

DÉFICIT EN G6PD, FRÉQUENCE DANS UN GROUPE D'ENFANTS D'ÂGE PRÉSCOLAIRE D'UNE RÉGION CENTRALE DU CAMBODGE

D. MONCHY, F.X. BABIN, C.T. SREY, P.N. ING, S. VON XYLANDER, V. LY, J. BUSCH HALLEN

Med Trop 2004; 64 : 355-358

RÉSUMÉ • Le but de ce travail était de déterminer la fréquence du déficit en G6PD et son retentissement sur la morbidité, en particulier les anémies, chez des enfants cambodgiens d'âge pré-scolaire. L'échantillon étudié était constitué de 151 enfants, dont 82 garçons et 69 filles, âgés de 8 à 69 mois, vivant dans la province de Kandal, près de Phnom Penh. Le sang prélevé sur EDTA a fait l'objet d'un hémogramme au moyen d'un automate Micros 60® (ABX®) et le dosage de G6PD érythrocytaire a été réalisé par spectrophotométrie grâce à l'automate Cobas Mira plus® (Roche®) au moyen de réactifs Gamma. Un déficit en G6PD érythrocytaire a été observé dans 14 cas (13,4% des garçons et 4,3% des filles). Le déficit était complet pour 7,3% des enfants et partiel dans 2% des cas. Une anémie (hémoglobine inférieure à 110 g/l) a été détectée chez 29,1 % des enfants. Dans cet échantillon, aucune anémie n'a pu être attribuée au déficit enzymatique puisque les 3 enfants porteurs d'une anémie et d'un déficit ne présentaient pas de signe d'hémolyse. L'intérêt d'études ultérieures sur ce déficit en G6PD au Cambodge, incluant des zones impaludées et permettant d'apprécier la fréquence et la gravité des ictères néonataux liés au déficit est souligné.

MOTS-CLÉS • Cambodge - Anémie - Déficit en G6PD.

FREQUENCY OF G6PD DEFICIENCY IN A GROUP OF PRESCHOOL-AGED CHILDREN IN A CENTRALLY LOCATED AREA OF CAMBODIA

ABSTRACT • The aim of this study was to determine the frequency of G6PD deficiency and assess its impact on morbidity, especially anemia, in preschool-aged children in Cambodia. A total of 151 children including 82 boys and 69 girls from the Kandal province near Phnom Penh were studied. Ages ranged from 8 to 69 months. Blood was collected in EDTA-coated tubes. Blood counts were performed with an ABX Micros 60® system and G6PD in red blood cells was measured with a Roche Cobas Mira Plus® system using Gamma reagents. G6PD deficiency was found in 14 cases (13.4% of boys and 4.3% of girls). Deficiency was complete in 7.3% of children and partial in 2%. Anemia defined as hemoglobin concentration less than 110 g/l was detected in 29.1 % of children. No case of anemia could be attributed to enzyme deficiency since no sign of hemolysis was observed in any of the three children presenting both conditions. Further study is needed on G6PD deficiency in Cambodia including malaria-endemic areas and on the frequency and severity of jaundice due to enzyme deficiency in newborns.

KEY WORDS • Cambodia - Anemia - G6PD deficiency.

La glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est la première enzyme de la voie des pentoses qui génère le NADPH, coenzyme de la glutathion-réductase qui elle-même permet l'élimination des peroxydes générés dans le globule rouge par l'oxygène lié à l'hémoglobine. Si l'enzyme fait

défaut, les agents oxydants peuvent dénaturer l'hémoglobine et les lipides membranaires, favorisant la lyse des hématies (1). L'intérêt de cette enzymopathie est liée à sa fréquence et à sa gravité potentielle. C'est le déficit enzymatique héréditaire le plus fréquent dans le monde, atteignant environ 400 millions d'individus. L'affection est plus fréquente chez les Noirs en Afrique et en Amérique. On la rencontre également dans les pays du pourtour méditerranéen et en Asie (2). La gravité du déficit est due au risque d'hémolyse aiguë intravasculaire à la naissance, lors de l'absorption de certains médicaments et aliments ou à l'occasion d'infections, avec comme conséquences cliniques possibles une insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire et un choc. Chez le nouveau-né, en raison de l'immaturité fonctionnelle du foie, il existe un risque d'ictère nucléaire. Le déficit en G6PD peut également provoquer une anémie hémolytique chronique. Dans certains pays d'Asie du sud-est, la fréquence de l'affection a justifié la mise en place d'un dépistage à la naissance. Au Cambodge, il n'existe pas de dépistage systématique du déficit par contre les anémies sont fréquentes chez

