

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

ÉTUDE STATISTIQUE DU DÉFICIT EN G6PD DANS LA RÉGION DE
CONSTANTINE

Présentée et soutenue par : - ATI Rayene
- CHELLALI Lamis

Le 03/07/2018

Jury d'évaluation :

Président (e) : SATTI D. (Prof - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).
Rapporteur : CHAOUI-KHEROUATOU N. (MCA- Université des Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur : REZGOUNE-CHELLAT D. (MCA -Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2017 - 2018

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier DIEU tout puissant :

Merci de nous avoir tenues en bonne santé pour la réalisation de ce mémoire, merci de nous avoir guidées vers le chemin de la lumière et du savoir, merci de nous avoir donnée la force et le courage d'entreprendre ce travail.

Notre reconnaissance et nos remerciements vont en premier lieu à notre encadreur

Madame CHAOUI-KHEROUATOU Naouel, Maitre de conférences A à l'Université des frères Mentouri Constantine 1, pour ses conseils avisés, son aide, sa gentillesse et ses encouragements qui ont constitués un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.

Nous tenons à remercier, Madame SATTA Dalila, Professeur à l'Université des frères Mentouri Constantine1, responsable de la filière de génétique, nous sommes très honorées de vous avoir comme présidente du jury.

Nous remercions Madame REZGOUNE-CHELLAT Djalila, Maitre de conférences A à l'Université des frères Mentouri Constantine1, pour avoir accepté d'examiner notre travail et avoir fait l'honneur de siéger au jury de notre soutenance.

Nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études. Enfin, Nos remerciements vont à toutes les personnes qui ont contribué de près et de loin à la réalisation de ce mémoire de Master.

Dédicaces

Je dédie ce travail à toutes les personnes qui m'ont aidé et soutenu durant tout mon parcours universitaire

A mes très chers parents :

*Mon père **Foudil** et ma mère **Fatima**, Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le dévouement et le profond respect que je porte envers vous. Rien au monde ne pourrait compenser tout ce que vous avez fait pour moi, Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de mon grand amour.*

Que DIEU vous accorde, santé, bonheur, longue vie et prospérité.

À mes frères et soeurs

***Saleh** et **Djaber**, **Fadila** et **Amira**, en témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection, Merci pour l'aide et le soutien que vous m'avez accordé.*

*A ma sœur **Meriem** et mon beau-frère **Ahmed** :*

Pour vos encouragements et motivations, Que Dieu bénisse votre union et vous apporte joie et prospérité.

*A ma nièce **Ranime** et mon neveu **Iyed**:*

Les petits anges de la famille, qui égaiant notre vie.

Que DIEU vous garde.

*A Mon binôme **Lamis** et mes très chère amis **Khadidja** et **Chourouk** :*

Je n'oublierai jamais les bons moments qu'on a passé ensemble et qu'on passera inchaaAllah.

Que DIEU vous réserve une vie heureuse.

À tous ceux qui m'aiment et tous ceux que j'aime

ATI Rayene

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes parents, qui ont toujours été présents à mes coté pour me soutenir et m'encourager. Je n'aurais surement pas réalisé ce chemin sans votre aide constante, aujourd'hui ce mémoire est là pour vous montrer que vos efforts ne furent pas vains.

*A mes adorables sœurs : **Rania, Malak et Hanine.***

*A mon fiancé **Rabah.***

*A mes neveux **Kossai et Bassim.***

*A tous les membres de ma famille. A mes oncles et tantes spécialement **Radia.***

A mes cousins et cousines.

*A mon gentil binôme **Rayene.***

*A mes amies les plus fidèles : **Chourouk, Khadidja, Imen, Maha et Selma...***

Que Dieu vous garde.

