journalière autorisée :

Trois substances étaient classées dans le référentiel publié en 2008 comme déconseillées à posologie élevée. Suite à la réévaluation du risque, aucune nouvelle indication sur le risque hémolytique de ces molécules n'est retrouvée. Les quelques cas rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance, révèlent en effet des accidents hémolytiques pour la plupart lors d'ingestion de quantités excessives ou lors d'administration par voie intraveineuse.

#### Les substances pour lesquelles le risque hémolytique n'a pas été mis en évidence et dont l'utilisation est possible:

Les recherches effectuées avec les autres des substances n'ont pas révélé de liens entre ces dernières et la survenue d'accident hémolytique consécutif à la prise d'un médicament, que cette prise soit récurrente ou occasionnelle.

Ces molécules sont ainsi considérées comme utilisables au vue des données disponibles et peuvent être consommées par des personnes déficitaires en G6PD.

**ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES  
ET DES BESOINS DES PATIENTS ET DES  
PROFESSIONNELS DE SANTE**



## **I- OBJECTIFS**

Afin d'évaluer les connaissances acquises par la population concernée par le déficit en G6PD parmi le grand public et le corps médical, différents acteurs ont été sollicités dans le cadre de cette thèse dans le but de mieux connaître les attentes des personnes concernées et leur quotidien face au risque d'hémolyse. La population concernée par ce problème ne se limite pas seulement aux personnes atteintes du déficit. Leurs familles et leur entourage sont souvent tout autant concernés, car ils apprennent à gérer la maladie de leurs enfants tant qu'ils sont jeunes et le vivent au quotidien. Cela concerne aussi essentiellement les médecins prescripteurs, directement concernés par le choix des médicaments à administrer ou à prescrire à leurs patients déficients.

Les retours de ces différents acteurs sur le sujet permettraient d'optimiser l'outil à mettre en place afin de réduire au maximum le risque d'accident hémolytique.

## **II- METHODOLOGIE**

Dans le cadre de cette étude, la première sollicitation a été celle de l'association française des patients déficients en G6PD : VIGIFAVISME. L'association a été à l'initiative de la première évaluation en 2005 et à l'actualisation du référentiel, la collaboration avec l'association a ainsi été régulière tout au long de l'évaluation. Les différents échanges ont été utiles à l'amélioration de la présentation des données et la mise en forme du référentiel.

Une interview de la présidente de l'association a été réalisée en premier permettant d'avoir un retour et un avis général sur les connaissances et les besoins des patients et/ou leurs familles, avec qui elle est souvent en contact.

Suite à cette interview, une petite enquête a été proposée faisant participer quelques adhérents de l'association de patients. Cette enquête à l'aide d'un questionnaire destiné aux sujets déficients en G6PD et/ou leurs parents, visait à connaître leurs connaissances et leurs besoins.

Enfin, a eu lieu un échange avec un médecin hématologue algérien. Le choix s'est porté sur le fait que l'Algérie est un pays du bassin méditerranéen où le déficit en G6PD est fréquent. Obtenir un témoignage d'un professionnel de santé dans ce pays, permettrait d'obtenir une autre vision, peut-être d'autres informations pouvant être utiles, et de connaître les connaissances et le quotidien des personnes vivant dans un pays en voie de développement

comme l'Algérie, après avoir eu une idée des connaissances des patients dans un pays développé comme la France.

### **III- L'ASSOCIATION FRANCAISE DE PATIENTS « VIGIFAVISME »**

#### **1- PRESENTATION**

En 1994 le professeur Dominique Joly crée l'association française Vigifavisme des personnes atteintes de déficit en G6PD. Elle est composée de bénévoles eux-mêmes déficients ou parents d'enfants déficients.

L'association a pour objectif de contribuer à toute action permettant de prévenir, dépister et traiter. Elle met à la disposition des personnes concernées par la maladie, des documents utiles à l'information des patients. Les bénévoles de l'association peuvent aider, conseiller et informer sur le déficit en G6PD, cependant ils ne se substituent pas aux médecins et ne peuvent émettre d'avis médical ou de diagnostic (86).

#### **2-ROLE DE L'ASSOCIATION DANS LA MISE EN PLACE DU REFERENTIEL**

Au cours de l'évaluation précédente, plusieurs échanges avec l'association Vigifavisme ont eu lieu. Ces échanges ont permis d'avoir une meilleure approche de l'outil stratégique à adopter, grâce au contact avec la présidente de l'association qui a apporté des réflexions importantes à prendre en compte.

Les représentants de l'association eux-mêmes déficients ou parents d'enfants déficients, nous ont fait part de leurs difficultés au quotidien mais aussi des difficultés des personnes qui les sollicitent. Ces sollicitations visent à mieux gérer la maladie, trouver des réponses aux questions concernant l'alimentation et la prise de médicaments.

Quelques questions portent sur l'utilisation de médicaments chez les nourrissons déficients. Certains produits comme la prilocaine, connue pour avoir un risque potentiel de méthémoglobinémie ainsi que la vitamine K, sont des substances d'administration courante chez les nourrissons.

D'autres éléments à prendre en compte étaient cette fois directement liés à l'utilisation du livret sur les médicaments et le déficit en G6PD diffusé en 2008.

Les échanges avec l'association de patients ont permis de recueillir les commentaires et les problèmes que les utilisateurs du référentiel ont pu rencontrer. En effet, le premier exemple qui nous a été transmis, était en lien avec le code couleur appliqué aux différentes mises en

garde. L'utilisation du code couleur, bien qu'utile, ne peut pas être appliquée par les professionnels et patients ne disposant pas d'imprimante couleur.

Quel autre moyen pourrait alors être utilisé pour palier cet inconvénient, tout en gardant un caractère distinctif lors d'une impression en noir et blanc ?

Une autre observation concernait cette fois les niveaux de mises en garde, la répartition des substances dans plusieurs listes porte parfois à confusion. Il est rapporté que certaines nuances sont incomprises, notamment entre les trois anciens niveaux de mise en garde:

- Déconseillée (en raison de cas observés d'hémolyse aigue)
- Déconseillée (en raison de l'appartenance à une classe pharmacologique à risque ou d'un risque potentiel d'hémolyse)
- Déconseillée à posologie élevée.

Cela a finalement souvent mené à la non-utilisation des produits même si le risque est faible.

Il est aussi précisé que les questions portent aussi très régulièrement sur les substances médicamenteuses d'usage courant comme le paracétamol ou l'aspirine. La vitamine C et les compléments alimentaires qui en contiennent sont aussi un sujet régulièrement abordé. Il en est tel que certains parents ne donne même aucun aliment contenant de la vitamine C par peur de l'accident hémolytique.

Il a également été fait part d'autres inconvénients comme la longueur du document, qui le rend contraignant à transporter sur soi afin de toujours l'avoir à disposition. La présentation du référentiel sous forme de liste positive et négative semble perturber certains utilisateurs, qui éviteraient également l'utilisation des substances d'utilisation possible (liste positive).

Comment pourrait-on réduire la confusion, simplifier la compréhension et l'utilisation, et mieux faire passer le message sur la notion de risque à posologie élevée ?

### **3- INTERVIEW DE LA PRESIDENTE DE L'ASSOCIATION**

Afin de répondre au mieux aux besoins des populations concernées par le déficit en G6PD, la présidente de l'association de patients déficients en G6PD « Vigifavisme », Mme Aurélie Zarka, a été interrogée. L'utilité d'un tel travail et l'intérêt de la mise à jour d'une liste sur les médicaments à risque, ont ainsi été mis en évidence.

### L'interview :

- 1- Madame Zarka, en tant que présidente de l'association Vigifavisme, êtes-vous souvent sollicitée par des patients atteints de déficit en G6PD ?

*Oui je suis très souvent sollicitée essentiellement par les parents d'enfants atteints.*

- 2- D'après votre expérience quotidienne, cette pathologie est-elle bien connue des patients et des médecins ?

*En général, ils ont connaissance de l'effet nocif des fèves. Mais l'aspect génétique de la maladie est souvent mal connu par les patients et par les parents d'enfants atteints. La notion de transmission héréditaire liée à l'X est souvent mal comprise. Ils pensent souvent que les garçons sont obligatoirement atteints et ne comprennent pas toujours que les filles soient transmettrices. Quant aux médecins de ville, en général, ils n'ont pas beaucoup d'informations sur la maladie car ils sont le plus souvent confrontés à des déficits modérés à qui ils préconisent seulement d'éviter l'ingestion de fèves.*

- 3- Etes-vous sollicitée par des personnes atteintes de déficit en G6PD vivant en dehors de la France ?

*Oui, assez souvent, des personnes de pays africains et du Maghreb mais aussi de Belgique et de Suisse, car il n'y a pas dans ces pays d'associations de patients pour la maladie et les sujets concernés cherchent des réponses auprès de nous.*

- 4- Les patients vous questionnent-ils souvent sur les risques des médicaments dans le déficit en G6PD?

*Très souvent ce sont des demandes au sujet de médicaments précis, en général lors de traitements ponctuels ou lors de voyages. Les médecins renvoient le plus souvent les patients vers le site Vigifavisme pour trouver la liste des médicaments à risque. En général ils ne connaissent pas la notion de stress oxydatif et le rapport avec leur maladie. Je n'ai pas vraiment de question sur ce point.*

- 5- Quel est pour vous le premier obstacle rencontré par les patients et/ou parents de patients ?

*Très clairement le manque d'information sur la maladie. Cela est suivi par l'alimentation et la prise de médicaments et de compléments alimentaires, ce qui a*

*surtout été le cas avec la vitamine C. Il y a aussi un manque de dialogue même avec les médecins et un manque de dépistage, même dans des services d'hématologie.*

- 6- Trouvez-vous facilement les réponses aux questions posées ?

*NON, souvent on ne sait pas répondre aux questions car nous n'avons pas l'expertise et les compétences nécessaires. Essentiellement par rapport aux médicaments, nous essayons dans ce cas d'obtenir des réponses auprès de médecins et parfois d'experts mais cela reste très difficile.*

- 7- Pensez-vous que certains patients ou parents de patients, limiteraient intentionnellement l'utilisation de certains médicaments par crainte de l'accident hémolytique ?

*Oui cela est possible, nous savons que beaucoup de parents le font avec certains aliments ou encore avec la vitamine C. Nous avons constaté que même après leur avoir apporté les informations sur le risque hémolytique de la vitamine C uniquement à dose très forte, il subsiste souvent des craintes, et ces parents interdisent à leurs enfants la consommation d'aliments à base de vitamine C, jus de fruit ou encore compléments alimentaires qui en contiendraient.*

- 8- D'après votre expérience, pensez vous que les médecins disposent d'assez d'informations concernant cette maladie et les médicaments à risque ?

*Très clairement, non. Que ce soit à l'hôpital ou en ville, les médecins ne disposent pas d'assez d'informations sur le déficit en G6PD et sur les médicaments à risque. De plus, les patients sont aussi souvent en contact avec des infirmières qui en général ne disposent pas souvent de données sur le sujet et ne peuvent leurs apporter les réponses nécessaires. Il n'y a que les services d'urgences qui en général savent quoi faire.*

- 9- Quelles sont les questions qui vous sont le plus souvent posées ?

*Le plus souvent les personnes qui me contactent cherchent des réponses sur les risques des aliments, des médicaments et de l'allaitement des nouveau-nés. Certaines questions concernent les précautions à prendre pour l'école et la cantine et souvent les personnes ne savent pas que c'est une maladie génétique.*

- 10- Pensez-vous que l'actualisation et la mise à disposition du référentiel sur les médicaments et le déficit en G6PD facilitent le quotidien des personnes atteintes ?

*Oui complètement.*

- 11- A votre avis et selon votre expérience quotidienne, la communication sur le déficit en G6PD est-elle assez développée ?

*Non pas assez, nous savons que les médecins ont étudié la maladie lors de leurs études mais sans que ce soit approfondi pour les médecins non spécialisés dans le domaine ; les pharmaciens en officine aussi n'ont pas beaucoup de connaissances et ne savent pas toujours qu'il existe des listes de médicaments à risques.*

- 12- Pensez-vous que la communication et la diffusion des informations à travers les réseaux sociaux serait utile ?

*Oui et non. Effectivement cela serait très utile car permettrait de mieux diffuser l'information mais le problème rencontré est l'interaction entre patients et essentiellement parents d'enfants atteints sur les forums de discussion où les commentaires et avis qu'ils peuvent laisser. Certains témoignages de parents peuvent en inquiéter d'autres et diffuser de mauvaises informations concernant la maladie. Cependant, ce serait un outil vraiment utile mais dans le seul cas où ce serait encadré.*

- 13- Pouvez-vous citer les 3 évolutions qui vous semblent les plus urgentes et les plus nécessaires ?

- *l'information aux patients : qu'ils sachent qu'ils sont déficients*
- *l'information des médecins*
- *la création des Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) par des experts des centres de référence des maladies rares (87)*

### **Bilan:**

L'interview téléphonique de la présidente de l'association « Vigifavisme » nous renseigne sur l'état des connaissances des patients et plus généralement parents d'enfants atteints. Il ressort essentiellement que la première notion généralement connue par les patients et parents de patients est l'effet nocif des fèves. Par contre, le mécanisme physiopathologique

de la maladie est mal compris, il existe un manque d'informations tant bien chez les sujets concernés par la pathologie que par les médecins.

La présidente précise aussi que très peu de données sont à la disposition des malades et des médecins concernant les médicaments à risque. Souvent les patients et parents de patients sollicitent l'association afin d'obtenir plus d'informations sur les risques alimentaires et médicamenteux. Il apparaît aussi que beaucoup de sujets étrangers, notamment des pays d'Afrique subsaharienne et du Maghreb, où la maladie est d'autant plus développée, disposent d'encore moins d'informations et de connaissances et se tournent vers l'association. Ne disposant pas d'association de patients, ils prennent souvent contact avec l'association française afin d'obtenir des réponses à leurs questions.

Cet entretien révèle bien l'intérêt que présente le référentiel mis en place en 2008, tant pour les patients que pour les médecins. Il révèle également l'importance de la mise à jour de ces données et de développer l'information et la communication sur le sujet des médicaments et le déficit en G6PD.

#### **IV- CONSULTATION DES PATIENTS EN FRANCE**

Afin de comprendre les besoins des personnes concernées par le déficit en G6PD, d'évaluer au mieux leurs attentes et de cibler les points essentiels des sujets ayant l'utilité du référentiel; un questionnaire destiné aux patients et parents de patients, ainsi qu'un questionnaire destiné aux médecins confrontés à des patients déficients en G6PD, ont été établis.

Le but n'était pas de réaliser une enquête approfondie sur la maladie, mais d'avoir un retour de quelques personnes concernées qui permette d'avoir une idée plus précise du vécu quotidien des sujets atteints et de leurs familles. Evaluer leurs connaissances de la pathologie, des facteurs de risque et leur perception du référentiel sur les médicaments et le déficit en G6PD, tel est l'objectif de cette investigation.

En France, les réponses des patients ont été collectées par l'intermédiaire de l'association de patients « Vigifavisme » qui a transmis le questionnaire à certains adhérents de l'association (Annexe IV). Ce lien direct avec l'association a permis de trouver rapidement des personnes concernées souhaitant répondre aux questions et la transmission très rapide des réponses afin de pouvoir les analyser.

La contribution de « Vigifavisme » a été d'une grande aide. L'implication de l'association montre l'importance du travail d'évaluation qui a été mené et de la mise à disposition d'un référentiel actualisé sur les médicaments et le déficit en G6PD.

## **1- QUESTIONNAIRE ET REPONSES DES PATIENTS EN FRANCE**

### **❖ LE QUESTIONNAIRE**

- 1- Quand avez-vous été diagnostiqué(e) (ou votre enfant) déficient(e) en G6PD (quel événement a révélé la pathologie)?
- 2- Quelles difficultés rencontrez-vous au quotidien ?
- 3- Avez-vous (ou votre enfant) souvent des accidents hémolytiques suite à une infection ou à l'ingestion d'un aliment ou d'un médicament ?
- 4- Avez-vous connaissance des éléments (alimentaires, infectieux, médicamenteux...) pouvant provoquer des hémolyses en raison de votre déficit ?
- 5- Quels sont pour vous les aliments et médicaments à ne pas utiliser ?
- 6- Votre médecin vous fournit-il les informations nécessaires pour éviter les crises hémolytiques ?
- 7- Quel est pour vous le moyen d'éviter les crises ? y arrivez-vous ?
- 8- Quelles sont vos craintes quotidiennes ?
- 9- Avez-vous connaissance d'une liste de médicaments à risque dans le déficit en G6PD ? Si oui, de quelle liste s'agit-il ? comment en avez-vous pris connaissance ?
- 10- Pensez-vous qu'un référentiel sur les médicaments et le déficit en G6PD serait un outil pouvant faciliter votre quotidien ?
- 11- L'actualisation et la mise à disposition du référentiel sur les médicaments et le déficit en G6PD vous semble-t-il important pour prévenir les accidents hémolytiques ?

#### ❖ ANALYSE DES REPONSES

Une quinzaine de réponses ont été reçues et analysées (tableau 4) dans le but d'évaluer les connaissances des personnes atteintes et de leurs familles. Elles ont permis de mettre en évidence les informations erronées dont certains adhérents ont fait part, mais également de mettre en évidence les attentes et surtout l'importance de la liste des médicaments susceptibles de présenter un risque dans le déficit en G6PD et *a fortiori* sa mise à jour.

Les différentes réponses (Annexe IV) ont été évaluées, afin de mettre en évidence les points communs du quotidien des personnes concernées par le déficit, tant les patients atteints et directement concernés, que les parents d'enfants atteints qui bien qu'indirectement concernés doivent eux même gérer la maladie.