• Travail de l'Institut Pasteur du Cambodge (D.M., Médecin Biologiste, Laboratoire de Biologie Clinique, Institut Pasteur du Cambodge; F.X.B., Pharmacien, Intermè en Biologie, Laboratoire de Biologie Clinique, Institut Pasteur du Cambodge; C.T.S., Pharmacien, Laboratoire de Biologie Clinique, Institut Pasteur du Cambodge; P.N.I., Ingénieur, Laboratoire de Biologie Clinique, Institut Pasteur du Cambodge; S.v.X., Médecin, Organisation Mondiale de la Santé, Phnom Penh, Cambodge; V.L., Médecin, Organisation non gouvernementale World Vision; J.B.H., Nutritionniste, Organisation Mondiale de la Santé, Phnom Penh, Cambodge), Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Penh, Royaume du Cambodge.

• Correspondance: D. MONCHY, Laboratoire de Biologie Clinique, Institut Pasteur du Cambodge, 5 Boulevard Monivong, BP 983, Phnom Penh, Royaume du Cambodge • Fax : + 855 23 426 013 •

• Courriel : dmonchy@pasteur-kh.org •

• Article reçu le 13/10/2003, définitivement accepté le 25/08/2004.

l'enfant (3). Nous avons donc voulu déterminer la fréquence du déficit en G6PD et son retentissement en terme de morbidité, en particulier son rôle dans la survenue des anémies dans un groupe de jeunes enfants cambodgiens d'âge pré-scolaire.

PATIENTS, MATÉRIEL ET MÉTHODES

Ce travail a été réalisé à l'occasion d'une étude plus générale visant à déterminer la fréquence et les principales causes d'anémie de l'enfant d'âge pré-scolaire dont les résultats définitifs, sont en cours d'exploitation.

La population du district de Kandal Steung, situé dans la province de Kandal, au sud de Phnom Penh, a été choisie car nous disposions à son sujet de données démographiques précises fournies par l'organisation World Vision. L'enquête a eu lieu en juillet 2002. Dans ce district, peuplé de 33 000 habitants répartis en environ 6 000 familles, nous avons tiré au sort 164 enfants âgés de 6 mois à 5 ans, formant un échantillon représentatif de la population de cette classe d'âge. L'inclusion était subordonnée à l'obtention du consentement éclairé des parents après information au moyen d'un document rédigé en langue khmère.

Sur le terrain, nous avons recueilli auprès des parents des informations sur les traitements reçus par l'enfant et ses antécédents médicaux, en particulier la notion d'ictère dans les 3 mois précédents. Chaque enfant a été examiné cliniquement puis il a fait l'objet d'un prélèvement de sang veineux recueilli sur tube EDTA. La conservation et le transport des échantillons jusqu'au laboratoire ont été assurés le jour même entre 2 et 8° C au moyen de glacières.

Les examens biologiques ont été réalisés au laboratoire d'analyses médicales de l'Institut Pasteur du Cambodge. L'hémogramme a été déterminé à l'aide d'un automate Micros 60® (ABX®) qui mesure le taux d'hémoglobine par la méthode de référence après transformation en cyan-méthémoglobine. Le compte des réticulocytes a été effectué au microscope après coloration au bleu de crésyl brillant. Nous avons considéré qu'une anémie était régénérative si le taux de réticulocytes était inférieur à 100 giga/l et régénérative dans le cas contraire.

Une recherche systématique d'hématozoaire a été réalisée sur un frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa au moment de l'établissement de la formule leucocytaire.

Le taux de G6PD érythrocytaire a été mesuré sur le sang total avec l'automate Cobas Mira plus® (Roche®) à 37°C par méthode spectrophotométrique (4) au moyen d'un kit fourni par le laboratoire Gamma®. L'activité est exprimée en Unités Internationales (UI) par litre puis transformée en UI/g d'hémoglobine. Les taux de bilirubine totale et libre ont été mesurés également sur l'automate Cobas Mira plus® (Roche®) à l'aide de réactifs BioMérieux®.