CHELLALI Lamis

Table des matières

Remerciement et dédicaces	
Liste des abréviations	
Listes des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1
Partie bibliographique	
I. Historique.....	3
II. Déficit en G6PD.....	5
II.1 Définition	5
II.2 Epidémiologie.....	5
III. Structure et fonction de la G6pd.....	6
III.1 Structure.....	6
III.2 Fonction.....	7
IV. Aspect génétique du déficit en G6PD.....	10
IV.1 Le gène G6PD.....	10
IV.2 Les mutations du gène G6PD.....	11
IV.3 Classification des variantes alléliques	11
IV.4 Mécanisme de transmission.....	14
V. Facteurs déclenchants.....	16
V.1 Les fèves.....	16
V.2 Les médicaments.....	17
V.3 Infections.....	18
V.4 Autres facteurs.....	19
VI. Aspect clinique.....	19
VI.1 Forme typique après ingestion de fèves.....	20
VI.2 Les formes symptomatiques.....	20
VI.2.1 L'ictère néonatale.....	20
VI.2.2 L'hémolyse chronique.....	21
VI.3 Formes étiologiques.....	22
VI.3.1 Hémolyse d'origine médicamenteuse.....	22
VI.3.2 Hémolyse d'origine infectieuse	22
VII. Physiopathologie.....	22
VII.1 Mécanisme.....	22
VII.2 Association avec d'autres maladies.....	25
VII.2.1 Association déficit en G6PD-Drepanocytose.....	25
VII.2.2 Association déficit en G6PD-Thalassémie.....	25
VII.2.3 Association déficit en G6PD-Xéroderma Pigmentosum.....	26
VII.2.4 Association déficit en G6PD-Paludisme.....	26
VIII. Diagnostic biologique.....	26
VIII.1 Hémogramme et bilan d'hémolyse.....	26

VIII.2	Le fluorescent spot test	27
VIII.3	Dosage spectrophotométrique de l'activité enzymatique G6PD.....	27
VIII.4	Test de stabilité du Glutathion réduit.....	27
VIII.5	Test de biologie moléculaire par l'étude de l'ADN.....	28
IX.	Traitement.....	28
IX.1	Traitement préventif.....	28
IX.2	Traitement symptomatique.....	29
IX.3	Traitement adjuvant.....	29

Patient et méthode

I.	Population étudiée.....	30
II.	Critères d'inclusion.....	30
III.	Paramètres étudiés.....	30
IV.	Méthodes employées.....	31
V.	Etude statistique.....	34
VI.	Autres méthodes employées	34

Résultats et discussion

I.	Données épidémiologiques.....	40
I.1	Age.....	40
I.2	Sexe.....	41
I.3	Origine.....	42
I.4	Facteurs déclenchants.....	43
I.5	Répartition en fonction de la période de l'année	43
II.	Données cliniques.....	44
III.	Données biologiques.....	45
III.1	Données hématologiques (1 ^{er} jours d'hospitalisation).....	45
III.2	Test de Coombs direct.....	45
III.3	Dosage de l'activité de la G6PD.....	46
IV.	Aspect héréditaire.....	46
	Conclusion et perspectives	52
	Références bibliographiques.....	53

Annexes

Résumés

Liste des abréviations

Abs/min : Absorbance par minute.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ATCDF : Antécédent familial.

ATCDP : Antécédent personnel.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Arg. : Arginine.

Asn : Asparagine.

Asp : Aspartate ou acide aspartique.

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

DDT : Dichloro Diphényl Trichloroéthane.

EDTA : Ethylène-Diamine-Tétra Acétique.

Fe : Fer.

fl : Femtolitre.

G6P : Glucose -6- Phosphate.

G6PD : Glucose- 6- Phosphate Déshydrogénase.

GR : Globule rouge.

GSH : Glutathion réduit

GSSG : Glutathion oxydé.

Hb : Hémoglobine.

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

K : Potassium.

Kb : Kilo bases.

LDH : Lactate Deshydrogénase.

Leu : Leucine.