Questions	Réponses	Nombre
<b>1 : Diagnostic</b> Quand avez-vous été diagnostiqué(e) (ou votre enfant) déficient(e) en G6PD (quel événement a révélé la pathologie)?	Suite à un accident hémolytique	6/15
	-Accident hémolytique suite à l'ingestion de fèves	3/6
	- Cause non précisée	3/6
	Suite à un ictère néonatal	5/15
	Dépistage systématique à la naissance	3/15
Au cours d'un bilan de santé	1/15	
<b>2 : Les difficultés quotidiennes</b> Quelles difficultés rencontrez-vous au quotidien ?	Les médicaments	8/15
	L'alimentation	7/15
	Le manque d'informations	3/15
	Expliquer à l'entourage	3/15
	Aucune	3/15
	Reconnaitre une crise hémolytique	1/15
<b>3 :Crises hémolytiques fréquentes</b> Avez-vous (ou votre enfant) souvent des accidents hémolytiques suite à une infection ou à l'ingestion d'un aliment ou d'un médicament ?	NON	14/15
	OUI	1/15
<b>4 : Conscience des facteurs de risque</b> Avez-vous connaissance des éléments (alimentaires, infectieux, médicamenteux...) pouvant provoquer des hémolyses en raison	OUI	15/15

de votre déficit ?		
<b>5 : Connaissances de certains aliments et médicaments à risque</b> Quels sont pour vous les aliments et médicaments à ne pas utiliser ?	OUI	15/15
	Connaissances erronées ou mal interprétées	4/15
<b>6 : Indications du médecin</b> Votre médecin vous fournit-il les informations nécessaires pour éviter les crises hémolytiques ?	OUI / Liste des médicaments à risque	10/15
	Pas ou peu d'informations sur la maladie	5/15
<b>7 : Comment éviter les crises</b> Quel est pour vous le moyen d'éviter les crises ? y arrivez-vous ?	Vigilance : Vérifier l'alimentation et connaître les médicaments à risque	11/15
	Sans réponse/ Non encore confronté aux crises	4/15
<b>8 : Les craintes quotidiennes</b> Quelles sont vos craintes quotidiennes ?	Ingestion d'un aliment/ boisson/ médicament à risque hémolytique	8/15
	Ne pas s'apercevoir de la survenue d'une crise hémolytique	3/15
	Contact avec des produits chimiques ou médicamenteux pouvant provoquer des crises	2/15
	Méconnaissance de la maladie par l'entourage lors d'une crise (Ecole et hôpital)	2/15
	Aucune	2/15
<b>9 : Connaissance de la liste Afssaps</b> Avez-vous connaissance d'une liste de médicaments à risque dans le déficit en G6PD ? Si oui, de quelle liste s'agit-il ?	OUI	15/15
	- Via vigifavisme	11/15
	- Via l'hôpital	3/15
	- Directement par le site de l'Afssaps	1/15

comment en avez-vous pris connaissance ?		
<b>10 : Utilité du référentiel au quotidien</b> Pensez-vous qu'un référentiel sur les médicaments et le déficit en G6PD serait un outil pouvant faciliter votre quotidien ?	OUI	15/15
<b>11 : Actualisation et mise à jour du référentiel</b> L'actualisation et la mise à disposition du référentiel sur les médicaments et le déficit en G6PD vous semble-t-il important pour prévenir les accidents hémolytiques ?	Importante	15/15
	Peu importante	0/15

Tableau 4 : bilan des réponses au questionnaire des adhérents de l'association de patients

➤ Diagnostic : Pour la majorité des patients ayant répondu, le diagnostic du déficit a été fait à la petite enfance, pour certains dès la naissance à la suite d'un ictère néonatal parfois sévère. Pour d'autres nés à l'étranger, le diagnostic grâce à un test systématique à la naissance. Pour un enfant adopté au Mali, le dépistage du déficit en G6PD faisait partie des tests à effectuer à l'arrivée en France.

Le diagnostic établi à la suite d'un accident hémolytique représente 40% des réponses parmi lesquels un accident hémolytique chez un nourrisson a nécessité une hospitalisation d'urgence.

➤ Difficultés : Les difficultés quotidiennes rapportées par les parents d'enfants déficients sont, d'une part, de reconnaître un accident hémolytique et d'expliquer la pathologie et ses risques à l'entourage de l'enfant. Ce qui est notamment le cas lors de la scolarisation et du contrôle de l'alimentation dans les cantines.

La crainte de l'ingestion d'aliments à risque et la méconnaissance de la composition des aliments industriels pousse des parents à éviter certains produits. Associée aux aliments, la crainte de la consommation de médicaments à risque représente une difficulté majeure du quotidien. Dans le doute, beaucoup de parents, évitent d'administrer certains traitements à leurs enfants par crainte d'une crise hémolytique.

➤ Fréquence des crises : Concernant la survenue fréquente d'accidents hémolytiques, la plupart des réponses sont négatives. Chez les sujets ayant répondu, pour lesquels le diagnostic a été posé à l'occasion d'un accident hémolytique, il n'y a pas eu d'autres accidents.

➤ Connaissance des facteurs de risque : Tous les adhérents ayant répondu au questionnaire ont connaissance d'une liste sur les médicaments et le déficit en G6PD, qui a été, soit remise à l'hôpital, soit téléchargée sur internet lors d'une recherche sur le sujet, soit le plus souvent, transmise par « Vigifavisme » lors de la prise de contact avec l'association. Parfois les sujets parlent de listes retrouvées sur internet qui sembleraient erronées. Ces listes sèment une confusion, principalement dans l'esprit des parents et qui, de ce fait, évitent tout contact avec les aliments ou substances ayant suscité un doute. Cela prouve bien l'intérêt de publier une liste officielle à laquelle les sujets pourraient se fier.

Tous mentionnent en premier les fèves comme élément à risque. Il est aussi souvent fait mention de la vitamine C, de la quinine et des antipaludiques. La liste des médicaments mise à disposition par l'AFSSAPS revient souvent dans les réponses.

➤ Connaissance de la pathologie et des précautions à prendre : Les informations sur la pathologie sont généralement fournies par des médecins spécialistes (hématologues et hémato-pédiatres) qui connaissent bien la maladie et peuvent informer les patients et parents d'enfants malades des mesures de prévention à prendre.

Cependant, ce n'est pas toujours le cas, certaines réponses décrivent un vrai manque d'information de la part de leurs médecins voire aucune information sur le sujet.

➤ A la question comment éviter les crises : La prévention et la vigilance sont retrouvées dans la plupart des réponses, essentiellement les parents d'enfants atteints qui prennent soin de vérifier la composition des aliments et médicaments.

➤ Les craintes et préoccupations : La crainte des parents d'enfants malades est la survenue d'un accident hémolytique sans s'en apercevoir, que leur enfants ingèrent des aliments ou médicaments interdits ou encore de ne pas être au courant de la survenue de nouvelles contre-indications alimentaires ou médicamenteuses.

➤ Les attentes par rapport au référentiel : Concernant l'utilité et l'importance de l'actualisation du référentiel, la totalité des réponses étaient positives. Les adhérents, pour la majorité parents d'enfants déficients, ont insisté sur l'importance de la mise à disposition d'un référentiel sur les médicaments et le déficit en G6PD et son actualisation ; certains l'ont qualifié d'indispensable, leur permettant de réduire leur angoisses quotidiennes et de prévenir les accidents hémolytiques.

## **V- TEMOIGNAGE D'UN MEDECIN EN ALGERIE**

L'Algérie, un pays du bassin méditerranéen fort consommateur de fèves, compte entre 0,5 et 3 % de la population atteinte de déficit en G6PD (88). La liste des médicaments à risque étant aussi d'utilité pour les pays francophones, le spectre des connaissances sur le sujet a été élargi en recueillant des informations supplémentaires sur le déficit en Algérie.

Le but étant de révéler d'autres particularités pouvant être prises en compte et de les associer aux informations obtenues par les sujets vivant en France.

L'objectif est la mise à disposition d'un référentiel allant au plus près des attentes des personnes concernées, aussi bien les sujets atteints que les médecins. Ce référentiel vise les utilisateurs vivant en France mais aussi dans d'autres pays francophones pouvant être intéressés par l'utilisation de cet outil.

En Algérie, comme dans beaucoup de pays en voie de développement et même dans certains pays développés, il n'existe pas d'associations de patients pour cette pathologie. Les personnes atteintes se tournent souvent vers l'association la plus facilement accessible.

Il a été choisi de prendre contact avec un hématologue algérien : le Dr M.TERCHI, afin de recueillir le point de vue d'un professionnel de santé exerçant dans un pays, autre que la France, où la pathologie est fréquente. Cet échange a été très intéressant et a permis une meilleure réflexion sur le sujet.

### LE TEMOIGNAGE

- 1- Docteur, rencontrez-vous assez fréquemment des patients souffrant de déficit en G6PD ?

*Dr TERCHI : Généralement nous recevons des patients atteints de déficit en G6PD surtout pendant la période de récolte des fèves.*

- 2- Les patients que vous recevez ont-ils conscience de leur maladie? Ont-ils, en général, connaissance des risques auxquels ils sont soumis ?

*Dr TERCHI : En Algérie nous rencontrons deux catégories de patients, la première représente environ 70% des patients. Il s'agit généralement de patients que nous voyons souvent en consultation pour des crises hémolytiques avec le même facteur déclenchant la plupart du temps (l'ingestion de fèves). Souvent ces personnes sont âgées de plus de 40 ans.*

*La seconde catégorie représente environ les 30% restants, généralement il s'agit de patients récemment diagnostiqués comme déficients en G6PD. C'est classiquement la catégorie des enfants accompagnés en consultation par leurs parents. Pour ces parents il y a une réelle conscience de la maladie et des risques hémolytiques liés.*

- 3- Etes-vous souvent questionnée par les patients ou parents de patients atteints, au sujet de cette maladie ?

*Dr TERCHI : A chaque consultation les patients nous posent des questions. Généralement cela concerne la transmission génétique de la maladie. Pour beaucoup d'entre eux cela reste confus, le caractère génétique de la maladie et le mode de transmission est parfois difficile à comprendre.*

- 4- A votre avis, la plupart des patients connaissent-ils le risque hémolytique des fèves et de certains médicaments ?

*Dr TERCHI : Certainement, mais malheureusement il existe toujours des personnes qui ne s'empêchent pas de les consommer, particulièrement les fèves qui représentent une denrée alimentaire de grande consommation en Algérie.*

- 5- Recevez-vous beaucoup de cas d'accidents hémolytiques nécessitant des transfusions ou exsanguino-transfusions ?

*Dr TERCHI : Ces dernières années le taux d'accidents hémolytiques est en nette diminution.*

- 6- A combien évalueriez-vous le nombre de patients reçus dans votre service par mois ?

*Dr TERCHI : Je l'évaluerais à un maximum de 10 par mois*

- 7- Lorsque vous recevez un patient hospitalisé suite à un accident hémolytique, arrivez-vous à déterminer l'élément déclencheur probable ?

*Dr TERCHI : Oui nous arrivons généralement à le déterminer après un interrogatoire. La plupart du temps il s'agit de la consommation de fèves.*

*Nous avons aussi l'exemple d'un patient agriculteur atteint de déficit en G6PD et qui cultive lui-même des fèves. Sans en avoir mangé, nous l'avons reçu à plusieurs reprises pour des crises hémolytiques suite à la récolte, laissant supposer que le contact direct avec les fèves ou l'inhalation des pollens de fèves provoqueraient les hémolyses.*

- 8- Les patients atteints ou parents d'enfants atteints, prennent-ils des précautions avec certains aliments ou médicaments ?

*Dr TERCHI : Généralement dès que le diagnostic est posé, une fiche des substances interdites ou plutôt des éléments pouvant causer une crise hémolytique, est remise au patient*

**9-** Quels conseils apportez-vous aux patients afin de prévenir les accidents hémolytiques ?

*Dr TERCHI : Nous essayons tout d'abord de leur expliquer qu'ils peuvent mener une vie normale tant qu'ils n'utilisent pas d'agents oxydants. Nous leur recommandons ainsi de bien suivre la liste des substances à risque. Nous leur expliquons aussi que durant toute leur vie ils ne devront plus consommer de fèves, de même que certains médicaments contre-indiqués.*

**10-** Avez-vous connaissance d'une liste de médicaments incriminés dans les accidents hémolytiques liés au déficit en G6PD ? si oui, l'utilisez-vous ?

*Dr TERCHI : Nous disposons d'une liste de médicament que nous donnons à chaque malade diagnostiqué. Nous lui précisons qu'il doit la présenter aux différents médecins qu'il consulte afin d'éviter la prescription de médicaments à risques pour lui.*

**11-** La mise à disposition d'un référentiel sur les médicaments et leurs risques dans le déficit en G6PD vous semble-t-il important pour votre usage professionnel ?

*Dr TERCHI : Oui car cela aidera à minimiser les crises hémolytiques, non seulement pour les hématologues, mais aussi pour d'autres spécialistes principalement les pédiatres.*

**12-** Pensez-vous que la connaissance de cette liste de médicaments (pouvant induire des accidents hémolytiques) par les patients, faciliterait leur quotidien ?

*Dr TERCHI : Très certainement. Cela reste toutefois difficile à appliquer avec la catégorie des personnes de plus de 40 ans dont le pourcentage reste élevé. Il faut noter que parfois ces personnes sont illettrées et il est difficile de faire comprendre et d'expliquer la nécessité de suivre la liste.*

## **VI- BILAN**

Les différents témoignages ci-dessus de patients et de l'hématologue algérien, montrent bien l'intérêt et l'utilité d'une liste officielle sur les médicaments à risque dans le déficit en G6PD.

Bien que le déficit en G6PD touche un grand nombre de personnes, il ressort de ces différentes réponses qu'il existe un manque évident d'informations sur le sujet. De plus, les patients ayant répondu sont probablement les plus informés, proactifs et impliqués, dans la population générale le défaut d'information doit être sûrement plus important.

Les difficultés rencontrées au quotidien par les personnes concernées, prouvent l'intérêt de la mise à disposition d'une liste sur les médicaments et le déficit en G6PD. Cet intérêt est autant important dans un pays développé comme la France que dans un pays en voie de développement comme l'Algérie où la pathologie est fréquente.

**STRATEGIES DE MINIMISATION DU  
RISQUE HEMOLYTIQUE LIE AUX  
MEDICAMENTS CHEZ LES SUJETS  
DEFICIENTS EN G6PD**



## **I- COMMENT REDUIRE LE RISQUE MEDICAMENTEUX ?**

Le déficit en G6PD est une maladie génétique pour laquelle le seul traitement reste la prévention. C'est essentiellement par l'information et la communication que le risque d'hémolyse causé par les médicaments peut être évité.

Les études sur le déficit en G6PD restent insuffisantes. Le risque hémolytique des médicaments est mal connu et peu démontré par des tests in vitro.

1. **Le diagnostic néonatal** : le diagnostic néonatal du déficit en G6PD est un très bon exemple d'action qui permet de réduire le risque médicamenteux.

Dans certains pays, cette pratique est systématique à la naissance. Les parents peuvent ainsi prendre les mesures nécessaires et prévenir les risques d'accidents hémolytiques en évitant dès la naissance l'exposition aux substances à risque. Cela permet aussi d'éviter la découverte fortuite de la pathologie à l'occasion d'un accident hémolytique suite à l'ingestion d'un produit nocif.

Malheureusement en France, bien que le coût des tests de diagnostic soit faible, cette pratique n'est toujours pas systématique.

2. **La carte de soins** : dans la même optique de minimisation du risque, une carte de soin a été élaborée par le Ministère de la Santé de la Jeunesse et des Sports en parallèle de la publication du référentiel par l'AFSSAPS en 2008. Cette carte est remise au patient par le médecin qui le prend en charge, ce dernier peut commander ces cartes auprès de centres spécialisés qui les distribuent. Elle comporte un onglet destiné aux professionnels de santé et un onglet destiné aux patients et/ou leurs familles.

La carte est personnelle et soumise au secret médical, le patient qui en dispose peut la présenter lors de soins ou de consultations médicales et l'avoir sur lui en cas d'accident, pour information des professionnels de santé qui le prennent en charge (14).

3. **Le référentiel sur les médicaments et le déficit en G6PD** : la publication d'un livret sur les médicaments et le déficit en G6PD représente un outil stratégique visant à réduire le risque médicamenteux. En le mettant à disposition de la population concernée, ce livret apporte des informations essentielles visant à éviter les accidents hémolytiques. La connaissance de ces données permet de ce fait, de réduire considérablement le risque médicamenteux en prenant les précautions nécessaires et en évitant les substances à risque.

4. **Le VIDAL** : Dans la même lignée que le référentiel, une annexe – Médicaments et déficit en G6PD- est présente dans le VIDAL, elle comprend des généralités sur la maladie, des recommandations ainsi que la liste des substances à risque tirée du référentiel de l'AFSSAPS. Cette liste sera actualisée lorsque la mise à jour sera réalisée. Ceci représente également un outil de minimisation du risque médicamenteux. En effet, le VIDAL est un ouvrage de référence des professionnels de santé qui leur permet d'accéder aux informations sur la pathologie et sur les substances à risque (89).

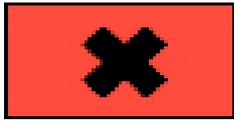
Le référentiel sur les médicaments et le déficit en G6PD a été mis en place dans le but de développer l'information et d'aider à la réduction du risque d'accidents hémolytiques liés aux médicaments. C'est pourquoi la mise à jour des données de ce référentiel est importante. De plus, en s'appuyant sur les témoignages des utilisateurs afin d'améliorer au maximum son utilisation et rechercher de nouveaux outils stratégiques cela permettrait de minimiser le risque médicamenteux chez les sujets atteints de déficit en G6PD.

## **II- LE REFERENTIEL « MEDICAMENTS ET DEFICIT EN G6PD » 2013**

### **1- CONTENU DU REFERENTIEL ET ERGONOMIE**

Le référentiel édité en 2008 a été mis à jour à la suite du travail d'évaluation précédent. Cette mise à jour a permis d'apporter de nouvelles données sur les substances étudiées et de nouveaux éléments médicamenteux absents du premier référentiel. En outre, ce travail a aussi permis d'améliorer l'ergonomie en réponse aux préoccupations et difficultés rencontrées avec le référentiel publié en 2008.

Le premier obstacle rencontré par les usagers a été l'utilisation du code couleur. Il est vrai que l'application d'un code couleur pour différencier les niveaux de mises en garde est un outil pour cibler plus facilement les différents paliers, seulement la difficulté a été rencontrée avec les personnes n'ayant pas pu imprimer le livret en couleur. Dans ce cas le code couleur n'est d'aucun intérêt et la distinction entre les différents niveaux n'est pas facilement visible. A la suite d'une réflexion sur le sujet, il a été proposé d'ajouter au code couleur des pictogrammes différents à attribuer à chaque niveau. Ces pictogrammes permettraient à un utilisateur de pouvoir différencier les paliers sans que les couleurs ne soient apparentes. Les trois pictogrammes proposés et choisis sont les suivant :



Le premier, est un pictogramme universel et généralement connu. Il est utilisé pour signifier un danger ou un produit dangereux. Dans notre cas le pictogramme est attribué aux substances contre-indiquées chez des personnes ayant un déficit en G6PD. A la vue de ce pictogramme, le sujet saura qu'il ne doit pas consommer la substance concernée.

Les deux autres représentent un émoticône mécontent et un autre neutre. Ce choix a été fait pour illustrer respectivement le niveau « déconseillé » et « Utilisation possible sous strict respect des doses maximales ».

Notons tout de même que le code couleur reste présent en attribuant à chaque pictogramme une couleur allant du plus foncé au plus clair signifiant du plus dangereux au moins dangereux. De plus, le choix de ces couleurs s'est fait de manière à ce qu'elles apparaissent en dégradé lors d'une impression en noir et blanc.