L'ensemble du protocole d'étude a obtenu l'approbation du Comité National d'Ethique du Cambodge.

RÉSULTATS

Un total de 151 enfants âgés de 8 à 69 mois a pu bénéficier à la fois de l'examen clinique et du bilan biologique incluant le dosage de G6PD. Il s'agissait de 82 garçons de 8 à 62 mois (âge moyen : 36,7 mois) et 69 filles de 11 à 69 mois (âge moyen : 38 mois).

Une pâleur tégumentaire a été notée pour 25 des enfants mais l'examen clinique n'a montré aucun ictère et aucune splénomégalie. Selon les données de l'interrogatoire, la plupart des enfants ont présenté durant les 3 mois précédents des épisodes fébriles, des infections respiratoires ou des troubles digestifs mais aucun ictère n'a été signalé.

Une anémie, définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 110 g/l a été détectée chez 44 enfants (29,1 %). Il n'existait pas d'anémie sévère correspondant à un taux d'hémoglobine inférieur à 70 g/l. L'anémie était modérée (70 g/l < Hb < 100 g/l) dans 38,6 % des cas et légère (100 g/l < Hb < 110 g/l) dans 61,4 % des cas. La fréquence de l'anémie était de 29,3 % chez les garçons et de 29 % chez les filles (Tableau I). Dans un seul cas, l'anémie (Hb = 86 g/l) était régénérative (réticulocytes 155 giga/l) avec un taux de G6PD normal (11 U/g d'Hb), une hyperbilirubinémie prédominante sur la fraction libre (bili. totale 23,3 µmol/l et bili. libre 14,7 µmol/l), témoignant d'une hémolyse que nous avons attribuée à une hémoglobinopathie. Une hyperbilirubinémie conjuguée, rapportée à une hépatopathie a été observée chez 4 autres enfants qui n'avaient pas d'anémie. Aucun hématozoaire n'a été détecté sur l'ensemble des frotis examinés. Un déficit complet en G6PD érythrocytaire (taux < 2,4 U/g d'hémoglobine) et un déficit partiel (taux entre 2,4 U/g et

Tableau I - Enquête sur le déficit en G6PD chez l'enfant de moins de 6 ans au Cambodge. Fréquence de l'anémie en fonction du sexe.

		Sexe		
		Filles	Garçons	2 sexes
Taux d'Hémoglobine	Anémie modérée	5/69	12/82	17/151
	70 g/L < Hb < 100 g/L	(7,2 %)	(14,6 %)	(11,2 %)
	Anémie légère	15/69	12/82	27/151
	100 g/L < Hb < 110 g/L	(21,7 %)	(14,6 %)	(17,9 %)
	Ensemble des anémies Hb < 110 g/L	19/69	24/82	44/151
		(29 %)	(29,3 %)	(29,1 %)

Tableau II - Enquête sur le déficit en G6PD chez l'enfant de moins de 6 ans au Cambodge. Fréquence du déficit en G6PD en fonction du sexe.

		Sexe		
		Filles	Garçons	2 sexes
Taux de G6PD	Déficit complet	2/69	9/82	11/151
	Taux < 2,4 U/g d'Hb	(2,9 %)	(11 %)	(7,3 %)
	Déficit partiel	1/69	2/82	3/151
	2,4 U/g d'Hb < Taux < 5,1 U/g d'Hb	(1,4 %)	(2,4 %)	(2 %)
	Ensemble des déficits	3/69	11/82	14/151
	Taux < 5,1 U/g d'Hb	(4,3 %)	(13,4 %)	(9,3 %)

Tableau III - Enquête sur le déficit en G6PD chez l'enfant de moins de 6 ans au Cambodge. Fréquence de l'anémie en fonction du taux de G6PD.

	Anémie (Hb < 110 g/L)	Absence d'anémie (Hb > 110 g/L)
Déficit enzymatique complet (n = 11)	1/11	10/11
Déficit enzymatique partiel (n = 3)	2/3	1/3
Absence de déficit enzymatique (n = 137)	41/137	96/137

5,1 U/g d'hémoglobine) ont été mis en évidence chez respectivement 11 (soit 7,3 %) et 3 (soit 2 %) des enfants. Le déficit était plus fréquent chez les garçons (13,4%) que chez les filles (4,3%). Les détails des résultats en fonction du sexe apparaissent dans le tableau II. Un déficit en G6PD était associé à une anémie dans 3/14 cas (Tableau III). Par contre dans notre échantillon, aucun des individus souffrant d'un déficit ne présentait de signe clinique ou biologique d'hémolyse.