Met : Méthionine.

mg : Milligramme

MgCl₂ : Chlorure de Magnésium.

Na : Sodium.

NaCl: Chlorure de Sodium.

NADP : Nicotinamide Adénosine Dinucléotide Phosphate.

NADPH: Nicotinamide Adénosine Dinucléotide Phosphate réduit.

nm : Nanomètre.

O₂⁻ : Superoxyde.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

pg: Picogramme.

pH: Potentiel hydrogène.

PHA : Phytohématagglutinine.

Phe: Phénylalanine.

Pro : Poline.

RAS : Rien à signaler.

RPMI: Roswell Park Memorial Institute medium.

SDS : dodécylsulfate de sodium.

Tr/min : Tours par minute.

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en hHémoglobine .

TE : Tris-EDTA.

Ser: Sérine.

µl : microlitre.

UV : Ultra-violet.

Val : Valine.

VGM : Volume Globulaire Moyen.

Liste des figures

Figure 1 :	Structure du dimère de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase.....	6
Figure 2 :	Rôle de la G6PD dans la protection contre les dommages oxydatifs.....	9
Figure 3 :	Localisation du gène de la G6PD sur le chromosome X.....	10
Figure 4 :	Gène de la Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase	10
Figure 5 :	Hétérogénéité génétique globale du déficit de la G6PD.....	14
Figure 6 :	Cas où le père a un déficit et la mère normale.....	15
Figure 7 :	Cas où le père est normal mais la mère est transmettrice.....	16
Figure 8 :	Les fèves sont consommées fraîches ou séchées.....	17
Figure 9 :	la G6PD protège la cellule contre le peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂) généralisé par le stress oxydatif.....	23
Figure 10 :	Lors d'une crise hémolytique aiguë, l'hémoglobine des globules rouges précipite en formant des corps de Heinz, visibles au microscope optique.....	24
Figure 11 :	Prélèvement sanguin sur tube EDTA.....	34
Figure 12 :	Formation de la pelote d'ADN.....	36
Figure 13 :	Eclatement des cellules à l'aide d'un vortex.....	37
Figure 14 :	Aspiration de surnageant après centrifugation à 1500 tours / mn pendant 5mn.....	38
Figure 15 :	Microscope optique couplé à une caméra numérique de haute résolution de capture ainsi qu'un logiciel d'analyse.....	39
Figure 16 :	Répartition des cas de déficit en G6PD selon l'âge.....	40
Figure 17 :	Répartition des cas de déficit en G6PD selon le sexe.....	42
Figure 18 :	Répartition des cas de déficit en G6PD en fonction de la période de l'année	44

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Localisation et fonction des 12 régions conservées dans la molécule de G6PD	7
Tableau 2 :	Classification des variantes de la G6PD selon leur activité.....	12
Tableau 3 :	Hétérogénéité moléculaire de la déficience en G6PD.....	13
Tableau 4 :	Répartition des cas en fonction de l'âge.....	40
Tableau 5 :	Signes cliniques à l'admission.....	44
Tableau 6 :	Présentation des premiers paramètres de l'hémogramme.....	45
Tableau 7 :	Cas présentant une activité accrue de la G6PD.....	46