En réponse aux préoccupations sur la vitamine C et les produits ayant la même mise en garde dans le référentiel 2008 (déconseillé à posologie élevée). L'émoticône neutre a été choisi et le titre de la mise en garde a été modifié, ces substances apparaissent maintenant comme étant d'utilisation possible sous strict respect des doses maximales.

Le second point discuté sur la forme du référentiel était la répartition des substances. En effet, la répartition faisait ressortir implicitement une liste négative comprenant :

- les molécules contre-indiquées
- celles déconseillées sous 3 niveaux de mises en garde différents,

et une liste positive comprenant toutes les substances évaluées comme utilisables après analyse des articles de la littérature et des données de la pharmacovigilance.

Il a été fait remarquer par l'association de patients, qu'une majorité des utilisateurs (en dehors des professionnels de santé) ciblaient automatiquement les substances interdites ou déconseillées. Ainsi, la présence d'une liste positive dans le même référentiel les rendait dubitatifs et incertains quant à l'utilisation des produits de cette liste. Il semblerait que certains sujets aient tendance à penser que la présence de ces molécules « utilisables » dans le référentiel signe tout de même un risque potentiel. De ce fait, les patients et/ou leurs parents, ne les utilisaient finalement pas.

Suite à ces observations, il a été proposé de ne mettre en exergue que la liste négative et de ne faire apparaître la liste positive qu'en annexe actualisée afin que les substances concernées ont bien été évaluées et sans risque rapporté, ce qui peut être notamment utile à savoir pour les professionnels de santé.

## 2- LES NIVEAUX DE MISE EN GARDE

### ❖ REEVALUATION DES NIVEAUX

A l'issue de la nouvelle évaluation, il a été proposé de modifier les niveaux de mises en garde du premier référentiel. En effet, il semblait plus facile pour un utilisateur quelconque de réduire les grades de distinction entre les substances. Cette proposition est confortée par les échanges avec l'association de patients, qui confirme bien que les différents niveaux de mises en garde sont souvent mal interprétés.

Afin de faciliter la compréhension et l'utilisation du livret, il a été ainsi décidé de regrouper les deux niveaux de mises en garde « Déconseillés » en un seul et même niveau.

Le libellé « déconseillées à posologie élevée » a été modifié. Ce niveau regroupant des substances pouvant être utilisées aux posologies normales était mal compris par les patients.

### ❖ LES NOUVELLES MISES EN GARDES PROPOSEES

Suite à cette réévaluation, il a été décidé de retenir trois niveaux de mises en garde qui remplacent les 5 niveaux du précédent référentiel. Ce choix s'est fait selon différents critères :

- 1- Le premier niveau : « **contre-indiqué** » reste inchangé ;
- 2- Les deux niveaux suivant de l'ancien référentiel :
  - **Déconseillée (sauf situation particulière) en raison de cas observés d'hémolyse aiguë**
  - **Déconseillée (sauf situation particulière) en raison d'appartenance à une classe pharmacologique à risque, ou d'un risque potentiel d'hémolyse**

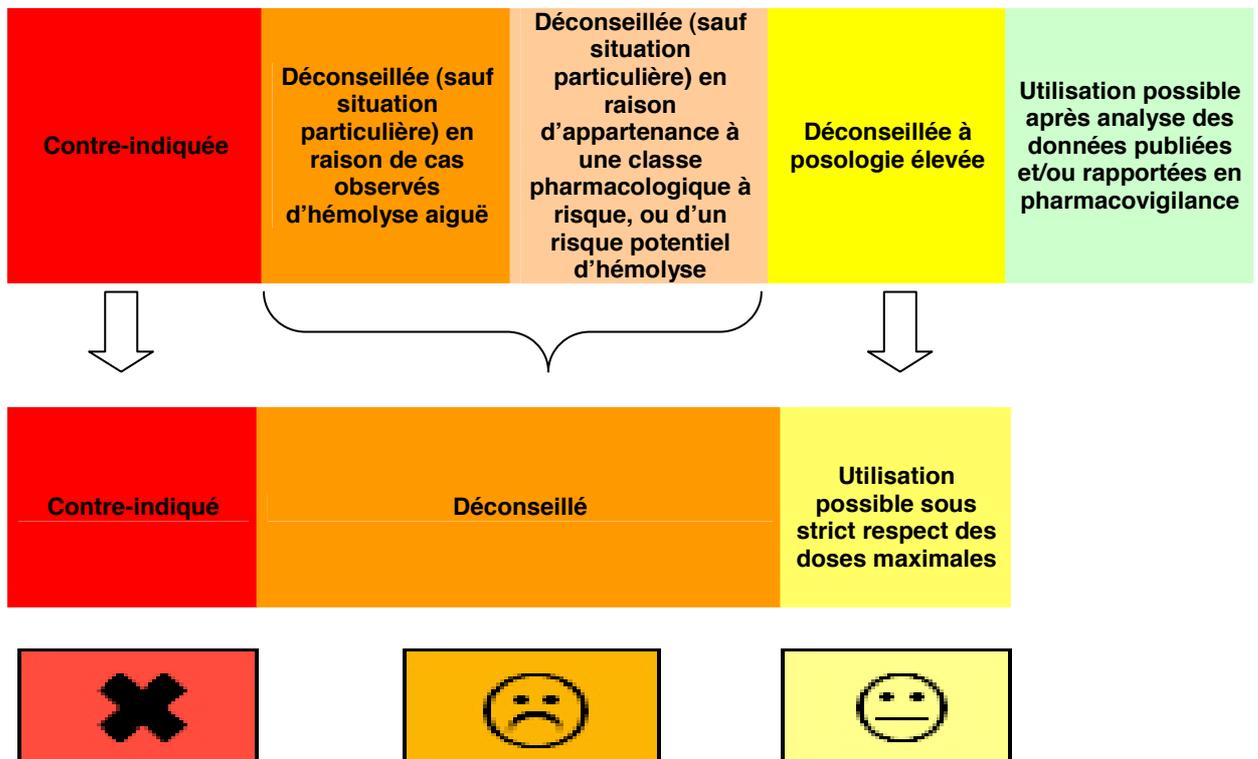
Ont été rassemblés en une seule catégorie : **Déconseillé**. Cela permet de réduire la confusion auprès des patients et de faciliter la compréhension. La raison du classement apparaîtra dans la rubrique destinée aux professionnels de santé et/ou celle comprenant les informations complémentaires ;

- 3- L'ancien niveau « **Déconseillée à posologie élevée** » est remplacé par « **Les médicaments qui peuvent être utilisés, sous réserve que la posologie soit**

**strictement respectée** ». Ce changement de titre a pour but de mieux faire comprendre aux utilisateurs que les médicaments de cette classe peuvent être utilisés aux posologies normales, mais que le risque peut se présenter dans le cas où les doses normales sont dépassées ;

- 4- La catégorie des substances dites « d'utilisation possible » n'est plus représentée comme un des niveaux. Cette liste dite « positive » sera présente pour information à la fin du référentiel.

De plus les nouveaux niveaux sont associés aux pictogrammes présentés plus haut :



### 3- STRUCTURE DU REFERENTIEL

L'introduction du référentiel présente des généralités sur la pathologie, le rôle de l'enzyme, les facteurs de risque et les principaux symptômes des hémolyses. La prise en charge des accidents hémolytiques et la prévention y sont également présentées.

La méthodologie d'actualisation les nouveaux niveaux de précaution sont exposés. Le livret comprend également un index des substances par ordre alphabétique et par classe thérapeutique puis un mémento avec un classement par niveau de mise en garde.

Le corps du référentiel se présente sous forme de fiches produit classées par ordre alphabétique.

Chaque fiche produit comprend :

- Le nom de la substance active à laquelle est associé le niveau de mise en garde
- Des recommandations (à l'attention des professionnels de santé)
- La conduite à tenir à l'attention des patients déficitaires en G6PD
- Une rubrique comprenant des informations complémentaires le cas échéant
- La liste de toutes les spécialités contenant la substance active et leur état de commercialisation

#### ❖ LES RECOMMANDATIONS (POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE)

Une rubrique destinée aux professionnels de santé présente des recommandations. L'intérêt de cette rubrique est d'apporter des informations d'aide à la prescription d'un médecin lorsque celui-ci est en présence d'un patient déficient en G6PD. Le médecin pourra fixer son choix entre plusieurs molécules selon le risque hémolytique et pourra orienter sa stratégie thérapeutique en fonction des recommandations précisées.

L'exemple présenté ci-après est celui de la ciprofloxacine -médicament antibiotique- pour laquelle il est important de préciser que des cas d'hémolyses ont été rapportés suite à une administration par voie orale ou injectable. Cette information à disposition du médecin lui permettra de choisir une alternative thérapeutique selon le cas qui se présente.

Pour cette molécule, la rubrique se présente dans le référentiel comme suit :

*Des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés chez des sujets déficitaires en G6PD avec la ciprofloxacine administrée par voie orale ou injectable. Sa prescription doit donc être de principe écartée, et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est fortement recommandé.*

*En l'absence d'alternative, la décision doit prendre en compte pour chaque patient, le risque d'hémolyse et le bénéfice potentiel attendu du traitement. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.*

A côté de la prescription médicale, d'autres professionnels du corps médical peuvent avoir accès à cette liste. Le personnel infirmier par exemple, au contact quotidien des malades, pourrait être en présence d'un sujet ayant un déficit en G6PD. Dans ce cas, l'infirmier aurait la possibilité de prendre garde aux prescriptions médicamenteuses faites au patient dans le cas où il lui aurait été prescrit un ou plusieurs médicaments présents dans la

liste. De plus, les recommandations présentées dans le référentiel permettront d'évaluer le risque et la marche à suivre dans un tel cas.

Parfois le personnel infirmier est le premier contact d'un patient avant le médecin, la connaissance de la liste et des recommandations serait d'une grande utilité face à un patient déficitaire et pourrait permettre d'éviter l'accident hémolytique.

D'autres professionnels, comme les pharmaciens, peuvent être concernés par ces recommandations.

En effet, à côté des médicaments soumis à une prescription médicale obligatoire, le référentiel comprend également des médicaments de prescription facultative, que les personnes atteintes de déficit en G6PD peuvent donc se procurer sans ordonnance médicale. C'est typiquement le cas du paracétamol, de l'aspirine et de la vitamine C. Toutefois, pour ces substances, il est important de ne pas dépasser les doses journalières recommandées, car à des doses excessives elles deviennent à risque d'hémolyses.

L'intérêt dans ce cas est que le pharmacien se trouvant face à un patient déficitaire en G6PD puisse le conseiller. Il pourra alerter le patient sur l'utilisation de certaines substances nuisibles ou déconseillées, il pourra répondre aux questions qui seraient susceptibles de lui être posées.

Grâce à cette liste et aux recommandations décrites, le pharmacien pourrait représenter une ligne de contrôle suite à une prescription médicamenteuse contre-indiquée ou déconseillée chez un sujet déficitaire.

#### ❖ LA CONDUITE A TENIR A L'ATTENTION DES PATIENTS DEFICITAIRES EN G6PD

Une seconde rubrique est cette fois destinée aux personnes atteintes du déficit en G6PD et/ou leurs familles. Elle a pour objectif de guider le patient et/ou sa famille sur la conduite à tenir lors de la consommation de substances à risque. Il est important d'orienter le patient vers son médecin afin que ce dernier puisse prendre les mesures nécessaires.

En gardant l'exemple de la ciprofloxacine, la rubrique se présente dans ce cas sous la forme suivante :

*Vous devez informer votre médecin si vous ou un membre de votre famille est atteint d'un déficit en G6PD car un risque d'hémolyse (destruction des globules rouges) existe avec la ciprofloxacine administrée par voie orale ou injectable.*

#### ❖ LES INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Pour certaines molécules, des informations complémentaires sont mentionnées dans une troisième rubrique. Cela permet d'apporter des informations à prendre en compte notamment lors du choix d'une alternative thérapeutique par une molécule de la même famille.

Ces informations ajoutent un critère à la réflexion sur la stratégie thérapeutique à adopter, lorsque la substance de choix fait partie d'une famille à risque.

Toujours dans le cas de la ciprofloxacine, cette molécule fait partie d'une famille d'antibiotique à risque hémolytique. Les substances de la même famille sont aussi à risque bien qu'il n'ait pas toujours été rapporté de cas d'hémolyse avec ces dernières, néanmoins le risque hémolytique ne doit pas être exclu.

L'exemple de la ciprofloxacine se présente ainsi :

*La ciprofloxacine appartient à la famille des quinolones. Les alternatives thérapeutiques au sein de cette famille ne sont pas totalement exemptes d'un risque d'hémolyse chez les sujets déficitaires en G6PD.*

#### **4- CLASSEMENT DES SUBSTANCES EN FONCTION DU RISQUE HEMOLYTIQUE CHEZ LE SUJET DEFICIENT EN G6PD**

Les différentes molécules classées selon les trois niveaux précédents sont représentées dans le référentiel par ordre alphabétique. A chacune d'entre elles est associé le code couleur et le pictogramme de la classe à laquelle elle appartient, les différentes rubriques citées plus haut et la liste des spécialités pharmaceutiques comprenant la substance concernée.

#### ❖ LES SUBSTANCES CONTRE-INDIQUEES

Antalgiques / Anesthésiques / Anti-inflammatoires
- Noramidopyrine (Métamizole sodique)
- Sulfasalazine
Antidotes
- Bleu de méthylène (Méthyltitionium) (voie injectable)
Anti-infectieux
Diaminopyrimidine
- Triméthoprime
Nitrofuranes
- Nitrofurantoïne

Quinolones
- Acide nalidixique
Sulfamides antibactériens
- Sulfadiazine (voie orale)
- Sulfafurazole
- Sulfaguanidine
- Sulfaméthoxazole
Sulfones
- Dapsone
Antipaludiques
- Primaquine
Rhumathologie
- Rasburicase

❖ LES SUBSTANCES DECONSEILLES

Antalgiques / Anesthésiques / Anti-inflammatoires
- Phénazone (voie cutanée)
- Prilocaine
Antidiabétiques
Sulfamides hypoglycémiant
- Carbutamide
- Glibenclamide
- Glibornuride
- Gliclazide
- Glimépiride
- Glipizide
Antidotes
- Dimercaprol
Anti-infectieux
Macrolides
- Spiramycine
Quinolones
- Acide pipémidique
- Ciprofloxacine
- Enoxacine
- Fluméquine
- Lévofloxacine
- Loméfloxacine
- Moxifloxacine
- Norfloxacine (voie orale)
- Ofloxacine (voies orale et IV)
- Péfloxacine
Sulfamides antibactériens
- Sulfacétamide
- Sulfadiazine (voie cutanée)
- Sulfaméthizol

Sulfones
Antipaludiques
- Chloroquine
- Quinine
- Sulfadoxine
Médicaments de l'hémostase
- Streptokinase
- Vitamine K1 (Phytoménadione)
Rhumathologie
- Hydroxychloroquine

❖ LES MEDICAMENTS D'UTILISATION POSSIBLE SOUS STRICT RESPECT DES DOSES MAXIMALES

Antalgiques / Anesthésiques / Anti-inflammatoires
- Acide acétylsalicylique (Aspirine)
- Paracétamol
Autres
- Acide ascorbique (Vitamine C)

❖ LES SUBSTANCES D'UTILISATION POSSIBLE SANS RESCTRITION PARTICULIERE

- Bleu de méthylène (local)	- Flubendazole	- Morpholine	- Probénécide
- Bupivacaïne	- Flutamide	- Nitroprussiate	- Proguanil
- Chloramphénicol	- Furosémide	- Ofloxacine (voie locale)	- Pyriméthamine
- Ciprofloxacine (voie locale)	- Hydroxyquinidine / dihydroquinidine	- Oséltamivir	- Quinidine
- Colchicine	- Isoniazide	- Para-aminosalicylate de sodium (PAS)	- Streptomycine
- Diéthylamine	- Isosorbide dinitrate	- Phénazone (voie auriculaire)	- Succimer
- Dimenhydrinate	- Lévodopa	- Norfloxacine( voie locale)	- Thiamphénicol
- Doxorubicine	- Méfloquine	- Phénylbutazone	- Trihexyphénidyle
- Exemestane	- Métformine	- Phénytoïne	- Trinitrine
- Fève de Saint Ignace	- Monoxyde d'azote	- Pipérazine	- Vancomycine

### III- MISE A DISPOSITION DU REFERENTIEL ET COMMUNICATION

Une fois le référentiel préparé, l'étape suivante est la réalisation du livret afin de le mettre à disposition du grand public et des professionnels de santé. Une fois le travail validé,

le livret nommé « Médicaments et déficit en G6PD » est prêt à être diffusé, en premier lieu sur le site internet de l'agence.

L'ANSM dispose d'un site officiel en ligne sur lequel différentes actions de l'Agence y sont publiées. Un grand nombre d'informations sur les médicaments à l'attention du grand public et des professionnels de santé sont mises à jours. Les données actualisées sur les médicaments et sur le déficit en G6PD sont ainsi mises à disposition du grand public sur le site internet de l'agence.

L'importance de cette mise en ligne sur le site de l'ANSM est liée tout d'abord à son caractère officiel. Cette information institutionnelle permet de rassurer les personnes concernées et de différencier cette liste de celles plus ou moins erronées qui peuvent être trouvées sur internet. La communication du référentiel passe aussi par la diffusion auprès de certains professionnels de santé. En communiquant principalement auprès des hématologues, cela permettrait de faire connaître et de favoriser la diffusion au sein de la profession. Comme nous l'avons vu, cet outil est autant utile pour les personnes atteintes que pour les médecins et les autres acteurs de la santé.

La communication sera davantage étendue grâce aux réseaux d'hémovigilance. Le référentiel sera transmis aux différents CRPV ce qui permettra une diffusion plus large de l'information.

L'information peut également être diffusée via les membres de comités techniques et de commissions lors des groupes de travail au sein de l'ANSM. En effet, différents groupes d'experts se réunissent à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Le référentiel pourrait ainsi être présenté lors de réunions de groupes d'experts comprenant pédiatres, hématologues, médecins généralistes ou encore des infirmiers et pharmaciens.

Il sera aussi présenté au conseil scientifique de l'ANSM, qui se réunit trois fois par an au minimum et qui veille à la cohérence de la stratégie scientifique de l'ANSM et peut formuler des recommandations (90).