DISCUSSION

Représentativité de la population d'étude

Le district de Kandal Steung situé au sud de Phnom Penh, la capitale du Cambodge, est une zone rurale où l'activité principale est la riziculture et qui peut être considérée comme représentative aux plans socio-économique et géo-climatique de la plaine centrale du Cambodge où vit la majorité de la population.

Méthode de diagnostic biologique du déficit en G6PD

Un diagnostic biologique de présomption du déficit en G6PD peut être obtenu par la recherche de corps de Heinz (5) sur les frottis sanguins après coloration supra vitale. On peut aussi utiliser un test de réduction de l'hémoglobine en méthémoglobine (6) dont la lecture est macroscopique. Le diagnostic de certitude, que nous avons utilisé, repose sur le dosage de l'activité enzymatique par méthode spectrophotométrique. Il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats du taux de réticulocytes. En effet, les cellules jeunes ont un stock plus important d'enzyme et le résultat du dosage en phase de régénération globulaire au décours d'une hémolyse est plus élevé qu'en situation normale.

Prévalence du déficit

La prévalence du déficit dans notre échantillon est de 13,4 % chez les garçons et de 4,4 % chez les filles. Ces taux sont comparables à ce qui a été trouvé lors d'études antérieures réalisées au Cambodge (14,5 %) (7), en Thaïlande (2,8 à 14,3 %) (8) et au Vietnam (0,5 à 31 %) (9) et par contre supérieur à ce qui est observé dans les pays occidentaux comme la France où la prévalence est de 2,1 % chez les gar-

çons (10). La maladie est transmise génétiquement sur le mode récessif, lié au chromosome X. En conséquence, les garçons sont plus souvent atteints. Pour les filles homozygotes, la maladie a la même traduction que chez les garçons. Les filles hétérozygotes possèdent une double population de globules rouges dont une est normale et l'autre déficiente en enzyme et l'expression de la maladie peut être très discrète. Il existe en fait une grande variété de mutations possibles qui peuvent être reconnues par analyse génotypique.

Morbidité liée au déficit enzymatique

Dans notre série, aucun des sujets porteurs du déficit ne présentait de signes cliniques ou biologiques d'hémolyse au moment de l'étude et aucun cas d'ictère n'a été signalé dans les 3 mois précédents. Cette situation semble être la conséquence d'une expression particulière du génotype plutôt que le résultat d'une éviction prophylactique de certains facteurs déclenchants. En effet, les substances à risque tels certains médicaments analgésiques, en particulier l'acide acétylsalicylique, certains antibiotiques de la famille des sulfamides ou encore des antipaludéens comme la primaquine (11) sont largement utilisés au Cambodge et y sont en vente libre. Certaines fèves font partie de l'alimentation mais aucune n'a la réputation d'entraîner une hémolyse. Compte tenu de la composition de notre échantillon, nous n'avons pas pu apprécier la fréquence des ictères néonataux. En ce qui concerne le rôle du déficit en G6PD dans les anémies, il est nul dans notre échantillon puisque nous n'avons observé aucune hémolyse associée à un déficit enzymatique. Il est établi que le déficit en G6PD protège du paludisme en favorisant la phagocytose précoce des hématies parasitées (12). Nous n'avons pas pu le vérifier car les enfants étudiés habitaient la vaste plaine centrale non impaludée du Cambodge. Il serait intéressant de contrôler si la prévalence du déficit est la même dans les zones impaludées situées près des frontières thaïlandaises et vietnamiennes (13), d'autant qu'il est envisagé d'utiliser la primaquine pour le traitement du paludisme à *Plasmodium vivax* en cas de résistance à la chloroquine.