Introduction

Introduction

Le déficit en (G6PD) est un déficit d'une enzyme des globules rouges : la glucose-6-phosphate déshydrogénase. Il représente l'anomalie enzymatique comptée parmi les affections génétiques les plus répandues dans le monde (Jolly, 2000). Il est caractérisé par la survenue d'hémolyses suite à un stress oxydatif souvent dû à l'ingestion des fèves (d'où le nom de « favisme » donné à cette maladie) ou des infections, qu'elles soient virales ou bactériennes. Cependant, certains produits environnementaux ou industriels, et de nombreux médicaments peuvent entraîner le même tableau clinique (Bertho, 2008). Cette pathologie touche plus de 420 millions de personnes dans le monde. Elle est transmise génétiquement sur le mode récessif, le gène étant situé sur le chromosome X. Elle touche en grande majorité les hommes, dit hémizyotes, tandis que les femmes sont le plus souvent seulement transmettrices de l'anomalie (hétérozygotes), à l'exception de cas de femmes chez lesquelles le déficit s'exprime (homozygotes). Chez les femmes hétérozygotes, la situation est complexe en raison de l'inactivation au hasard du gène d'un des chromosomes X qui génère deux populations en proportions variables d'hématies déficitaires ou non. Une absence totale d'activité n'a jamais été décrite. Plus de 200 variants G6PD résultant le plus souvent de mutations génétiques ponctuelles ont été rapportés. L'OMS a classifié les déficits en G6PD en 5 classes selon le niveau d'activité G6PD résiduelle (Mégarbane, 2008 ; Luzzatto & Arese, 2018). Le diagnostic de déficit en G6PD est posé sur le dosage abaissé de l'activité enzymatique. Le recours à la génétique moléculaire est rarement nécessaire. La prise en charge des sujets déficitaires est avant tout préventive, les principales mesures étant l'éviction des fèves et des médicaments oxydants (PNDS, 2017).

En Algérie, les anémies hémolytiques par déficit en G6PD sont assez fréquentes, mais le pire c'est que la plupart des patients ne savent pas qu'ils sont déficitaires. Trop souvent, on découvre la maladie à l'occasion d'une crise. Et même après une crise, certains patients ne reçoivent pas l'éducation adéquate. Ils se croient simplement « allergiques » au facteur ayant déclenché la crise, sans connaître le risque qu'ils encourent par l'ingestion d'autres aliments ou médicaments.

Au cours de ce travail nous avons assigné comme objectifs :

- de déterminer via une étude statistique la fréquence du déficit G6PD dans la région de Constantine.
- d'identifier le facteur déclenchant principal des crises hémolytiques.
- d'établir des arbres généalogiques dans le cadre d'enquête familiale et d'explorer l'impact de la consanguinité dans l'apparition de cette pathologie.

Partie
Bibliographique

I. Historique

Le déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) n'est pas récent, il est connu dans certaines populations depuis longtemps.

Cependant, c'est au XIXe 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, Vicafaba), qui étaient cultivées et largement utilisées en Méditerranée (Meletis & Konstantopoulos, 2004).

Ce n'est qu'à la fin du XIXe 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. Le terme de favisme naissait alors, décrivant cette étrange relation entre l'ingestion de fèves et la survenue de crises ictériques, dans les régions où les fèves étaient largement cultivées (Wajcman & Galacteros, 2004).

Suite à des études épidémiologiques, ce n'est qu'en 1905, qu'a été identifié plus précisément le tableau clinique de cette maladie rapportant le caractère familial et l'atteinte des sujets jeunes, en particulier du sexe masculin. Au cours des années 1920, les premières explications possibles sur les mécanismes du favisme ont été émises, suite à la découverte d'une possible implication du déficit en G6PD dans la défense contre le paludisme, affection qui sévit dans le sud de l'Italie et en Grèce (Meletis & Konstantopoulos, 2004). puis a été rapporté par Cordes en 1926, une relation entre la survenue d'anémie aiguë et la prise de certains médicaments (Brancarel *et al.*, 2010).

En 1940, W. Boyd a postulé que contrairement aux méditerranéens, les britanniques ne développaient jamais de favisme après ingestion de fèves, suggérant ainsi une probable différence génétique entre les groupes ethniques pouvant expliquer ce phénomène (Meletis & Konstantopoulos, 2004). Dans ce contexte, La majorité des cas observés jusque-là sont d'origine méditerranéennes cependant, aucun cas d'origine Nord Européen n'a été signalé (Wajcman & Galacteros, 2004).

En 1952, Hockwald met en cause la primaquine (médicament antipaludéen) dans la survenue de ces accidents hémolytiques (Brancarel *et al.*, 2010).