## **IV- DEVELOPPER LA COMMUNICATION ET L'INFORMATION : QUELS OUTILS ?**

### **1- DIFFUSION DANS LES FACULTES DE MEDECINE**

De l'analyse des réponses au questionnaire, il ressort clairement que le manque d'informations auprès des médecins non spécialistes (en général les pédiatres et les médecins généralistes) constitue un problème pour une prise en charge efficace de la pathologie. Ce manque d'informations et de connaissances sur les médicaments et substances à risque dans le cas de déficit en G6PD laisse à penser que l'une des approches pouvant palier cet inconvénient serait de favoriser la communication et d'accentuer l'information auprès des étudiants en médecine directement dans les facultés lors de leurs études.

Il pourrait ainsi être proposé aux facultés de médecine, d'inclure dans les cours qui traitent du déficit en G6PD, le référentiel mis en place, afin que les étudiants aient connaissance de ce dernier et qu'ils puissent y penser systématiquement lorsqu'ils seront face à un patient déficitaire en G6PD.

Etendre le cercle de communication en ciblant les étudiants permettrait de mieux appréhender la problématique. En ciblant les futurs médecins, cela représenterait une chance de réduire davantage le risque médicamenteux.

### **2- LES RESEAUX SOCIAUX**

A l'heure actuelle, nous ne pouvons nous passer d'une stratégie de communication qui est devenue incontournable en raison des outils utilisés par des millions de personnes dans le monde : les réseaux sociaux.

En effet, différents sites internet permettent de constituer des réseaux d'amis ou professionnels procurant des interfaces d'interactions à leurs membres, leur permettant ainsi d'échanger et communiquer sur des sujets divers et variés de leurs choix.

L'utilisation des réseaux sociaux est ainsi un outil contemporain pouvant être d'une grande utilité pour communiquer sur le sujet du déficit en G6PD, tant pour le grand public que pour les professionnels de santé. A l'aide de ces réseaux, la création d'un groupe portant sur le déficit en G6PD favoriserait la diffusion du référentiel serait facilitée. Ce groupe auquel tout le monde aurait accès, ferait l'objet d'une mise à jour régulière des données.

Le sujet de la création d'une page sur un réseau social connu a été discuté avec l'association de patients, qui s'occuperait de gérer cette page. Le premier élément mis en avant par l'association est l'interaction entre les patients. La création d'une page de discussion

présenterait des avantages mais aussi des inconvénients. Ceux-ci résultent des erreurs qui pourraient être postées par certains adhérents du groupe et qui, de ce fait, orienteraient le reste des adhérents vers des données erronées.

Les variantes du déficit sont nombreuses et les degrés de gravité différents. Aussi, les expériences de certains sujets peuvent ne pas correspondre aux expériences de la majorité. Le risque serait d'effrayer le reste des adhérents et particulièrement les parents d'enfant atteints qui sont les plus facilement inquiétés.

Toutefois, cet inconvénient pourrait être maîtrisé en fixant des droits d'accès et des autorisations dans les réglages du site internet.

A l'issue des différents témoignages, l'une des premières difficultés révélée fut le manque d'informations sur la maladie. Aussi la page créée sur un réseau social contiendrait-elle en premier lieu des informations sur la pathologie :

- La définition de la maladie et de sa physiopathologie,
- Le caractère génétique souvent mal compris, le caractère de transmission pouvant être illustré par des schémas et des images,
- L'épidémiologie,
- Les signes cliniques, comment les reconnaître et quelle attitude adoptée,
- Les facteurs de risques et les moyens de diagnostic

Ensuite, la présentation des listes officielles sur les aliments et médicaments à risque, à savoir le référentiel sur les médicaments et le déficit en G6PD mis à jour en 2012, de façon à pouvoir y accéder rapidement et l'imprimer sans difficultés.

En dehors des personnes atteintes de déficit en G6PD et de leurs familles, la page serait aussi facilement accessible aux professionnels de santé comme les médecins. De plus, l'accès étant possible à partir de différents pays, cela serait utile pour les pays européens, les pays du Maghreb et certains pays d'Afrique francophone où le déficit en G6PD est répandu. Il pourrait aussi y avoir une traduction anglaise des publications de la page ou, du moins, des éléments essentiels qui permettraient ainsi de viser une population beaucoup plus étendue à travers le monde.

### 3- LES APPLICATIONS POUR SMARTPHONES

Actuellement, l'utilisation des téléphones comme outils de communication se développe de plus en plus. Les Smartphones ou téléphones intelligents ont signé une révolution téléphonique qui ne cesse d'évoluer.

Ces téléphones disposent des fonctions d'un ordinateur et il est aussi possible d'y installer des applications additionnelles pouvant être téléchargées via des magasins d'application en ligne. C'est ainsi que ces nouveaux téléphones représentent désormais un vecteur de communication que l'on ne peut plus négliger.

Le nombre d'utilisateurs de ces téléphones « nouvelle génération » est en constante augmentation, ce qui incite à réfléchir à la création d'une application spécifique destinée aux personnes atteintes de déficit en G6PD. Cette application directement disponible sur les téléphones des personnes l'ayant préalablement téléchargée, donnerait accès à la liste des substances à risque et aux recommandations destinées aux professionnels et aux patients. L'application faciliterait l'accès à la liste, sans avoir besoin de l'imprimer et de penser à l'avoir sur soi. La liste serait accessible directement sur les téléphones et, de ce fait toujours à disposition du patient, mais cela permettrait aussi aux médecins et autres professionnels de santé d'y avoir accès facilement sur leurs propres téléphones.

La création d'une telle application nécessite toutefois de faire appel à un prestataire spécialisé dans ce domaine. La création débute par un audit de l'application pour définir les besoins techniques, le contenu et le support. Le prestataire se charge alors de développer l'application en fonction des éléments devant figurer dans l'application. Une fois l'application créée et prête à servir, il reste à obtenir la validation auprès des différents magasins d'applications en ligne.

Contrairement aux réseaux sociaux, la création d'une application a un coût financier. La solution proposée serait la cotisation par les adhérents de l'association et par toute personne souhaitant participer à cette création. Le financement pourrait ainsi être obtenu en partageant le coût total sur un grand nombre de personnes souhaitant obtenir cette application.

# **CONCLUSION**

Le déficit en G6PD est une maladie héréditaire qui se caractérise par la survenue d'accidents hémolytiques pouvant être causés par des infections, des aliments ou encore des médicaments. Le traitement de ces accidents hémolytiques repose quasi exclusivement sur la prévention.

L'évaluation du risque médicamenteux réalisée au sein de l'ANSM a eu pour but de réduire ce risque chez les personnes atteintes de déficit en G6PD. Elle a permis la mise en évidence des substances à risque et a abouti à la mise à disposition d'un référentiel dédié à cette problématique.

Ce référentiel apporte des réponses aux patients atteints de ce déficit mais aussi aux professionnels de santé, il permet ainsi de sécuriser la prescription médicale et l'utilisation des médicaments chez des sujets atteints de déficit en G6PD.

Au regard de l'intérêt du référentiel, l'actualisation de ses données était primordiale. L'importance du référentiel et de sa mise à jour a été incontestablement confirmée par les différents témoignages recueillis. En effet, suite aux interrogations des personnes concernées (sujets atteints et/ou leurs familles, association de patients, professionnel de santé) la nécessité d'un tel outil se révèle être d'une grande utilité dans le quotidien de ces utilisateurs, ce qui implique l'importance d'une actualisation des données.

Cet outil stratégique a pour objectif de minimiser au maximum la survenue d'accidents hémolytiques chez les sujets atteints de déficit en G6PD, d'apporter les informations nécessaires à la gestion de la maladie au quotidien et la prévention de l'accident hémolytique. Outre le contenu du référentiel, la forme et l'ergonomie de ce dernier ont été réétudiées en prenant en compte les avis et les difficultés rencontrées par les utilisateurs de la première version du référentiel de 2008. Cette étape visait à faciliter l'appropriation de l'information et de fournir un outil allant au plus près des attentes de ses utilisateurs.

Enfin, des stratégies complémentaires incluant des outils d'actualité, ont été proposées dans le but d'optimiser au maximum la diffusion de l'information, la prévention et de ce fait la réduction du risque hémolytique lié aux médicaments.

A l'avenir, dans cette optique de sécurité sanitaire, d'autres mesures d'amélioration de l'information devront être mises en place. La partie de cette thèse ayant présenté les

témoignages des différents acteurs concernés par cette pathologie, nous montre bien le défaut actuel de l'information sur le sujet du déficit en G6PD.

Cette thèse a permis d'une part, de présenter le référentiel réalisé et sa mise à jour et l'importance de la mise à disposition de cet outil pour les personnes concernées. D'autre part, la thèse révèle l'importance de développer la communication et la diffusion de l'information sur le déficit en G6PD et le risque médicamenteux, et propose des actions complémentaires. L'amélioration des connaissances doit progresser tant auprès du grand public que chez les professionnels de santé, grâce à des outils et des actions visant à préserver les patients de l'accident hémolytique et assurer la prévention au quotidien.

## **REFERENCES**

- (1) J. MELETIS, K. KONSTANTOPOULOS. Favism – from the ‘avoid fava beans’ of Pythagoras to the present. *Haema* 7, 2004, p. 17-21. Disponible sur [http://www.researchgate.net/publication/215531142\\_FAVISM\\_FROM\\_THE\\_AVOID\\_FAVA\\_BEANS\\_OF\\_PYTHAGORAS\\_TO\\_THE\\_PRESENT](http://www.researchgate.net/publication/215531142_FAVISM_FROM_THE_AVOID_FAVA_BEANS_OF_PYTHAGORAS_TO_THE_PRESENT) (consulté le 16 juin 2013)
- (2) WAJCMAN Henri, GALACTEROS Frédéric. Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : protection contre le paludisme et risqué d’accidents hémolytiques. *C.R Biologies* 327, 2004, p. 711-720. Disponible sur : <http://elec.polytech.unice.fr/~rgautier/SiteWebGB3UM1/article27spec.pdf> (Consulté le 18 juin 2013)
- (3) BANCAREL J, CAUSSE-LE-DORZE P, TRACCARD C. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : intérêt du dépistage systématique dans les forces de l’armée. *Médecine et armée* , 38, 1, 2010, p 125-130. Disponible sur : [www.ecole-valdegrace.sante.defense.gouv.fr](http://www.ecole-valdegrace.sante.defense.gouv.fr) (Consulté le 18 juin 2013)
- (4) CARSON PE, FLANAGAN CL, ICKES CE, ALVING AS. Enzymatic deficiency in primaquine sensitive erythrocytes. *Science* 124, 1956, p 484-485.
- (5) MELETIS J. Favism. A brief history from the “abstain from beans” of Pythagoras to the present. *Archives of Hellenic Medicine* 2012, 29(2) p 258-263. Disponible sur: <http://www.mednet.gr/archives/2012-2/pdf/258.pdf> (Consulté le 10 juin 2013)
- (6) CAPPELLINI M D, FIORELLI G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* ,371, 2008, p. 64-74. Disponible sur : <http://www.sassit.co.za/Journals/ICU/Endocrine/01%202008%20g6pd%20deficiency.pdf> (Consulté le 27 juin 2013)
- (7) WHO WORKING GROUP. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bulletin of the World Health Organization*, 67 (6), 1989, p 601-611. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2491315/pdf/bullwho00064-0002.pdf> (Consulté le 2 juillet 2013)

(8) MASON Philip J, BAUTISTA Jose´ M, GILSANZ Florinda. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. Blood Reviews 21, 2007, p. 267-283.

(9) MURA M, SAIDI R, WOLF A. et al. Anémie hémolytique congénitale par déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase. Med Trop 69, 2009, p. 551-555. Disponible sur : <http://www.revuedemedecinetropicale.com/551-555 - synthese 09175 mura ao.pdf> (Consulté le 9 juillet 2013)

(10) GROUPE DE TRAVAIL DE l'OMS. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé, 68 (1), 1990, p. 13-24. Disponible sur : [https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/50440/1/bulletin\\_1990\\_68%281%29\\_13-24.pdf](https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/50440/1/bulletin_1990_68%281%29_13-24.pdf) (Consulté le 20 juillet 2012)

(11) Site internet Illustrated notes on Tropical Medicine. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Disponible sur : [http://itg.content-e.eu/Generated/pubx/173/hematology/glucose-6-phosphate\\_dehydrogenase\\_deficiency.htm](http://itg.content-e.eu/Generated/pubx/173/hematology/glucose-6-phosphate_dehydrogenase_deficiency.htm) (Consulté le 11 octobre 2013)

(12) Site internet OBFOCUS. Birth defects. Disponible sur : <http://www.obfocus.com/high-risk/birthdefects/G6PD.htm> (Consulté le 11 octobre 2013)

(13) JOLLY Dominique, LEVY Emilie. Le déficit en G6PD : Arguments épidémiologiques et socio-économiques en faveur de la nécessité d'un dépistage systématique ciblé. Journal d'économie médicale, vol 8, n° 1, 2010, p. 19-30. Disponible sur : <http://www.vigifavisme.com/ArticleG6PD.pdf> (Consulté le 15 juin 2013)

(14) Le site santé du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Le déficit en G6PD. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/le-deficit-en-g6dp.html> (Consulté le 30 septembre 2013)

(15) Le site de VIGIFAVISME. Le déficit en G6PD. Qu'est ce que c'est. Disponible sur : <http://www.vigifavisme.com/le-deficit-en-g6pd/quest-ce-que-le-deficit-en-g6pd> (Consulté 30 juillet 2012)

(16) DIOP S., THIAM D., SENE A. et al. Association drépanocytose-déficit en G6PD: Prévalence et influence sur le profil évolutif. Médecine d'Afrique Noire, 47(7), 2000, p. 321-

326. Disponible sur : <http://www.santetropicale.com/resume/74703.pdf> (Consulté le 25 mai 2013)

(17) PIOMELLI S., RENDORF CA, ARZANAN MT, CORASH Clinical and biochemical interactions of G-6-PD deficiency and sickle cell anemia. N. Engl. J. Med., 1972, p. 213-217.

(18) PIERLUIGI COCCO, PIERFELICE TODDE, SUSANNA FORNERA et al. Mortality in a Cohort of Men Expressing the Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Blood 91, 1998, p. 706-709. Disponible sur: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/91/2/706.long>. (Consulté le 22 juin 2013)

(19) MEGARBANE B. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : quand y penser et quelles précautions prendre ? Glucose dehydrogenase deficiency . Réanimation, 17, 2008, p. 399-406. Disponible sur : [http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2011/20110808-095335-717/src/htm\\_fullText/fr/0806-Reanimation-Vol17-N4-p399\\_406.pdf](http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2011/20110808-095335-717/src/htm_fullText/fr/0806-Reanimation-Vol17-N4-p399_406.pdf) (Consulté le 10 juin 2013)

(20) SPOLARICS Z, SIDDIQI M, SIEGEL JH et al. Increased incidence of sepsis and altered monocyte functions in severely injured type A- glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient African American trauma patients. Crit Care Med, 29, 2001, p.728-736.

(21) LUZZATTO L, USANGA FA, REDDY S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient red cells: resistance to infection by malarial parasites, 16;164(3881), mai 1969, p. 839-942.

(22) BURGOINE et al. The reality of using primaquine. Malaria Journal, 2010, 9:376. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3018394/pdf/1475-2875-9-376.pdf> (Consulté le 30 mai 2013)

(23) ATUL MEHTA MD. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Baillière's Clinical Haematology, vol. 13, N° I, 2000, p. 21-38.

(24) BEUTLER Ernest. G6PD Deficiency. Blood, vol 84, N° 11 (December 1), 1994, p. 3613-3636. [Disponible sur: http://fr.scribd.com/doc/88429860/G6PD-Deficiency-Blood-1994](http://fr.scribd.com/doc/88429860/G6PD-Deficiency-Blood-1994) (Consulté le 16 juin 2013)

(25) SULTANA NAYMA, BEGUM NOORZAHAN, BEGUM SHELINA. Effects of vitamin E supplementation on some aspects of hematological variables in patients of hemolytic anemia with glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. Bangladesh J Physiol Pharmacol, 22(1/2), 2006, p.12-17. Disponible sur: <http://www.banglajol.info/index.php/BJPP/article/view/3563/0> (Consulté le 15 juin)

(26) Le site de l'ANSES. Favisme. Disponible sur : <http://www.anses.fr/fr/content/favisme> (Consulté le 2 juillet 2012)

(27) Le site internet de l'AFSSAPS. Médicaments et déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD). Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/2734cc2f7ab2d6484d492a34a3ccb67e.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2734cc2f7ab2d6484d492a34a3ccb67e.pdf) (Consulté le 2 juillet 2012)

(28) Le site internet de l'assurance maladie. Prévention des risques médicamenteux : l'Assurance Maladie s'engage pour prévenir la iatrogénie. Disponible sur : [http://psa.auvergne.free.fr/news18/telechargement/iatro\\_presse2701.pdf](http://psa.auvergne.free.fr/news18/telechargement/iatro_presse2701.pdf) (Consulté le 15 septembre 2013)

(29) Le site internet de l'ANSM. Qui somme nous? Une agence d'expertise. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0) (Consulté le 10 octobre 2013)

(30) Le site internet de l'ANSM. Organisation interne. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Organisation/L-organisation-interne/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Organisation/L-organisation-interne/(offset)/0) (Consulté le 10 octobre 2013)

(31) Le site internet de l'ANSM. Organisation/Organigramme. Directions Métiers. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Directions-metiers/Surveillance/\(offset\)/2#paragraphe\\_45482](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Directions-metiers/Surveillance/(offset)/2#paragraphe_45482) (Consulté le 10 octobre 2013)

- (32) ROSSI F, RUGGIERO S, GALLO M et al. Amoxicillin-induced haemolytic anemia in a child with Glucose-6-Phosphate Isomerase deficiency. *Ann Pharmacother*, 44(7-8), 2010; p.1327-1329.
- (33) MARKOWITZ N, SARAVOLATZ LD. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient population. *Rev Infect Dis*? 9(Suppl. 2), 1987, p. 218-229.
- (34) OWUSU SK. Acute haemolysis complicating co-trimoxazole therapy for typhoid fever in a patient with G.-6-P.D. deficiency. *Lancet*;2(7781), 1972, p. 819.
- (35) CONSTANTOPOULOS A, ECONOMOPOULOS P, KANDYLAS J. Fulminant diarrhoea and acute haemolysis due to G.-6-P.D. deficiency in salmonellosis. *Lancet*; 1(7818), 1973, p1522.
- (36) CHAN MC, WONG HB. Letter: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and co-trimoxazole. *Lancet* 1975;1(7903):410.
- (37) CHAN TK, McFADZEAN JS. Haemolytic effect of trimethoprim-sulphamethoxazole in G-6-PD deficiency. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1974; 68(1):61-62.
- (38) SELLIER PO, MARIO N, RAMI A, et al. Is testing for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency before starting sulfa useful in HIV-infected male patients originating from sub-Saharan Africa? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56(2):e60-3.
- (39) CHISHOLM-BURNS MA, PATANWALA AE, SPIVEY CA . Aseptic meningitis, haemolytic anemia, hepatitis, and orthostatic hypotension in a patient treated with trimethoprim-sulfamethoxazole . *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67(2):123-7.
- (33) MARKOWITZ N, SARAVOLATZ LD. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient population. *Rev Infect Dis* 1987; 9(Suppl. 2): S218-29.