CONCLUSION

Cette enquête effectuée sur une population d'enfants confirme les résultats d'études antérieures montrant une prévalence élevée du déficit en G6PD qui est d'environ 13 % chez les garçons et 4 % chez les filles au Cambodge. Par contre la morbidité liée au déficit est nulle dans notre échantillon puisque nous n'avons constaté aucun cas d'anémie hémolytique directement liée au déficit au moment de l'enquête. Il serait utile de compléter ce travail au Cambodge par l'étude d'un échantillon de population incluant des individus vivant en zone d'endémie palustre et par une enquête sur la fréquence et la gravité des ictères néonataux associés au déficit en G6PD pour juger de l'opportunité de mettre en place un dépistage systématique du déficit à la naissance.

Remerciements • à la Société Gamma-Vietnam qui a bien voulu mettre à notre disposition les réactifs nécessaires aux dosages enzymatiques.

RÉFÉRENCES

- 1 - BEUTLER E - Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency *N Engl J Med* 1991 ; **324** : 169-174.
- 2 - GENTILINI M - Enzymopathies érythrocytaires. In «Médecine Tropicale». Flammarion ed. Paris, 1993, pp 532-537.
- 3 - ANONYME - Childhood Anaemia. In «Cambodia Demographic Health Survey 2000». Ministry of Health, Kingdom of Cambodia, 2001.
- 4 - SOLEM E - Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an easy and sensitive quantitative assay for the detection of female heterozygotes in red blood cells. *Clin Chim Acta* 1984 ; **142** :153-160.
- 5 - SULTAN C, PRIOLET G, BEUZARDY *et Coll* - Techniques en hématologie. Flammarion ed, Paris, 1982, pp 32-33.
- 6 - KAMOUN P, FREJAVILLE JP - Guide des examens de laboratoire. Flammarion Médecine-Science ed, Paris, 1993, pp136-140.
- 7 - GOUEFFON S, DU SAUSSAY C. Enquête systématique sur l'hémoglobine E et la glucose-6-phosphate déshydrogénase au Cambodge (octobre 1965-juin 1966). *Bull Soc Pathol Exot* 1969 ; **69** : 1118-1132.
- 8 - RATRISAWADI V, HORPAOPAN S, CHOTIGEAT U *et al*. Neonatal screening program in Rajavithi Hospital, Thailand. *Indian J Biochem Biophys* 1994 ; **31** : 358-360.
- 9 - VERLE P, NHAN DH, TINH TT *et Coll* - Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Vietnam. *Trop Med Int Health* 2000 ; **5** : 203-206
- 10 - BADENS C, LECLAIRE M, COLLOMB J *et Coll* - Glucose-6-phosphate dehydrogenase and ictere néonatal jaundice. *Presse Med* 2001 ; **30** : 524-526.
- 11 - EVERETT WD, YOSHIDA A, PEARLMAN E - Hemoglobin E and Glucose-6-Phosphate deficiency in the Khmer air force (Cambodia). *Am J Trop Med Hyg* 1977 ; **26** : 597-601.
- 12 - CAPPADORO M, GIRIBALDI G, O'BRIEN E *et Coll* - Early phagocytosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient erythrocytes parasitized by *Plasmodium falciparum* may explain malaria protection in G6PD deficiency. *Blood* 1998 ; **92** : 2527-2534.
- 13 - SINGHASIVANON P. Mekong malaria. Malaria, multi-drug resistance and economic development in the greater Mekong sub region of Southeast Asia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999 ; **30** **Suppl 4** : 101.

Vient

de

QUAND LA MÉDECINE A BESOIN D'INTERPRÈTES

Dans la plupart des pays d'Europe occidentale, la présence d'un professionnel de la traduction dans les rencontres médecin/patient migrant peut restaurer un certain équilibre entre population locale et population immigrée. Sont consignés dans cet ouvrage les résultats d'une recherche-action menée,

en Suisse, dans plusieurs structures sanitaires. Ceux-ci révèlent que malgré les difficultés qu'il implique, le recours à un tiers traduisant formé, au moment des consultations avec un patient migrant, donne davantage à ce dernier la possibilité d'être écouté, sinon entendu. Cependant, une analyse des imaginaires linguistiques et sociaux montre que le contenu de la tâche de ce tiers porte à controverse : si de nombreux soignants voient idéalement en lui une « machine » à traduire terme à terme, les professionnels de la traduction revendiquent, quant à eux, une place de sujet à part entière au sein de la consultation.

Sous la direction de
Patrice Guex
Pascal Singy

CMS
CAHIERS MÉDICO-SOCIAUX

M&H
MÉDECINE TROPICALE