Ces derniers sont similaires à ceux qui avaient été décrits suite à l'ingestion de fèves.

Ces phénomènes, initialement décrits en Méditerranée, ont ensuite été retrouvés dans de nombreuses régions africaines mais aussi en Asie et au Moyen-Orient (Wajcman & Galacteros, 2004).

Ce n'est qu'en 1956 que Carson et collaborateurs ont découvert la relation existant entre les accidents hémolytiques et le taux bas d'activité de la G6PD dans les globules rouges des patients déficitaires (Carson *et al.*, 1956).

En 1958, Childs a découvert l'anomalie génétique responsable de cette enzymopathie sur le chromosome X, expliquant de ce fait pourquoi la pathologie touchait préférentiellement les hommes (Brancarel *et al.*, 2010).

Puis en 1959, Beutler décrit le mécanisme biochimique de l'anémie hémolytique après la prise de médicaments oxydants. La même année, Harksa rapporté deux types de formes cliniques de cette étiologie : les moins sévères chez les noirs américains et les formes plus sévères dans le bassin méditerranéen (Meletis *et al.*, 2012).

En 1967, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), établit les premières recommandations pour la caractérisation du déficit en G6PD (Cappellini & Fiorelli, 2008) et a publié les premières listes de médicaments à risque pour les patients déficitaires qui sont périodiquement actualisées (WGW, 1989). En 1986, fut le séquençage et le clonage du gène responsable de ce déficit et des centaines de mutations ont été découvertes (Cappellini & Fiorelli, 2008).

En 1994, le professeur Dominique Joly crée la première 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 cette enzymopathie (W 1).

En 1996 le modèle humain de l'enzyme avec ses trois dimensions a été développé (Naylor *et al.*, 1996). En 2000, « Au » et ses collaborateurs, ont cristallisé un mutant de la G6PD humaine nommé la G6PD canton; et ont établi sa structure tridimensionnelle ouvrant ainsi la voie à la compréhension des relations entre la structure et la fonction de cette molécule (W 2).

II. Déficit en G6PD

II.1. Définition

Le déficit en G6PD est la deuxième enzymopathie héréditaire la plus fréquente dans le monde (Mura *et al.*, 2009). C'est une maladie génétique liée à une déficience en une enzyme, la glucose-6-phosphate déshydrogénase (Jolly, 2000) ; elle est encore appelée « favisme » du fait de la survenue d'accidents hémolytiques après ingestion des fèves chez des sujets déficients (Meletis & Konstantopoulos, 2004).

C'est une affection héréditaire liée au sexe car le gène muté est situé sur le chromosome sexuel X, donc elle est essentiellement transmise par les mères et atteignant leurs enfants de sexe masculin (W 3).

II.2. Epidémiologie

Dans le monde, on estime environ 420 millions de personnes porteuses d'une mutation dans le gène codant pour la G6PD et provoquant la maladie. Le favisme a été signalé dans 35 pays et il est répandu dans les régions où la fréquence du déficit en G6PD est relativement élevée et où les fèves représentent un aliment populaire. Ce qui reflète sa nature bifactorielle. Cela est vrai, par exemple, dans le bassin méditerranéen, l'Europe du Sud, au Moyen-Orient et l'Asie du Sud-Est mais pas, par exemple, dans le nord de l'Allemagne, où les fèves sont cultivées mais la carence en G6PD est rare, ou en Afrique de l'Ouest, où la carence en G6PD est de forte prévalence, mais les fèves ne sont pas cultivées. Il est à noter qu'il n'y a pas de registre pour le favisme, et son incidence n'est pas connue précisément, d'autant plus très peu d'études épidémiologiques ont été menées. En effet, au total 12 publications sur une période de 40 ans et dont la majorité ne portant que sur des séries de 50 cas de favisme ou plus ont été rapportées. Seule une grande série impliquant 295 patients concernant la toxicité aiguë induisant l'anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en G6PD a été publiée ; tous les autres rapports ont été limités à un cas ou très peu de cas (Luzzatto & Arese, 2018). Il a été rapporté que le favisme est l'un des types les plus courants de l'anémie hémolytique aiguë en particulier chez les enfants (Kalfa, 2016).