- (40) SANSONE S, ROTTENSTEINER J, STOCKER J, et al. Ciprofloxacin-induced acute haemolytic anaemia in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase Mediterranean deficiency: a case report. *Ann Hematol*, 2010; 89(9):935-7.
- (41) NUNES AA. Patient with toxoplasmosis and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a case report. *Cases J* 2009 Aug 6, 2:8826.
- (42) BURKA E R, WEAVER Z, MARKS P A. Clinical spectrum of haemolytic anemia associated with Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann Intern Med* 64, 1966, p.817-825.
- (43) LESOBRE B, PIERON R. Hemolytic complications of para-amino-salicylic acid (2 cases of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency). *Rev Tuberc Pneumol (Paris)*, 34(6):1970, p. 853-864.
- (44) LESOBRE B, HOMBERG J C, SEGER J, KOURILSKY R, PIERON R0. Cases of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency revealed during treatment with para-aminosalicylic acid. *Sem Hop*, 46(20), 1970, p. 1361-1368.2.
- (45) PERPIGNANO G, CACACE E, MATULLI C, RUGGIERO V. Safety of loronoxicam in G6PDH deficiency (IT). *Reumatismo*, 55, 2003, p. 45-47.
- (46) MINUCCI A, DE LUCA D, TORTI E, et al. Acute hemolytic crisis due to concomitant presence of infection and possible altered acetaminophen catabolism in a philipino child carrying the G6PD-vanua lava mutation. *Ann Clin Biochem*, 48(3, Pt.3), 2011, p. 282-5.
- (47) KORPI-STEINER NL, HOYNE JB, HOYER JD, SAENGER AK. Hemolytic anemia following attempted suicide. *Clin Chem*, 54(12), 2008, p. 2071-4.
- (48) TORRES HA, BARNETT BJ, ARDUINO RC. Use of fosamprenavir, a sulfa-containing protease inhibitor, in HIC-infected patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Clin Infect Dis*, 44(6), 2007, p. 887-8.

- (49) BARRAVIERA B, MENDES R P, PEREIRA P C, et al. Measurement of glucose-6-phosphate dehydrogenase and glutathione reductase activity in patients with paracoccidiodomycosis treated with ketoconazole. *Mycopathologia*, 104, 1988, p. 87-91.
- (50) GRATTAGLIANO I, RUSSMANN S, PALMIERI VO, Jüni P, et al. Low membrane protein sulfhydryls but not G6PD deficiency predict ribavirin-induced hemolysis in hepatitis C. *Hepatology* ,39, 2004, p. 1248 –1255
- (51) DEMELIA L, CIVOLANI A, MURGIA D, et al. Tolerability of PEG interferon-alpha2B and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Hepatol*, 46(1), 2007, p. 171-173.
- (52) CAILLEUX N, NOBLET C, MOORE N, et al. Le furosémide (Lasilix) peut être utilisé chez les sujets ayant un déficit en G6PD. *Thérapie* ,48, 1993, p.68.
- (53) ADERKA D, GARFINKEL D, BOGRAD H, et al. Isosorbide dinitrate-induced hemolysis in G6PD-deficient subjects. *Acta Haematol*, 69, 1983, p. 63-64.
- (54) HOCHSTEIN P. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, mechanism of drug-induced hemolysis. *Exp Eye Res*, 11, 1971, p 389-395.
- (55) GARCIA-HEJL C, THEFENNE-ASTIER H, NAVARROT JC, et al. Consciousness disorders and severe haemolytic anaemia in a patient coming from overseas (French). *Pathol Biol (Paris)*, 56(5), 2008, 314-318.
- (56) MEIR A, KLEINMAN Y, RUND D, DA'AS N. Metformin-induced haemolytic anemia in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Diabetes Care*, 26, 2003, p. 956-957.
- (57) BLUM A, GHABEN W, SLONIMSKY G, SIMSOLO C. Metformin-induced haemolytic anemia. *Isr Med Assoc J*, 13(7), 2011, p. 444-445.
- (58) BUCHANAN N, CASSEL R, JENKINS T. G-6-PD deficiency and piperazine. *Br Med J*, 2, 1971, p. 110.

- (59) ELINOFF JM, SALIT RB, ACKERMAN HC. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*, 365(6), 2011, p. 571-572.
- (60) BORINSTEIN SC, XU M, HAWKINS DS. Methemoglobinemia and haemolytic anemia caused by rasburicase administration in a diagnosed child with Burkitt lymphoma/leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 50(1), 2008, p. 189.
- (61) REILLY O. Danger of haemolysis from primaquine use. *P N G Med J* ,25,1982, p. 194.
- (62) REEVE P A, TOALIU H, KANEKO A, et al. Acute intravascular haemolysis in Vanuatu following a single dose of primaquine in individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Trop Med Hyg* ,95(5),1992, p. 349-351.
- (63) CHAROENLARP P, AREEKUL S, PHOLPOTHI T, HARINASUTA T. The course of primaquine-induced haemolysis in G-6-PD deficient Thais. *J Med Assoc Thai*, 56,1973, p. 392-397.
- (64) CARR ME, FANDRE MN, ODUWA FO. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in two returning operation Iraqi freedom soldiers who developed haemolytic anemia while receiving primaquine prophylaxis for malaria. *Mil Med*,170(4),2005, p. 273-6.
- (65) PRANKERD T A. Hemolytic effect of drugs and chemicals. *Clin Pharmacol Ther*,4, 1963; p . 334-350.
- (66) CARSON P E, FLANAGAN C L, ICKES C L, ALVING A S. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science*, 124, 1956, p. 484.
- (67) PEMBREY M E. Pharmacogenetics. *Practitioner*, 213, 1974, p. 647-654.
- (68) KHOO K K. The treatment of malaria in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients in Sabah. *Ann Trop Med Parasitol*, 75, 1981, p. 591-595.

- (69) VALENTINE W N, TANAKA K R, PAGLIA D E. Hemolytic anemias and erythrocyte enzymopathies. *Ann Intern Med* ,103(No.2),1985, p. 245-257.
- (70) ALVING A S, KELLERMEYER R W, TARLOV A R, et al. Biochemical and genetic aspects of primaquine-sensitive haemolytic anemia. *Ann Intern Med*, 49,1958, p. 240.
- (71) PANNACCIULLI I, SALVIDIO E, TIZIANELLO A, PARRAVIDINO G. Hemolytic effects of standard single dosages of primaquine and chloroquine on G-6-PD efficient Caucasians. *J Lab Clin Med*, 77, 1969, p. 653-661.
- (72) BREWER G J, ZARAFONETIS C J. the haemolytic effect of various regimens of primaquine with chloroquine in American negroes with G6PD deficiency and the lack of an effect of various antimalarial suppressive agents on erythrocyte metabolism. *Bull World Health Organ*, 36,1967, p. 303-308.
- (73) PETO T E, GILKS C F. Strategies for the prevention of malaria in travellers : comparison of drug regimens by means of risk-benefit analysis. *Lancet* ,1, 1986, p.1256-1261.
- (74) BERRY D H, VIETTI T J. Clinical manifestations of primaquine-sensitive anemia. *Am J Dis Child*, 1965,110:166.
- (75) TARLOV R A, BREWER G J, CARSON P E, ALVING A S. Primaquine sensitivity glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an inborn error of metabolism of medical and biological significance. *Arch Intern Med*,109, 1962, p. 209.
- (76) CHAN T K, TODD D, TSO S C. Drug-induced hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Br Med J*, 2, 1976, p. 1227-1229.
- (77) SHEKALAGHE SA, TER BRAAK R, DAOU M, et al. In Tanzania, hemolysis after a single dose of primaquine coadministered with an artemisinin is not restricted to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient (G6PD A-) individuals. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(5), 2010, p. 1762-8.

(78) BEUTLER E. The haemolytic effect of primaquine and related compounds: a review  
Blood, 14, 1959, p.103.

(79) PANNACCIULI I, TIZIANELLO A, AJMAR F, SALVIDIO E. The course of  
experimentally induced haemolytic anaemia in a primaquine sensitive Caucasian. A case  
study. Blood, 25, 1965, p.92.

(80) SILACHAMROON U, KRUDSOOD TREEPRASERTSUK S, WILAIRATANA P, et  
al. Clinical trial of oral artesunate with or without high-dose primaquine for the treatment of  
vivax malaria in Thailand. Am J Trop Med Hyg ,69(No.1), 2003, p. 14-18.

(81) Site internet de l'ANSM. Activités. Pharmacovigilance. Comment déclarer u effet  
indésirable. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Declarer-un-effet-indesirable-lie-a-l-utilisation-d-un-medicament/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Declarer-un-effet-indesirable-lie-a-l-utilisation-d-un-medicament/(offset)/4) (Consulté le 15 octobre 2013)

(82) Site internet de l'ANSM. Activités. Autorisations de Mise sur le Marché (AMM).  
Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Definition-et-modalite-des-AMM/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Definition-et-modalite-des-AMM/(offset)/0) (Consulté le 15 octobre 2013)

(83) Site internet de l'EMA. PHARMACOVIGILANCE- VOLUME 9 .Medicinal Products  
for Human use and Veterinary Medicinal Products. Disponible sur :  
[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9\\_10-2004\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9_10-2004_en.pdf) (Consulté le 17  
octobre 2013)

(84) BRUCE BEUTLER. Ernest Beutler (1928-2008). Haematologica, 94(1), 2009 January,  
pages 154-156. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2625414/>  
(Consulté le 10 octobre 2013)

(85) Site internet de l'ANSM. Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU). Disponible  
sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/ATU-nominatives/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/ATU-nominatives/(offset)/2) (Consulté le 17 octobre 2013)

(86) Site internet de VIGIFAVISME. Association. Historique. Disponible sur : <http://www.vigifavisme.com/association/historique/> (Consulté le 30 septembre 2013)

(87) Site internet de la HAS. Evaluation et recommandation. Protocole nationaux de diagnostic et de soins. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds) (consulté le 17 octobre 2013)

(88) NKHOMA ET, POOLE C, VANNAPPAGARI V et coll. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and meta-analysis. Blood Cells Mol Dis , 42(3),2009, pages 267 -78. Disponible sur : [http://ipac.kacst.edu.sa/eDoc/2010/190278\\_1.pdf](http://ipac.kacst.edu.sa/eDoc/2010/190278_1.pdf) (Consulté le 21 juin 2013)

(89) Site internet du VIDAL. Page « Prescription et populations particulières : les médicaments et le déficit en G6PD ». Disponible sur : [http://www.vidal.fr/recommandations/3384/prescription\\_et\\_populations\\_particulieres\\_medicaments\\_et\\_deficit\\_en\\_g6pd/generalites/](http://www.vidal.fr/recommandations/3384/prescription_et_populations_particulieres_medicaments_et_deficit_en_g6pd/generalites/) (Consulté le 15 octobre 2013)

(90) Site internet de l'ANSM. Page « Gouvernance de l'ANSM », « conseil scientifique ». Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Gouvernance/Conseil-scientifique/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Gouvernance/Conseil-scientifique/(offset)/2) (Consulté le 17 octobre 2013)



# **ANNEXES**



## ANNEXE I : Analyse des articles de la littérature

Substance	Résumés de l'analyse des articles et conclusions
<b>Dr. Biour – CRPV DE PARIS SAINT-ANTOINE</b>	
Amoxicilline	<p>Dans l'article de Rossi F et al. un petit garçon de 3 ans porteur d'un déficit en G-6-PD a présenté une hémolyse 24 heures après la première prise d'amoxicilline pour une infection ORL fébrile. L'amoxicilline était arrêtée et remplacée par du cotrimoxazole en 2 prises quotidiennes .L'évolution était favorable en 5 jours après l'arrêt de l'amoxicilline.</p> <p>L'enfant avait déjà présenté trois épisodes d'hémolyse à chaque fois au début d'une infection urinaire non traitée. Il n'y a pas d'autre cas dans la littérature internationale. Il s'agit d'un cas isolé et d'imputabilité douteuse dans ce contexte infectieux (32).</p>
Cotrimoxazole	<p>Dans l'article de Markowitz N et al, une étude prospective est menée afin de comparer le rapport bénéfices/risques du cotrimoxazole (IV) à celui de la vancomycine (IV) chez 100 toxicomanes porteurs d'un déficit en G-6-PD . Les résultat ne montre aucun cas d'hémolyse dans le groupe cotrimoxazole même chez les sujets ayant une activité G-6-PD basse (33).</p> <p>Dans la lettre de Owusu SK, une femme de 26 ans hospitalisée pour une fièvre typhoïde ayant été traitée par chloramphénicol et cotrimoxazole (160/800mg), a présenté une aggravation de son ictère dans un contexte de chute de l'hémoglobinémie (30g/l). Un déficit en G-6-PD a été suspecté puis confirmé à distance et le cotrimoxazole a été arrêté. L'évolution fut favorable sous chloramphénicol (34).</p> <p>Dans la lettre de Constantopoulos A et al., une femme de 25 ans hospitalisée pour une fièvre typhoïde avait été traitée par chloramphénicol et cotrimoxazole (IV). Un ictère hémolytique apparaissait 3 jours plus tard (Hb à 62g/l). Un déficit en G-6-PD était suspecté puis confirmé et le cotrimoxazole a arrêté. L'évolution était rapidement favorable (35).</p> <p>Chan MC et al. ont rapporté dans une lettre qu'ils avaient traité 10 enfants porteurs d'un déficit en G-6-PD par du cotrimoxazole (5-10mg/kg//30-50mg/kg) et qu'aucun d'entre eux n'avait présenté d'hémolyse (36).</p> <p>L'étude de Chan TK et al. réalisée chez des 13 sujets déficitaires en G-6-PD comparait la t<sub>1/2</sub> des globules rouges marqués au <sup>51</sup>Cr avant et après l'administration de triméthoprime, de sulfaméthoxazole ou de cotrimoxazole. La t<sub>1/2</sub> n'était pas modifiée par la prise de triméthoprime. La t<sub>1/2</sub> était raccourcie chez 3 des 5 sujets traités par sulfaméthoxazole. La t<sub>1/2</sub> était raccourcie</p>

	<p>chez 1 des 7 sujets traités par l'association des deux. Il n'y a pas de notion de dose-dépendance (37)..</p> <p>L'étude de Sellier PO et al. mesure la prévalence du déficit en G-6-PD chez les patients infectés par le VIH et qui ont présenté une hémolyse après la mise sous sulfamide. Sur les 1256 patients de la cohorte, 27 présentaient un déficit en G-6-PD. Dix-sept de ces sujets dont 14 sont évaluables biologiquement ont été exposés à des sulfamides. Le cotrimoxazole est impliqué dans les 4 cas possibles d'hémolyse (38).</p> <p>L'article de Chisholm-Burns MA et al. rapporte le cas d'un patient de 37 ans déficitaire en G-6-PD qui a présenté une hémolyse 10 jours après l'introduction du cotrimoxazole (320/1600mg) pour une infection urinaire (39).</p>
Vancomycine	<p>L'étude prospective, randomisée en double-insu de Markowitz N. et al. compare le rapport bénéfices/risques du cotrimoxazole (IV) à celui de la vancomycine (IV) chez 100 toxicomanes porteurs d'un déficit en G-6-PD. Aucun cas d'hémolyse dans le groupe cotrimoxazole même chez les sujets ayant une activité G-6-PD basse mais une femme ayant une activité G-6-PD basse a présenté une hémolyse dans le groupe vancomycine. Les auteurs estimaient la relation de causalité douteuse avec la vancomycine.</p> <p>Ce cas isolé et douteux ne permet pas d'incriminer formellement la vancomycine dans la survenue d'hémolyse chez les patients déficitaires en G-6-PD (33).</p>
Ciprofloxacine	<p>Dans la lettre de Sansone S et al. une femme de 88 ans (sicilienne) sous traitement anti-hypertenseur et sous chimiothérapie pour un cancer du colon Elle présentait un déficit en G-6-PD de type méditerranéen. Pour un syndrome fébrile elle a reçu une antibiothérapie probabiliste par ciprofloxacine (IV). Après la seconde dose, elle a présenté une hémolyse, une cyanose, un ictère et une dyspnée. La ciprofloxacine a été remplacée par l'association pipéracilline – tazobactam et l'évolution fut progressivement favorable (40).</p>
Sulfadiazine	<p>Dans l'article de Nunes AA, un petit garçon de 5 ans était traité par l'association pyriméthamine – sulfadiazine (+ folates) pour une toxoplasmose. Au 7<sup>ème</sup> jour de traitement, il présentait une hémolyse avec un taux d'hémoglobine à 64g/ et l'activité G-6-PD mesurée était nulle. La sulfadiazine a été remplacée par de la clindamycine. L'évolution a été progressivement favorable (41).</p>

**Dr. Haramburu – CRPV DE BORDEAUX**

Acide aminosalicylique (5-ASA : Méسالazine)	L'analyse de l'article ne révèle rien de particulier et aucune donnée en faveur d'un risque chez les sujets ayant un déficit en G6PD. Les articles retrouvés ont plus de 40 ans et aucune autre référence pertinente et plus récente n'a été retrouvée (42), (43), (44).
Lornoxicam	Perpignano et al. Présentent une étude réalisée chez 8 malades ayant un déficit en G6PD, lornoxicam 16 mg/j en 2 prises, sans anomalie après 2 semaines de traitement (45).
Paracétamol	<p>Minucci et al. rapportent dans cet article le cas d'un enfant philippin ayant présenté une crise hémolytique aigue à la suite d'une infection et de la prise de paracétamol ; Il s'emblerait que l'événement hémolytique ait été provoqué par le paracétamol associé à la fièvre et à la déshydratation (46).</p> <p>Korpi-Steiner et al. Relatent dans leur article le cas d'un sujet de 43 ans afro-américain avec des antécédents d'hypertension artérielle, dépression et alcoolisme chronique, hospitalisé pour douleurs à la poitrine. Durant l'hospitalisation son état s'aggrave, apparition de dyspnée et chute de l'hémoglobine, hyperbilirubinémie et mise en évidence d'une anémie hémolytique. L'interrogatoire du patient révèle une tentative de suicide avec un mélange de 4L de vodka et la moitié d'une boîte de paracétamol au fort dosage, le patient aurait ingéré une dose approximative de 15g de paracétamol et le déficit en G6PD est découvert par la suite (47).</p>
Fosamprenavir	Une étude décrite dans l'article de Torres et al. Rapporte que parmi 137 malades traités par Fosamprenavir et identifiés à partir de la base de données d'un centre médical texan, 11 avaient un déficit en G6PD (1 perdu de vue). Parmi les 10 malades suivis, un seul a présenté une baisse de l'hémoglobine mais sans hémolyse (48).
Kétoconazole	Barraviera et al. mesure de l'activité de la G6PD et de la glutathion réductase chez des malades brésiliens traités pour une paracoccidioidomycose par kétoconazole ou sulfadoxine. Un des patients avait un déficit en G6PD (type africain) et a présenté sous kétoconazole une hémolyse (n'ayant pas nécessité arrêt de traitement) (49).
Ribavirine	Des publications sur des études lors d'administration de ribavirine chez des sujets déficients et sains révèlent l'absence de cas d'hémolyse chez les sujets portant un déficit en G6PD. Dans l'article de Grattagliano et al. aucune hémolyse chez les 4 patients déficients G6PD. Dans l'article de Demelia et al. Il n'y a pas de différence de fréquence de l'anémie et pas de cas d'hémolyse chez les 26 malades ayant déficit en G6PD (20 total, 6 partiel ; type méditerranéen) comparés à 42 malades non déficients (50), (51).

**Dr. Jean-Pastor – CRPV DE MARSEILLE**

Furosémide	L'article du CRPV de Rouen traite du risque de l'utilisation du furosémide chez les sujets déficients en G6PD. L'article date de 1993 et conclut que le furosémide peut-être prescrit chez le patient déficitaire en G6PD et aucun autre article apparu depuis 1993 disant le contraire (52).
Isosorbide dinitrate	En 1983 Aderka a décrit deux cas d'hémolyse chez des patients irakiens ayant un déficit en G6PD et traités par dinitrate d'isosorbide. Un rechallenge a été positif chez l'un d'eux avec légère diminution de l'hémoglobine mais sans conséquence clinique. Aucune autre publication concernant cette depuis (53).
Métamizole	<p>Le cas rapporté en 2008 est celui d'un patient guinéen évacué en France pour une suspicion d'accès palustre (état fébrile, diarrhée, troubles de conscience) non confirmé par la suite. Il présentait également une anémie hémolytique sévère rapportée par les auteurs à la prise de noramidopyrine. Un déficit en G6PD a été retrouvé chez ce patient. L'évolution globale a été fatale.</p> <p>Comme le cas publié en 1969 ce patient avait une infection évolutive.</p> <p>Une hémolyse a été également décrite en l'absence de déficit en G6PD (54), (55).</p>
Metformine	<p>L'article de 2003 signale une hémolyse avec perte de 4 gr d'Hb une semaine après la mise sous metformine d'une patiente de 68 ans, avec découverte un mois après d'un déficit en G6PD. Deux cas d'hémolyse avaient été rapportés en 1998 et 2000 sous metformine en l'absence de déficit en G6PD. Les auteurs posent la question mais n'affirment rien.</p> <p>L'article de 2011 relate l'histoire d'un homme de 29 ans qui a présenté une hémolyse 8 à 15 jours après la mise sous metformine et chez lequel a été découvert à cette occasion un déficit en G6PD : l'article est intitulé simplement « anémie hémolytique induite par la metformine »</p> <p>On peut voir des hémolyses dans d'autres circonstances chez le diabétique et sous metformine.</p> <p>Aucun cas dans la BNPV malgré la recrudescence d'utilisation de metformine (56), (57).</p>
Pipérazine	<p>La publication analysée date de 1971 : un enfant africain de 4 ans a développé une hémolyse sévère 2 jours après avoir été traité par pipérazine pour une ascaridiose. Aucune étiologie n'a été mise en évidence et un déficit en G6PD a été finalement retrouvé. Les auteurs font remarquer que le déficit en G6PD et l'ascaridiose sont fréquents dans la même région géographique et qu'il devrait y avoir d'autres cas rapportés. Pas de réponse à la demande des auteurs qui souhaitaient savoir si d'autres cas existaient (58).</p> <p>Pas de publication plus récente.</p>

Rasburicase	<p>La publication de Borinstein de 2008 relate le cas d'un adolescent de 14 ans traité en urgence par rasburicase dans le cadre d'un lymphome de Burkitt et qui a développé méthémoglobinémie puis hémolyse dans les heures suivantes. Ultérieurement un déficit en G6PD a été prouvé.</p> <p>La publication de 2011 dans le NEJM rapporte le cas d'un homme de 55 ans qui a développé méthémoglobinémie puis hémolyse 6 heures après avoir reçu rasburicase 0.2 mg/Kg dans le cadre d'une LLC traitée par rituximab et bendamustine. En réponse à ce cas clinique, Howard propose une « dose test » de 1.5 mg chez les personnes au statut inconnu et venant de région à risque de déficit en G6PD puis de compléter dans les heures suivantes si aucun événement n'est à signaler. Borinstein insiste sur la difficulté parfois de connaître en urgence le statut en G6PD et recommande alors la plus grande vigilance (59).</p>
Streptokinase	<p>Un patient a eu une hémolyse avec ictère alors qu'il avait été traité par streptokinase et qu'un déficit en G6PD a été découvert (2000) (je n'ai pu lire que l'abstract : article non disponible).</p> <p>Deux autres cas d'ictère sans hémolyse avaient été publiés précédemment en 1991 chez des patients connus pour avoir un déficit en G-6-PD (MAGER) (60).</p>
<b>ANSM</b>	
Primaquine	<p>Les conclusions de la stratégie d'un programme de lutte contre le paludisme en Papouasie en Nouvelle Guinée quant à la distribution d'une combinaison de Chloroquine 150 mg et Primaquine 15 mg en comprimé en une dose pour le traitement présomptif du paludisme révèle qu'une dose de primaquine en combinaison ne présente pas de risque quant à son utilisation contre le paludisme chez la population de nouvelle Bretagne en Papouasie Nouvelle Guinée (61).</p> <p>Cet article rapporte des cas provenant de différentes îles de Vanuatu hospitalisés entre 1989 et 1990, pour hémolyse intravasculaire aigue suivant l'administration d'une dose de 45 mg de Primaquine</p> <p>En conclusion, suivant les cas d'hémolyse intravasculaire aigue observés, l'utilisation de primaquine en dose unique pour le traitement du paludisme a été interrompue (62).</p> <p>L'article datant de 1973 rapporte une étude sur l'administration de primaquine à 3 thaïlandais ayant un déficit en G6PD. Chacun ayant reçu une injection intraveineuse de Fer radiomarqué pour le suivi des globules rouges. Les résultats de l'étude montre bien qu'une dose de 15 mg de primaquine provoque des hémolyses chez les sujets thaïlandais et que la primaquine affecte principalement les globules rouges matures (63).</p>

Deux cas rapportés de soldats pour lesquels de la primaquine a été administrée en prophylaxie lors d'un retour d'une zone à risque endémique de paludisme. Le déficit en G6PD a été mis en évidence suite à un épisode d'hémolyse chez ces deux soldats à la suite de prise de Primaquine.

En conclusion de cet article, la primaquine fait partie des nombreux médicaments associés au risque d'accident hémolytique chez des personnes atteintes de déficit en G6PD. L'article parle également d'un rapport cubain dans lequel 7 patients sur 8 atteints de paludisme et déficit en G6PD ont été traités par Primaquine et pour la moitié d'entre eux la primaquine a dû être arrêtée. Dans un autre rapport cubain du même type, il s'agit de deux patients d'origine arabe ayant présentés une hémolyse à la suite d'un traitement par primaquine et dont le déficit en G6PD a été démontré à la suite de cet épisode (64).

Cet article fait mention des études menées des substances provoquant des hémolyses chez les déficients en G6PD et dont la découverte est née d'une étude menée chez des noirs américains mettant en évidence l'effet hémolytique de la primaquine (65).

Cet article concerne les déficits enzymatiques dans la sensibilité érythrocytaires à la primaquine. La primaquine 8-(4-amino-1-méthyl-butylamino)6-méthoxyquinoline, induit des hémolyses intravasculaires chez 10% de la population noire mais rarement chez la population caucasienne en rapport direct avec la présence de déficit en G6PD chez ces personnes (66).

L'article fait uniquement mention que certaines substances telles que Dapsone, Primaquine, Chloroquine provoquent des cyanoses et méthémoglobines chez des personnes ayant un déficit enzymatique en G6PD (67).

l'article concerne une étude de l'effet hémolytique de la primaquine chez ces sujets chez des sujets malaisiens atteints de paludisme et ayant un déficit en G6PD. Dans cette étude, 9,8% des 1103 patients atteints de paludisme ont un déficit en G6PD et seulement 7 de ces sujets ont présentés une hémolyse induite par la Primaquine (68).

Dans cet article les auteurs traitent des différentes enzymopathies érythrocytaires dont le déficit en G6PD. La conclusion est que la primaquine est l'une des nombreuses substances capables d'induire des hémolyses chez des personnes déficientes en G6PD (69).

L'article concerne l'aspect biochimique et génétique de l'anémie hémolytique induite par primaquine.

Les conclusions de cet article et de l'étude confirme le rapport entre l'apparition d'hémolyses aiguës chez des sujets déficients en G6PD après une prise de primaquine (70).

l'étude citée dans l'article est menée dans le but d'évaluer les limites de la sécurité d'utilisation de la primaquine chez des sujets caucasiens déficients en G6PD. En conclusion de ces observations, une dose hebdomadaire de primaquine 45 mg associée à 300 mg de chloroquine ne devrait pas être utilisée en prophylaxie antipaludique chez des sujets sardes déficients en G6PD (71).

Les auteurs décrivent une étude des manifestations hémolytiques après administration de primaquine 45 mg associée à 300 mg de chloroquine, l'étude est menée chez 24 volontaires atteints de déficit en G6PD et 20 volontaires sains. Les sujets normaux n'ont présentés aucun signe d'hémolyse, chez les patients déficients un effet hémolytique modéré a été observé après administration hebdomadaire (72).

Dans cet article sur les stratégies médicamenteuses pour la prévention du paludisme un paragraphe consacré à la primaquine mentionne la limitation de l'utilisation de la primaquine en raison du risque hémolytique déjà connu de cette molécule chez les sujets déficients en G6PD (73).

14 cas d'enfants de race noire ayant un déficit en G6PD sont présentés dans cet article, 3 des sujets n'ont présenté aucun symptôme tandis que les 11 autres sujets ont présenté des épisodes hémolytiques de sévérité variable. Le lien a été fait entre l'anémie par sensibilité à la primaquine et le déficit en G6PD (74).

Dans cet article les auteurs s'intéressent à la sensibilité à la primaquine et son rapport avec le déficit en G6PD.

L'article résume les données déjà conclues concernant le déficit en G6PD et le potentiel hémolytique de la primaquine, le gène muté est généralement retrouvé chez les populations noires et dont la fréquence peut atteindre 50% dans certaines populations. La sévérité de l'hémolyse due au médicament est dose-dépendante, l'hémolyse est régulée lors d'administration de doses modérées même en administration continue car les érythrocytes les plus âgés sont les plus sensibles à l'hémolyse tandis que les érythrocytes jeunes sont plus résistants. Cependant, la sévérité de l'hémolyse peut s'accroître en fonction des facteurs favorisants pouvant être associés et souvent imprévisible en pratique clinique (75).

L'étude est menée chez des sujets du sud de la Chine, dans cette partie du pays 5,5% des chinois présente un déficit en G6PD et les des hémolyses sévères chez ces personnes menant au décès peuvent se produire. Le but de cette étude est de déterminer avec plus de précision l'effet hémolytique de certains médicaments chez des sujets chinois déficients en G6PD. Les résultats de l'étude montrent qu'en absence de médicaments oxydants, les sujets chinois déficients en G6PD ont un statut hémolytique compensé. La sévérité des hémolyses est comparable à celles observées chez les sujets méditerranéens et de race noire. Il est toutefois difficile dans certains cas de déterminer si le médicament ou un autre facteur est responsable de l'hémolyse (76).

L'étude citée dans cet article a été menée en 2008 en Tanzanie chez des enfants âgés de 1 à 12 ans séparés en deux groupes, l'un recevant sulfadoxine + pyriméthamine + artesunate + une dose unique de primaquine (0.75 mg/kg) l'autre groupe recevant un placebo et les sujets présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl n'ont pas reçu de primaquine. La conclusion de cette étude fut que la primaquine est susceptible de provoquer des anémies hémolytiques lorsqu'elle est administrée en association à l'artémésinine et l'exclusion des individus en fonction du statut G6PD seul ne peut pas être suffisante à la prévention des accidents hémolytiques induits par la primaquine (77).

Dans cet article de 1956 Beutler s'intéresse à l'activité hémolytique de la primaquine, à cette époque déjà était connue l'effet hémolytique du 8-aminoquinoléine menant à la découverte à cette période des anomalies enzymatiques. le rapport est fait entre la sensibilité aux médicaments et un déficit enzymatique transmis génétiquement (78).

un cas expérimental d'anémie hémolytique induite chez des sujets de caucasiens sensibles à la primaquine  
L'administration continue de primaquine provoque des accidents hémolytiques sévères, ces épisodes hémolytiques pouvant être fatals (79).

Une étude est menée chez des sujets Thaïlandais ayant souffert de paludisme aigu entre 1999 et 2001. L'utilisation de primaquine à forte dose requiert une attention particulière et un monitoring de l'hématocrite, toutefois, une dose standard avec suivi thérapeutique des patients peut être envisageable en thérapeutique alternative (80).

## ANNEXE II : Bilan des cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance

Substance	Résumé des cas	Année	Médicaments / Eléments associés	Evolution
<b>ACIDE ACETYLSALICYLIQUE</b>	Un cas rapporté en 1992 d'une femme sarde ayant présenté une anémie hémolytique après une prise d'aspirine et de fèves	1992	Fèves	guérison sans séquelle
<b>ACIDE ASCORBIQUE</b>	un premier cas décrit un patient hospitalisé pour ictère et anémie hémolytique avec un taux d'hémoglobine bas menant à la découverte du déficit, les causes suspectées sont des prise irrégulières d'anti-inflammatoires et de vitamine C;	1994	Nurofen	Guérison sans séquelle
	le second cas décrit une anémie hémolytique chez un sujet déficitaire avec pour cause suspectée l'ingestion de vitamine C, sans affirmation.	2009	Virus de l'hépatite B	Guérison sans séquelle
<b>BLEU DE METHYLENE</b>	Un seul cas rapporté en 1998 d'une hémolyse aigue chez un nouveau né suite à un test au bleu de méthylène pour contrôler l'étanchéité de la suture des suites opératoires d'une atrésie oesophagienne il s'en suit une guérison sans séquelles après photothérapie et transfusions. Cependant, le déficit en G6PD a été suspecté sans être confirmé par la suite	1998	Bleu de méthylène officinal	Guérison sans séquelle

<b>CHLOROQUINE</b>	Un cas d'anémie hémolytique en 2000 chez un sujet Franco-malgache ayant un déficit en G6PD cela faisant suite à la prise de Chloroquine pour le traitement d'un accès palustre.	2000	Nivaquine	Guérison sans séquelle
	Un second cas d'anémie sévère avec hémolyse en 2003 un mois après la prise traitement prophylactique antipaludéen à base de chloroquine. Le déficit en G6PD avait été mis en évidence à cette occasion.	2003	Savarine	
<b>DIETHYLAMINE (DICLOFENAC)</b>	Un épisode d'hémolyse rapporté en 1998 suite à un traitement par VOLTARENE en comprimé et en crème, le lien n'a pas été confirmé et l'évolution a été favorable à une guérison sans séquelles	1998	-	Guérison sans séquelle
<b>DOXORUBICINE</b>	En 2008, un cas rapporté d'anémie hémolytique chez un patient déficient et à la suite d'une cure de R-CHOP, le médicament incriminé n'est pas clairement détecté	2008	Fasturtec Aadriblastine Dafalgan Oncovin MAabthera (doxorubicine) Cortancyl Kytril Solumedrol Endoxan	Guérison sans séquelle

<b>FLUDARABINE</b>	Un cas d'hémolyse aigue en 2010 chez un sujet déficitaire suivant une chimiothérapie avec Mabthéra, fludarabine, Endoxan pour une leucémie lymphoïde chronique.	2010	Mabthera Fludarabine Dafalgan Endoxan Solumedrol	Guérison sans séquelle
<b>LEVODOPA</b>	Un cas rapporté d'hémolyse chez un sujet déficitaire suite à la prise de lévodopa en 1993. Reprise ultérieure sous forme de Sinemet	1993	Survector Modopar Solian Seresta Dopergine	-
<b>LEVOFLOXACINE</b>	En 2007 tableau clinique évoquant une crise vaso-occlusive suivant une administration de Lévofloxacine par voie intra-veineuse et substituée par Cefixime pour suspicion d'un déficit en G6PD dont le taux correspondait à une activité hémolytique sévère.	2007	Tavanic IV Tavanic- comprimé Gentamicine	Guérison sans séquelle
<b>LOMEFLOXACINE</b>	Un cas d'anémie hémolytique en 1998 suite à un traitement par à une par LOGIFLOX pour une infection urinaire et suspicion d'un déficit probable en G6PD non confirmé	1998	Logiflox Adepal Paracetamol Idarac	Guérison sans séquelle
<b>METFORMINE (GLUCOPHAGE)</b>	Un cas rapporté en 1987 d'une suspicion de déficit en G6PD suite à une anémie hémolytique chez un sujet sous Aldomet, Aldactazine et lopril	1987	Aldomet Aldactazine	Sujet non encore rétabli

	depuis une période non renseignée et du Glucophage retard pendant 1 semaine		Lopril Glucophage	(1987)
<b>NORAMIDOPYRINE</b>	Deux cas rapportés en 1986 d'anémie hémolytiques chez des sujets déficients en G6PD sous Noramidopyrine : un cas non documenté, le second souligne une ingestion concomitante de fèves	1986	Visceralgine forte à la Noramidopyrine	Guérison sans séquelle
<b>OFLOXACINE</b>	En 2007, un cas d'anémie hémolytique aigue 4 jours suivant un traitement par Ofloxacin pour une infection urinaire chez une patiente africaine hospitalisée pour un diabète et présentant un déficit en G6PD	2007	Ofloxacin	guérison sans séquelle
	Une patiente de 59 ans avec antécédents d'HTA, hypercholestérolémie, pyélonéphrite, lithiase rénale et hépatite C et déficit en G6PD, révèle une Anémie progressive suite à la prise d'Oflocet 200 mg	2003	Oflocet Actrapid Augmentin Primperan Perfalgan Questran	Guérison sans séquelle
	cas rapporté d'un patient de 50 ans traité par VAD pour myélome multiple, chez qui apparaît une anémie à, déglobulisation aigue et hémolyse, motivant une transfusion, rattachée initialement à un accident transfusionnel. Mise en évidence d'un déficit en G6PD dans le cadre de l'hémolyse et la notion de traitement par OFLOCET et évoquée mais les dates de prises ne sont pas précisées.	2006	Oflocet VAD	Décès sans rapport avec l'effet