En Algérie, sur une population estimée à 11.600.000, 2,78% sont atteints avec une très faible fréquence à Constantine mais plus élevée en Kabylie (Benabadji *et al.*, 1977 ;1978 ; OMS, 1990).

III. Structure et fonction de la G6PD

III.1. Structure

La Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase est une enzyme ubiquitaire retrouvée dans toutes les cellules de l'organisme. Cette enzyme est retrouvée dans la plupart des espèces depuis les microorganismes à l'homme (Nataro *et al.*, 2000), avec quelques rares exceptions pour certains micro-organismes vivant dans des milieux pauvres en oxygène ou encore certains parasites profitant de l'action enzymatique de leur hôte.

Chez l'homme, la G6PD est codée par un gène constitué de 13 exons et situé sur le locus q28 du chromosome X. Elle est formée de 515 résidus d'acides aminés (Wajckman & Galacteros, 2004).

La forme active de l'enzyme humaine est un homo-dimère s'associant en tétramère en fonction du pH et de la force ionique (Figure 1).

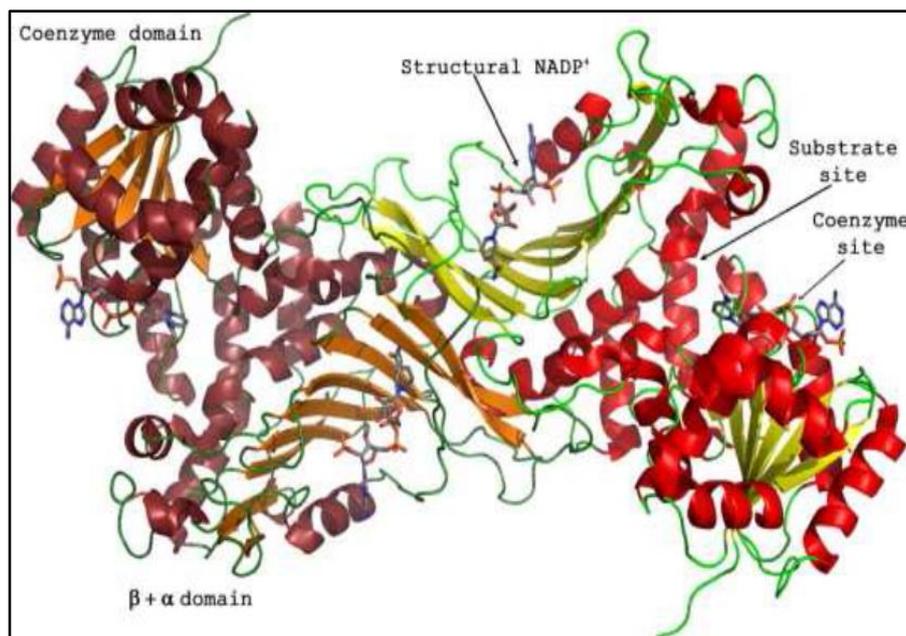


Figure 1 : Structure du dimère de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase (Mason *et al.*, 2007).

Dans chaque sous-unité, une molécule de NADP^+ faisant partie intégrale de la structure enzymatique et localisé à distance du site catalytique. Chaque monomère se compose de deux domaines : le domaine N-terminal (27 à 200 acides aminés) où se trouvent le site catalytique et le domaine C-terminal, plus large, constitué d'un repliement antiparallèle de neuf feuillets plissés. Les deux domaines sont reliés par une hélice α , qui contient la totalité des huit résidus

peptidiques, agissant en tant que site de liaison du substrat (198-206 acides aminés) (Au *et al.*, 2000).