<b>PROFENID</b>	Mise en évidence d'un déficit en G6PD chez une patiente de 34 ans (d'origine caucasienne), enceinte, ayant présenté un accès hémolytique aigu avec une anémie 48h après la prise de PERFALGAN et de PROFENID	2007	Perfalgan Profenid Morphine Acupan Dafalgan Mopral	Guérison sans séquelle
<b>PARACETAMOL</b>	Poussée d'hémolyse chez un patient connu pour hémolyse chronique modérée due à un déficit en G6PD lors d'une injection IV de Paracétamol PRO DAFALGAN pour douleurs abdominales liée à une crise de pancréatite aigue.	1999	Prodafalgan - IV	guérison sans séquelle
	En 2008 un cas rapporté d'un patient essoufflé et confus deux jours après une cure de R-CHOP et prémédication avec du solumédrol, Dafalgan et Polaramine. hospitalisation et diagnostic d'une anémie hémolytique avec méthémoglobinémie et déficit en G6PD	2008	Fasturtec Adriblastine Dafalgan Oncovin MAabther (doxorubicine) Cortancyl Kytril Solumedrol Endoxan	guérison sans séquelle

	<p>Une jeune femme de 27 ans traitée par chimiothérapie pour carcinome vésiculaire, présente plusieurs épisodes d'hémolyse avec chute de l'hémoglobine. Un déficit en G6PD homozygote est révélé et l'analyse des médicaments retrouve des administrations itératives ponctuelles de PRODAFALGAN.</p>	1999	Prodafalgan - IV	guérison sans séquelle
	<p>Un cas rapporté d'un patient de 63 ans traité par chimiothérapie avec Mabthéra, fludarabine, Endoxan pour une leucémie lymphoïde chronique. Deux jours après perfusion de FLUDARABINE le patient présente une hémolyse aigue avec une hématurie accompagnée de frissons, cyanose et fièvre. Le dosage de G6PD révèle un taux effondré.</p>	2010	Mabthera Fludarabine Dafalgan Endoxan Solumedrol	guérison sans séquelle
	<p>Un patient de 42 ans porteur d'un déficit en G6PD présente une anémie hémolytique sévère suite à la prise de PRONTALGINE 6cp/j pendant 3j</p>	2008	Prontalgine Vitamine C	guérison sans séquelle
	<p>Mise en évidence d'un déficit en G6PD chez une patiente de 34 ans (d'origine caucasienne), enceinte, ayant présenté un accès hémolytique aigu avec une anémie 48h après la prise de PERFALGAN et de PROFENID (cf profenid)</p>	2007	Perfalgan Profenid Morphine Acupan Dafalgan Mopral	guérison sans séquelle

<b>PHYTOMENADIONE</b>	Un cas d'anémie hémolytique à J3 d'une cure CARBOPLATINE,VP 16, Uricozyme, régressant rapidement à l'arrêt des médicaments. Deux cures successives sans VITAMINE K ni URICOZYME sans problème. Déficit en G6PD confirmé	1993	Uricozyme IV Vitamine K1-IV Paraplatine Vepeside Lasilix Zophren	Guérison sans séquelle
<b>PROGUANIL</b>	Une anémie sévère avec hémolyse au 33ème jour d'un traitement prophylactique anti-paludéen chez une patiente de 54 ans atteinte d'un déficit en G6PD qui a été mis en évidence par cet effet indésirable	2003	Savarine	Sujet non encore rétabli
<b>PROPYLENEGLYCOL</b>	Découverte de déficit en G6PD chez un nouveau né prématuré avec prise lors du début de grossesse d'Ecstasy, alcool et cocaïne. Introduction de Vitamine ADEC puis hospitalisation pour bilan de malaise: malaise avec Cyanose et hypotonie nécessitant un massage cardiaque permettant une récupération Hospitalisation avec Diagnostic RGO et le lendemain survenue de 4 malaises avec pauses respiratoires et désaturation à 40%. Hb à 8,3 g/dl transfusion et découverte de déficit en G6PD dans le bilan suivant	2011	1- Uvéstérol A D E C	Guérison sans séquelle
	Une femme de 23 ans porteuse d'un déficit en G6PD a présenté un épisode d'hémolyse alors qu'elle recevait pour seul traitement du VOLTARENE en comprimé et en crème	1998	Voltaire Emulgel1% Voltaire comprimé	Guérison sans séquelle

<b>QUINIDINE</b>	Un cas d'anémie hémolytique due à un déficit en G6PD sans aucune autre information dans le descriptif du cas	1993	Quinimax solution injectable	Guérison sans séquelle
<b>QUININE</b>	Anémie hémolytique due à un déficit en G6PD sans aucune autre information dans le descriptif du cas	1993	Quinimax solution injectable	Guérison sans séquelle
<b>RASBURICASE</b>	Patient essoufflé et confus deux jours après une cure de R-CHOP et prémédication avec solumédrol, Dafalgan et Polaramine. hospitalisation et diagnostic d'une anémie hémolytique avec méthémoglobinémie et déficit en G6PD		Fasturtec Adriblastine Dafalgan Oncovin MAabther (doxorubicine) Cortancyl Kytril Solumedrol Endoxan	-
	Un cas rapporté d'un patient de 21 ans originaire du surinam et sous chimiothérapie et présentant une hémolyse périphérique chez un patient originaire du Surinam, en rapport avec un probable déficit en G6PD, déclenché par l'administration de RASBURICASE	2008	Fasturtec Doxorubicine Viread Endoxan Mabthera Bléomycine Vindesine	-

<b>SULFAFURAZOLE</b>	Un bébé de 8 mois traité pour une bronchiolite et otite par du PEDIAZOLE (SULFAFURAZOLE), présente des urines foncées et hospitalisé pour une anémie avec hémoglobine a 5,8g/dl, ayant nécessité une transfusion, les explorations ont révélées un déficit en G6PD	1997	Pédiazole	Guérison sans séquelle
<b>VITAMINE C</b>	Patient de 42 ans porteur d'un déficit en G6PD qui a présenté une anémie hémolytique sévère à la suite de la prise de PRONTALGINE mais il aurait également pris de la VITAMINE C	2008	Prontalgine Vitamine C	Guérison sans séquelle



ANNEXE III : La NON URGENT INFORMATION (NUI)

<b>NON-URGENT INFORMATION IN PHARMACOVIGILANCE</b>		
REFERENCE: <doc.nr.>	N° of pages: <3> N° of attachments: <1>	DATE: < /june/2012 >
FROM: FRANCE / ANSM		
<p><b>TO:</b> ALL EU MEMBER STATES EFTA COUNTRIES CONCERNED EMA</p>		
<p><b>TYPE OF NON-URGENT INFORMATION:</b> &lt;select/delete below&gt;</p> <p><input type="checkbox"/> Pre-signal information</p> <p><input type="checkbox"/> Information on status of implementation of regulatory action Information which might be of interest to other Member States, but does not require a response <i>e.g. withdrawal of a product for reasons other than safety, the outcome of discussions from national safety committees, when to expect an Assessment Report on certain items, current media activity</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Request for information</p> <p><input type="checkbox"/> Organisational matters</p> <p><input type="checkbox"/> Interaction with external party</p> <p><input type="checkbox"/> Planned communication at national level</p> <p><input type="checkbox"/> Other reason: &lt;specify&gt;</p>		
<p><b>SUBJECT:</b> <i>Update of booklet about risk products in G6PD deficiency subjects- request for information registered in European Union countries about risk products for G6PD deficient people</i></p> <p>International Non-proprietary Name (INN) or Class: &lt;&gt;</p> <p>Invented name(s): &lt;&gt;</p> <p>Procedure(s) of marketing authorisation: &lt;select/delete below&gt;</p> <p><input type="checkbox"/> Centrally authorised (or applied for) product(s) ★</p> <p><input type="checkbox"/> Mutual recognition or decentralised procedure †</p> <p><input type="checkbox"/> Purely nationally authorised product(s) □</p> <p><input type="checkbox"/> Product(s) which has (have) been subject to a referral procedure ◆</p> <p><input type="checkbox"/> Other: &lt;specify&gt;</p> <p>Strength(s): &lt;&gt;</p> <p>Pharmaceutical Form(s) and Dosage(s): &lt;&gt;</p> <p>Route of Administration(s): &lt;&gt;</p> <p>Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification (ATC code): &lt;&gt;</p> <p>Marketing Authorisation Holder(s):</p> <p>Manufacturer(s) (if essential):</p> <p>Indication(s):</p>		
<p><b>REASONS FOR NON-URGENT INFORMATION:</b></p> <p>In 2008, following a request from G6PD deficiency patients association “Vigifavisme”, the Afssaps</p>		

established a booklet for prescribers and patients with Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in order to help the use and prescription of medicinal products having a potential or proven risk of triggering haemolytic anaemia in G6PD deficiency subjects.

For this purpose, the Afssaps worked on the evaluation of the available data of pharmacovigilance and international literature, in association with some European countries, some French Regional Pharmacovigilance Centres and the French association of patients with G6PD deficiency "Vigifavisme".

The booklet presents a list of several drug substances with potential or proven risk and the associated risk level for each one, five levels have been defined :

- Contraindicated,
- Not recommended (except in special situation) due to cases of acute haemolysis observed,
- Not recommended (except special situation) as it belongs to a risk pharmacological class or because of a potential risk of haemolysis,
- Not recommended at high doses,
- Possible use after analysis of data available (literature and pharmacovigilance),

this classification defines the conduct to have while using the substances listed concerning patients with G6PD deficiency, for each substance it's added a section with special recommendations for the attention of healthcare professionals and additional information if necessary, then an other section lists all brand names of proprietary medicinal products corresponding to each drug substance.

So, in order to update this booklet, we prepared a short questionnaire (see: **Information Requested**) for the European Union member states, containing some questions concerning the G6PD deficiency and risk products for G6PD deficient people. Information that will be collected should help us for this update.

**SOURCE OF INFORMATION:** <select/delete below>

- Spontaneous reports
- Post-authorisation study
- Clinical trial
- Pre-clinical study
- Other: < >

**PROPOSED ACTION AND/OR ACTION TAKEN:**

**ADDITIONAL INFORMATION:**

The booklet published by the Afssaps in 2008 is attached to this document.

The issue could affect (an)other Member State(s):  YES  NO

**INFORMATION REQUESTED:**

1) Is G6PD deficiency a common disease in your country?  
 YES  NO

2) Is there a reference list of risk drugs for G6PD deficiency subjects?  
 YES  NO

- If YES, could you please send it to us? Which sources of information have been used to compile this list?

-If NO, is it planned an evaluation concerning risk products for G6PD deficiency subjects?  
 YES                       NO

You can find attached our booklet established in 2008, please don't hesitate to send us any comments or suggestions you might have about it.

3) In the booklet, do you find that some risk products are missing?  
 YES                       NO  
- If YES, What are they? On which sources is based your affirmation?

4) Do you think that some products among the list have to be removed?  
 YES                       NO  
- If YES, can you explain why?

**PLEASE RESPOND BY** 01/July/2012

**NAME OF PERSON RESPONSIBLE FOR SENDING MESSAGE:**  
Evelyne Falip



#### ANNEXE IV : Réponses des patients au questionnaire

Question	Réponses patients/ parents de patients
<p>Quand avez-vous été diagnostiqué(e) (ou votre enfant) déficient(e) en G6PD (quel événement a révélé la pathologie)?</p>	<p><b>P1 :</b> Test sanguin systématique à la naissance de mon fils en Allemagne le 04/06/2009. Quelques jours après sa naissance on lui a fait une deuxième prise de sang qui a confirmé le déficit en G6PD. On m'a alors remis la liste des médicaments interdits et je me suis renseignée sur internet (Vigifavisme).</p> <p><b>P2 :</b> Lors d'un accident hémolytique</p> <p><b>P3 :</b> Je suis (une femme) moi-même déficiente en G6PD. Je suis née en 1971 et j'ai été diagnostiquée en 1978 suite à une hospitalisation pour hémolyse sévère. J'avais mangé des fèves en omelette et sur plusieurs formes pendant plusieurs jours. Après la transfusion, je m'en suis sortie (A noter que à l'époque les médecins et hôpitaux n'étaient pas au courant et il a fallu plusieurs jours pour comprendre qu'il fallait faire une transfusion et que ce n'était pas une simple jaunisse. Le diagnostic n'a été prononcé qu'après l'accident hémolytique).</p> <p>A noter aussi que le déficit provient de mon père qui est né en Sardaigne. Son taux n'était pas aussi faible que le mien et n'a pas fait d'accident hémolytique. Mes sœurs sont aussi porteuse du déficit, qui a été diagnostiqué après mon hospitalisation.</p> <p>J'habite à côté de Nice et j'avais refait un test à l'hôpital de l'Archet pour savoir à quel niveau était le déficit. Le Professeur en charge du service m'a expliqué que vu le déficit il n'était pas possible que seul mon père soit porteur et que certainement ma mère l'était aussi. Or, elle après avoir fait le test, elle n'a absolument pas de déficit !</p> <p><b>P4 :</b> J'ai adopté mon fils au Mali et l'association à laquelle j'appartenais fournissait une liste d'analyse à faire à l'arrivée en France. Le déficit en faisait partie</p> <p><b>P5 :</b> Le diagnostic a été posé quinze jours après sa naissance car durant notre séjour à la maternité, il a eu une jaunisse du nourrisson intense nécessitant plusieurs séances de photothérapie.</p>

	<p><b>P6 :</b> A sa naissance</p> <p><b>P7 :</b> Antoine (15 ans) à été diagnostiqué à la naissance, suite à l'hospitalisation de mon papa (ingestion de fèves avec la peau) quelques années auparavant</p> <p><b>P8 :</b> A l'âge de 2 ans mon fils Adrien a consommé des fèves, 48 h après il était aux urgences avec 5g/dl d'hémoglobine</p> <p><b>P9 :</b> Naissance d'un second enfant ayant fait un ictère néo-nucléaire(enfant déficient...) Le premier enfant est aussi déficient mais diagnostiqué seulement à la naissance du second enfant.</p> <p><b>P10 :</b> A la naissance ictère sévère en 2009</p> <p><b>P11 :</b> Raphaël avait 3 ans quand il a mangé des fèves à la maison.</p> <p><b>P12 :</b> Hémolyse, urgences, hospitalisation ; il avait approximativement 8 mois</p> <p><b>P13 :</b> Au cours d'un bilan de santé, à l'âge de 10 ans ; Cédric a maintenant 12 ans</p> <p><b>P14 :</b> A la naissance suite à un ictère important.</p> <p><b>P15 :</b> Lors du séjour à la maternité/ ictère prolongé, malgré de nombreuses séances de photothérapie</p>
<p>Quelles difficultés rencontrez-vous au quotidien ?</p>	<p><b>P1 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reconnaître un accident hémolytique (symptômes),</li> <li>- Vérifier/comprendre la composition des aliments industriels et médicaments qu'il ingère pour s'assurer qu'ils ne contiennent pas de substances interdites ou à risque.</li> <li>- En cas d'acte médical même anodin (exemple: vaccin, anesthésie etc.) pouvoir s'assurer qu'on ne lui administre pas un médicament interdit par erreur.</li> <li>- Connaître la variante de favisme que mon fils a (variante méditerranéenne car je suis d'origine algérienne?) pour pouvoir me documenter d'avantage et mieux connaître sa maladie.</li> </ul>

**P2 :** Pour l'instant, aucune. Mais mon enfant n'est pas encore scolarisé.

**P3:** Rien de particulier. Je ne mange pas de fèves, pas de Schweppes non plus. Je ne fais pas de cure de Kiwi par exemple (1 kiwi par jour m'a affaiblit et donne les yeux jaunes).

Pour les médicaments, je ne prends jamais d'aspirine, Vit C , quinine. Mais suite aux listes de médicaments a ne pas prendre, il s'emblerait qu'il y ait aussi le doliprane (alors qu'il était autorisé lorsque j'étais enfant). Je prends finalement de l'Advil.

En fait c'est un peu confus pour moi de savoir ce qui est toléré, autorise, interdit

**P4 :** Aucune.

**P5 :** Pour le moment nous ne rencontrons pas de réelle difficulté car il est en crèche, nous veillons quand même aux menus. En ce qui concerne les médicaments, nous vérifions toujours sur la liste et notre pédiatre est très consciencieuse et vigilante.

**P6 :** Pour l'instant aucune

**P7:** La principale difficulté au quotidien est la prise de médicaments ou de tout autre produit en contact avec la peau. La liste est bien mais difficile à utiliser : il faut chercher tous les ingrédients et les comparer avec la liste. Si on veut une crème contre les moustiques, contre l'acné : il faut comparer et j'avoue que c'est lourd j'aimerais vraiment que le déficit soit inscrit sur les notices d'emploi.

**P8 :** Pas de grandes difficultés mais une grande méfiance sur les aliments et les médicaments

**P9 :** aucune sauf s'il y a maladie , trouver un médicament non dangereux.

**P10:** avec les médecins scolaires et établissements scolaires par manque de connaissances après une longue bataille pour le faire manger a la cantine

**P11 :** Nous vérifions les menus de la cantine : jamais de fèves en 5 ans de scolarité et nous vérifions l'absence de farine

	<p>de fèves dans le pain et les viennoiseries (pain de mie, pain au chocolat, ...).</p> <p><b>P12 :</b> Faire comprendre aux intervenants auprès de lui que c'est sérieux mais pas grave ; faire prendre conscience du danger des molécules des médicaments</p> <p><b>P13 :</b> Eviter qu'il mange certains aliments à risque, comme le Champignon et le fait d'avoir constamment des doutes sur les médicaments qui pourront lui être administrés chaque fois qu'il souffre de quelque chose. Par exemple, il souffre actuellement de l'angine au niveau de la gorge.</p> <p><b>P14 :</b> M'assurer qu'il n'existe pas de fèves quelque soit sa forme (farine, et +), de la quinine, à la cantine ou au restaurant, chez des amis mais aussi lors d'anniversaire ou mon enfant est invité.</p> <p><b>P15 :</b> Incompréhension de l'entourage : proches, mais aussi professionnels de la petite enfance (crèche...)</p>
<p>1- Avez-vous (ou votre enfant) souvent des accidents hémolytiques suite à une infection ou à l'ingestion d'un aliment ou d'un médicament ?</p>	<p><b>P1 :</b> Mon fils à fait plusieurs épisodes de forte fatigues suivies de forte fièvre subits (ex. suite à la visite d'un jardin) sans que je sache si cela était dû au favisme. La fièvre durait généralement 24h voire 48h max.</p> <p><b>P2 :</b> Il en a fait un. D'après les tests ce serait suite à une infection (souche de roséole trouvée).</p> <p><b>P3 :</b> A part la 1ere fois, jamais plus</p> <p><b>P4 :</b> Jamais</p> <p><b>P5 :</b> Non</p> <p><b>P6 :</b> Non</p> <p><b>P7 :</b> Non</p> <p><b>P8 :</b> Non</p> <p><b>P9 :</b> Non aucun</p> <p><b>P10 :</b> Aucun</p> <p><b>P11 :</b> Le cas du 1) ne s'est jamais reproduit.</p>

	<p><b>P12 :</b> Une seule fois, lors de l'épisode hémolytique quand il a été dépisté</p> <p><b>P13 :</b> Non, cela ne lui est jamais arrivé.</p> <p><b>P14 :</b> Non</p> <p><b>P15 :</b> Non</p>
<p>Avez-vous connaissance des éléments (alimentaires, infectieux, médicamenteux...) pouvant provoquer des hémolyses en raison de votre déficit ?</p>	<p><b>P1 :</b> Oui, elle m'a été fournie par l'hôpital en Allemagne, j'ai aussi téléchargée celle fournie par Vigifavisme pour en avoir une en français.</p> <p><b>P2 :</b> A part la liste de médicaments donnée à l'hôpital, la fève et la quinine, non.</p> <p><b>P3 :</b> C'est pour moi les globules rouges qui se sentent attaques et qui meurent</p> <p><b>P4 :</b> Oui (liste Afssaps grâce à l'association Vigifavisme (connue également par l'intermédiaire de l'association de parents ayant adopté au Mali.)</p> <p><b>P5 :</b> Oui grâce au site de Vigifavisme, qui apporte beaucoup d'informations → notamment avec la liste de médicaments téléchargeable. Nous avons aussi rencontrés un médecin hématologue spécialisé, qui nous a aussi renseigné.</p> <p><b>P6 :</b> Oui</p> <p><b>P7 :</b> oui : fève, farine de fèves (à vérifier car je pense qu'Antoine en a mangé par accident dans le pain de mie A vérifier aussi les pains Mac Donald ils doivent toujours nous donner la réponse)... le bleu de méthylène, les boules de naphthaline, le henné . A ce propos à part le bleu de méthylène y a-t-il autre chose à éviter en cours de chimie ...</p> <p><b>P8 :</b> Oui</p> <p><b>P9 :</b> Oui ceux de la liste</p> <p><b>P10 :</b> Oui fèves , quinine et médicaments interdits</p> <p><b>P11 :</b> Oui</p> <p><b>P12 :</b> Oui, nous avons les fèves, les jus de fruits enrichis en vitamine C, l'eau tonique+liste des médicaments ; nous</p>

	<p>surveillons quand il est malade pour voir s'il n'est pas faible et s'il n'est pas en train de faire une hémolyse Plus ou moins, nous avons les anciennes listes.</p> <p><b>P13 :</b> les médicaments de la liste de votre association et fournie par l'hôpital de naissance aussi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les fèves sous toutes ses formes</li> <li>- La quinine</li> <li>- \$la vitamine C</li> </ul> <p><b>P14 :</b> Oui, grâce à l'information donnée par l'association Vigifavisme (les médecins de l'hôpital d'enfants nous avaient fourni des informations erronées).</p>
<p>Quels sont pour vous les aliments et médicaments à ne pas utiliser ?</p>	<p><b>P1 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fèves sous toutes les formes (ex : farine)</li> <li>- Tous les antipaludiques</li> <li>- Je préfère l'ibuprofène au paracétamol en cas de fièvre et je limite un peu la prise de vitamine C</li> <li>- J'évite de mettre du henné à mon fils car j'ai lu que cela pouvait aussi provoquer des crises (à vérifier)</li> </ul> <p>Pour le reste je consulte la liste officielle.</p> <p><b>P2 :</b> Liste des médicaments donnés à l'hôpital, fève et quinine. Pour le reste je ne sais pas</p> <p><b>P3 :</b> Aspirine, Vit C, Quinine, fève.</p> <p><b>P4 :</b> J'étais une fois en vacances en Corse en Mai ou Juin et je me suis affaibli. Il semblerait qu'il y avait a ce moment de l'année des champs de fèves en fleur (je ne les ai pas vu), et j'ai du en respirer</p> <p><b>P5 :</b> J'ai la liste médicaments/aliments de l'Afssaps</p> <p><b>P6 :</b> La fève, la farine de fève contenue dans certains aliments même si l'hématologue nous a dit de ne pas se focaliser dessus. La quinine et tous les médicaments cités et classés dans la liste</p>

	<p><b>P7 :</b> aliment principalement fève et surconsommation de vitamine C, médicament je me réfère à la liste que j'ai mise dans le carnet de santé de mon enfant.</p> <p><b>P8 :</b> Fèves, et médicaments de la liste.</p> <p><b>P9 :</b> Fèves, certains pains de mie, pas de hamburgers, boissons toniques, quinine et sulfamides</p> <p><b>P10 :</b> Ceux de la liste</p> <p><b>P11 :</b> les aliments contenant des fèves BOISSON A BASE DE QUININE et les médicaments inscrit sur la carte de l'Afssaps</p> <p><b>P12 :</b> Fèves sous toutes ses formes, Quinine, Advil + liste médicament qui est sur sa carte de déficient.</p> <p><b>P13 :</b> Les fèves, les jus de fruits enrichis en vitamine C, l'eau tonique La quinine principalement ; la fève, champignons, etc. pour les aliments</p> <p><b>P14 :</b> cf.5</p> <p><b>P15 :</b> Les fèves sous toutes leurs formes, pour les médicaments/ nous nous reportons à la liste des médicaments contre-indiqués de l'AFSSAPS.</p>
<p>Votre médecin vous fourni-t-il les informations nécessaires pour éviter les crises hémolytiques</p>	<p><b>P1 :</b> A part la liste, non.</p> <p><b>P2 :</b> Il m'a parlé de la liste des médicaments, des fèves et de la quinine. C'est tout.</p> <p><b>P3 :</b> Mon médecin n'est d'aucune utilité pour moi concernant ce déficit, sauf que les médecins sont maintenant au courant et suite a ma demande, vérifie que le médicament donne ne comporte pas des éléments a risque</p> <p><b>P4 :</b> Non car il n'était pas vraiment au fait de la maladie, mais maintenant il est très attentif dans ses prescriptions</p> <p><b>P5 :</b> Oui</p> <p><b>P6 :</b> non concerné pour l'instant</p> <p><b>P7 :</b> Le pédiatre nous a fourni la liste à la maternité et un peu expliqué les grandes lignes. Internet et vigifavisme ont</p>

	<p>complété nos connaissances. Le médecin généraliste m'a dit que c'était à moi de me renseigner ...</p> <p><b>P8:</b> Oui</p> <p><b>P9 :</b> non (n'approfondit pas trop).</p> <p><b>P10 :</b> oui la liste de médicaments interdits pour mettre dans le carnet de sante</p> <p><b>P11 :</b> Pas vraiment, nous échangeons et croisons les informations.</p> <p><b>P12:</b> Oui</p> <p><b>P13 :</b> Une seule fois, après que le déficit ait été détecté.</p> <p><b>P14 :</b> Non, pas véritablement, on échange avec les informations que l'on a ; On a d'ailleurs changé de médecin traitant faute de communication avec l'ancien !</p> <p><b>P15 :</b> L'hématopédiatre oui, mais pas le pédiatre qui suit notre enfant.</p>
<p>Quel est pour vous le moyen d'éviter les crises ? y arrivez-vous ?</p>	<p><b>P1 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévenir systématiquement les médecins qui s'occupent de lui,</li> <li>- Prévenir l'école,</li> <li>- vérifier la composition des aliments et médicaments (très difficile) qu'il ingère,</li> <li>- l'informer pour qu'il prenne la relève quand il sera en âge de comprendre.</li> </ul> <p><b>P2 :</b> Mon enfant a eu son premier et seul incident pour ses 1 an. Il a maintenant 21 mois et il n'a rencontré aucun autre problème.</p> <p><b>P3 :</b> NA</p> <p><b>P4 :</b> Pour l'alimentation, je vérifie toujours la présence ou non de fève/de quinine dans les boissons.</p> <p>Un Pai est mis en place à l'école et lorsqu'il y a des fèves (très peu souvent) dans l'alimentation, mon fils a un repas de substitution</p>

	<p><b>P5 :</b> Eviter les aliments et médicaments contre-indiqués</p> <p><b>P6 :</b> non concerné pour l’instant</p> <p><b>P7 :</b> interdire tous les médicaments concerné par la liste les fèves et dérivés. Le mot d’ordre chez nous c’est : Dans le doute tu ne touches pas tu ne manges pas ... un peu contraignant mais efficace.</p> <p><b>P8 :</b> Evitez les interdits et oui nous y arrivons</p> <p><b>P9 :</b> La liste des médicaments</p> <p><b>P10 :</b> la prévention EVITE UN ALIMENTS OU MEDICAMENTS DANGEREUX</p> <p><b>P11 :</b> Cf point 5, Oui</p> <p><b>P12 :</b> Il a été vacciné avec tous les vaccins possibles. Il mange très bien, il dort bien ce qui fait qu’il est assez solide devant les infections ; ensuite il ne prend pas beaucoup de médicaments même malade, il n’est pas exposé aux molécules et il ne peut pas prendre des jus de fruits ou des fèves ; pour les fèves on préfère aussi éviter les produits de panification qui peuvent contenir de la farine ; nous privilégions donc la boulangerie</p> <p><b>P13 :</b> Le petit n’a jamais eu de crises.</p> <p><b>P14 :</b> cf.5 - Jusqu’à aujourd’hui ...</p> <p><b>P15 :</b> Etre vigilant ! Informer l’entourage, et notre enfant dès son plus jeune âge.</p>
<p>Quelles sont vos craintes quotidiennes ?</p>	<p><b>P1 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Qu’il ingère un aliment interdit (cantine, restaurant, chez d’autres personnes etc.),</li> <li>- que je ne sois pas capable de reconnaître les symptômes d’une crise,</li> <li>- qu’une crise se produise la nuit sans que je ne m’en rende compte.</li> </ul> <p><b>P2 :</b> Suite à un contact pris avec une personne atteinte du déficit en G6PD sur un forum, il m’a dit que d’autres aliments pouvaient déclencher un accident hémolytique. Il m’a parlé notamment des autres légumes secs (haricots, pois</p>

chiches,...) : du coup je n'ose pas en donner à mon fils.

**P3** : NA

**P4** : Pas quotidienne mais ma crainte est que mon fils mange des aliments contre-indiqués lorsqu'il est chez d'autres personnes (même si je préviens de ce qu'il ne doit pas manger)

**P5** : La crise hémolytique

**P6** : qu'il fasse une crise hémolytique et qu'on ne s'en aperçoive pas

**P7** : Actuellement les cours de chimie (produits à risques ?) et hospitalisation dans l'urgence. La carte de déficit est-elle assez lisible ... je rajoute une autre liste de médicaments interdits... ceci dit la carte est sans conteste, une sacrée avancée.

**P8** : Que les interdits ne soient pas mentionnés sur les emballages

**P9** : Aucune en temps normal (sans maladie)

**P10** : qu'un aliment soit à base de farine de fèves ou qu'un médicament soit dangereux car par encore détecter comme dangereux

**P11** : Comme les fèves ne sont que rarement cuisinées, la principale crainte se situe pour nous dans la présence de farine de fèves dans le pain ou les viennoiseries. Nous faisons également attention aux 'tonics' (Schweppes). Raphaël est très sensible à cela, son frère également. J'aimerais confirmer que la farine de fève constitue bien un risque.

**P12** : Un accident, l'arrivée en milieu hospitalier sans nous pour faire comprendre au personnel l'importance de lui éviter certaines substances

**P13** : Que Cédric ingère un médicament ou aliment à éviter dans un milieu où les gens ne seront pas au courant de son déficit et surtout le fait de vivre en Afrique où le déficit est peu connu et peut donc être mal traité.

**P14** : cf.2

	<p><b>P15:</b> Qu'il soit en contact avec des aliments/médicaments/produits dangereux pour lui... et qu'il soit pris en charge tardivement</p>
<p>Avez-vous connaissance d'une liste de médicaments à risque dans le déficit en G6PD ? Si oui, de quelle liste s'agit-il ? comment en avez-vous pris connaissance ?</p>	<p><b>P1 :</b> Oui j'ai la liste fournie par l'hôpital allemand qui a confirmé le déficit ainsi que celle de VIGIFAVISME.  Oui j'ai eu connaissance de cette liste. C'est celle communiquée par l'AFSSAPS. C'est la spécialiste à l'hôpital qui nous l'a donné.</p> <p><b>P2 :</b> Oui via le site Vigifavisme</p> <p><b>P3 :</b> J'ai eu connaissance de la liste grâce à Vigifavisme</p> <p><b>P4 :</b> La liste de médicaments consultable sur le site de Vigifavisme</p> <p><b>P5 :</b> première liste fourni par l'hôpital de naissance de mon fils et dernière liste par Vigifavisme</p> <p><b>P6 :</b> oui c'est la liste de pharmacovigilance du chu de Rouen donné par le pédiatre, que j'imprimais sur leur site, jusqu'à la découverte de Vigifavisme.</p> <p><b>P7:</b> Oui je possède la liste de Vigifavisme qui est sur le site</p> <p><b>P8 :</b> La liste envoyée par l'association</p> <p><b>P9 :</b> par le site avec la carte</p> <p><b>P10 :</b> Il s'agit de la liste qui se trouve dans la carte de déficient.</p> <p><b>P11 :</b> La liste de l'association Vigifavisme ; c'est l'hématologue qui l'a pris en charge dans l'hôpital où il a été amené lors de son épisode hémolytique</p> <p><b>P12 :</b> Les listes de l'Association Vigifavisme qui m'ont été transmises par l'Association et une liste très restreinte donnée par notre médecin au Togo.</p> <p><b>P13 :</b> Oui celle éditée par votre association mais beaucoup trop importante pour être validé rapidement.</p> <p><b>P14 :</b> Oui/ nous en avons été informé dès notre sortie de la maternité par le pédiatre de l'hôpital, et l'association</p>

	Vigifavisme nous en a reparlé.
Pensez-vous qu'un référentiel sur les médicaments et le déficit en G6PD serait un outil pouvant faciliter votre quotidien ?	<p><b>P1</b> : Ce serait très utile.</p> <p><b>P2</b> : Oh oui !</p> <p><b>P3</b> : Oui</p> <p><b>P4</b> : Oui !</p> <p><b>P5</b> : Oui</p> <p><b>P6</b> : Oui</p> <p><b>P7</b> : sans aucun doute</p> <p><b>P8</b> : Oh oui</p> <p><b>P9</b> : Oui</p> <p><b>P10</b> : Oui</p> <p><b>P11</b> : Oui</p> <p><b>P12</b> : Absolument ; et il faudra le faire connaître plus par les professionnels de santé</p> <p><b>P13</b> : Absolument, et on se sentirait plus en sécurité.</p> <p><b>P14</b> : Oui, bien évidemment !</p> <p><b>P15</b> : Oui oui oui !!!</p>
L'actualisation et la mise à disposition du référentiel sur les médicaments et le déficit en G6PD vous semble-t-il important pour prévenir les	<p><b>P1</b> : Absolument.</p> <p><b>P2</b> : Oui. J'aimerais que la même chose soit faite également pour les aliments.</p> <p><b>P3</b> : Oui</p> <p><b>P4</b> : Oui !</p> <p><b>P5</b> : Oui cela est indispensable</p>

accidents hémolytiques ?	<p><b>P6 :</b> Oui</p> <p><b>P7 :</b> OUI et surtout une actualisation !</p> <p><b>P8 :</b> Sans aucun doute</p> <p><b>P9 :</b> Oui</p> <p><b>P10 :</b> Oui</p> <p><b>P11 :</b> Oui</p> <p><b>P12 :</b> Absolument. Sans cela nous vivrions dans une angoisse permanente</p> <p><b>P13 :</b> Bien entendu, cela est un élément fondamental dans la prévention des accidents hémolytiques.</p> <p><b>P14 :</b> Oui. Mais je me pose aussi d'autres questions, comme par exemple, la farine de fèves peut-elle aussi provoquer une crise hémolytique ? Si oui, à quel « dosage »</p> <p><b>P15 :</b> Plus qu'important : INDISPENSABLE !!!!</p>
--------------------------	---









## **TITRE :**

**EVALUATION ET STRATEGIES DE MINIMISATION DU RISQUE MEDICAMENTEUX DANS UNE ENZYMOPATHIE ERYTHROCYTAIRE : LE DEFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGENASE (G6PD)**

## **RESUME :**

Le déficit en glucose-6-phosphate Déshydrogénase (G6PD) est une enzymopathie héréditaire qui touche plus de 400 millions de personnes dans le monde et environ 250.000 personnes en France. Cette maladie présente un risque de survenue d'accident hémolytique après ingestion de certains aliments comme les fèves ou de médicaments par les personnes déficitaires.

Dans le cadre de l'évaluation du risque médicamenteux chez les patients déficients en G6PD, une étude pertinente du risque hémolytique des substances médicamenteuses a été initiée en 2005 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et qui publie en 2008 un référentiel nommé « Médicaments et déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase » destiné aux patients et aux professionnels de santé.

En 2012, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM, ex AFSSAPS) a entrepris une actualisation des données du référentiel.

Le travail réalisé, d'évaluation et de mise à jour des données, a abouti à la mise en place d'un référentiel actualisé permettant d'apporter des réponses aux patients atteints de ce déficit mais aussi aux professionnels de santé, il permet ainsi de sécuriser la prescription médicale et l'utilisation des médicaments chez des sujets atteints de déficit en G6PD.

Des stratégies complémentaires incluant des outils d'actualité, ont également été proposées afin d'optimiser au maximum la diffusion de l'information, la prévention et de ce fait la réduction du risque hémolytique lié aux médicaments chez les patients atteints de ce déficit.

Ce travail a eu pour but de faire progresser les connaissances sur la maladie et les risques liés aux médicaments, tant chez le grand public que chez les professionnels de santé.

## **MOTS CLES :**

Déficit en G6PD ; fèves ; anémie hémolytique ; médicaments ; hémolyse ; ictère ; favisme ; risque hémolytique ; minimisation du risque ; ANSM ; référentiel

## **LABORATOIRE DE RATTACHEMENT :**

**Laboratoire de droit et économie pharmaceutiques**  
Faculté de Pharmacie  
5, Rue J.B. Clément  
92296 – CHATENAY MALABRY CEDEX

## **DATE :**

**16/12/2013**