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 (Wajcman & Galacteros, 2004). Les localisations de ces régions et leurs fonctions probables sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1: Localisation et fonction des 12 régions conservées dans la molécule de G6PD (Salvador & Savageau, 2003).

Région I	résidus 34-53	Exons 2 et 3	site de liaison du coenzyme
Région II	137-148	Exon 5	Core hydrophobe de la protéine
Région III	166-180	Exon 6	Zone conservée faisant face au centre actif
Région IV	193-218	Exon 6	Site catalytique
Région V	240-274	Exon 7-8	Zone conservée faisant face au centre actif
Région VI	284-292	Exon 9	Hélices alpha amphipatiques
Région VII	333-339	Exon 9	Core hydrophobe de la protéine
Région VIII	347-362	Exon 9-10	Core hydrophobe de la protéine
Région IX	365-376	Exon 10	Core hydrophobe de la protéine
Région X	388-404	Exon 10	Contact entre sous-unité
Région XI	433-443	Exon 11	Core hydrophobe de la protéine
Région XII	451-464	Exon 12	Hélice alpha amphipatiques

III.2. Fonction

La G6PD est une enzyme clef de la voie des pentoses phosphates: elle transforme le glucose 6-phosphate en 6-phosphogluconolactone, qui s'hydrolyse classiquement en 6-phosphogluconate (Mura *et al.*, 2009) . Lors de cette réaction, une molécule de NADP^+ est réduite en NADPH^+ (Figure 2). La seconde réaction de cette voie, transformation du

6-phosphogluconolactone en ribulose-6-phosphate, produit également du NADPH. Cette voie de synthèse est la seule source de NADPH dans le globule rouge (OMS, 1990), indispensable à la protection de la cellule et de son hémoglobine contre l'oxydation vu leur rôle dans le transport de l'oxygène. Les groupes -SH portés par certains enzymes et par la chaîne β de l'hémoglobine sont vulnérables à l'oxydation. Le glutathion intervient dans la protection contre l'oxydation est fabriqué par les globules rouges dans lesquels il se trouve à une teneur importante, presque entièrement sous sa forme réduite (GSH). Le glutathion réduit peut reformer les 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, la régénération du GSH (réduit) grâce à la glutathion réductase nécessite l'action du NADPH.

Dans les globules rouges ayant une activité G6PD normale, G6PD et 6-phosphogluconate déshydrogénase - deux des premières enzymes de la voie des pentose phosphates - fournissent un apport suffisant de NADPH, qui à son tour régénère le glutathion lorsqu'il est oxydé par des espèces réactives de l'oxygène (par exemple O_2^- et H_2O_2 : produits suite au contact avec certains xénobiotiques ou organismes infectieux, voire même à l'occasion de l'interaction répétée entre O_2 et hémoglobine) ce qui permet ainsi au globule rouge normal de faire face aux conditions oxydatives. Dans les globules rouges avec une activité réduite de la G6PD, la production de NADPH est limitée et insuffisante pour régénérer le glutathion, ce qui rend les radicaux libres produits par le métabolisme beaucoup plus sensibles aux agressions oxydatives. La lésion oxydative des globules rouges de ce fait, provoque à la fois une hémolyse intravasculaire et extravasculaire (Luzzatto & Arese, 2018).

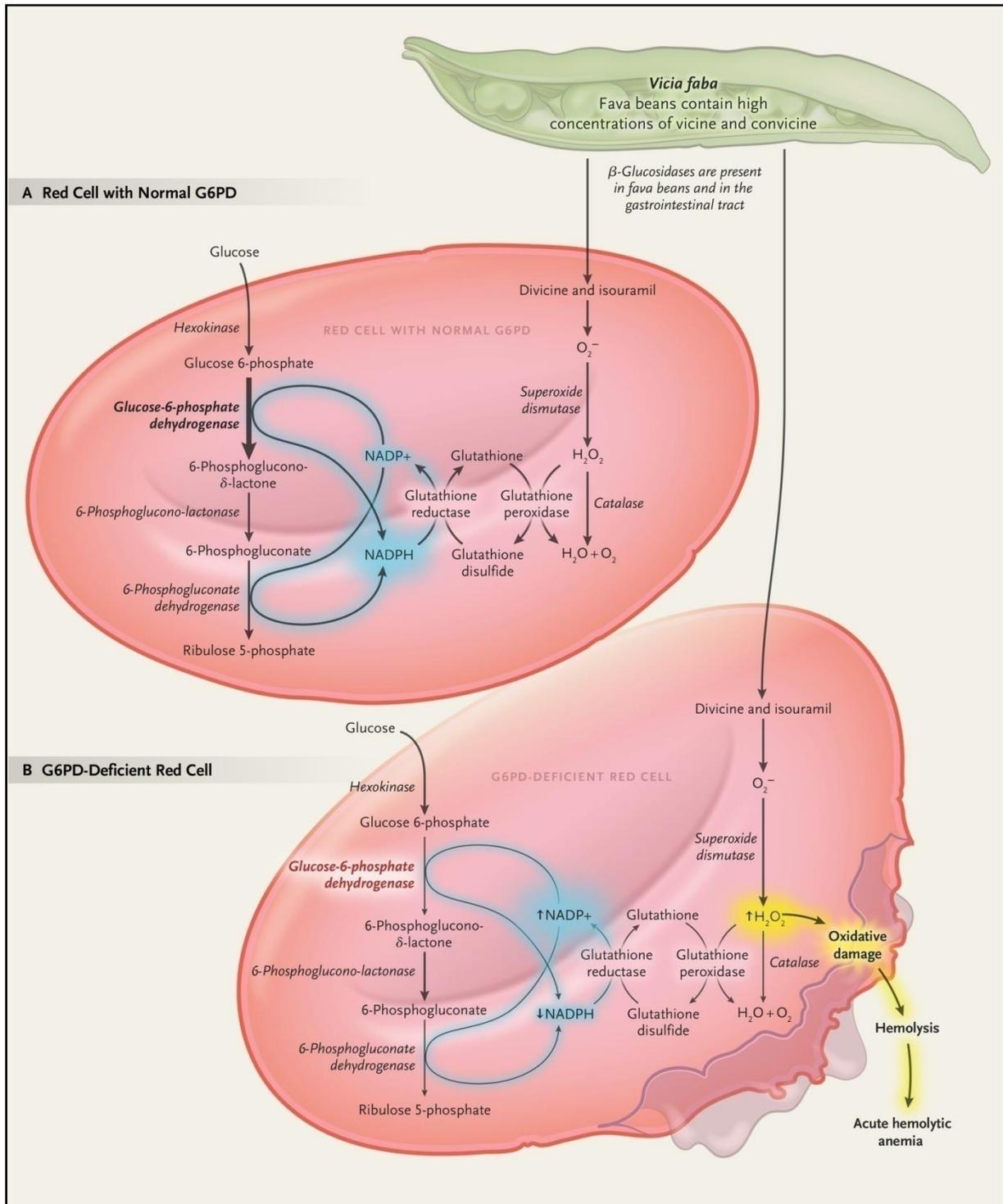


Figure 2 : Rôle de la G6PD dans la protection contre les dommages oxydatifs. A : globule rouge avec une activité normale de la G6PD ; B : globule rouge avec une activité réduite de la G6PD (Luzzatto & Arese, 2018).

IV. Aspect génétique du déficit en G6PD:

IV.1 Le gène G6PD

Le gène codant pour la G6PD se situe sur le chromosome X la transmission est donc récessif et liée au sexe (Figure 3).

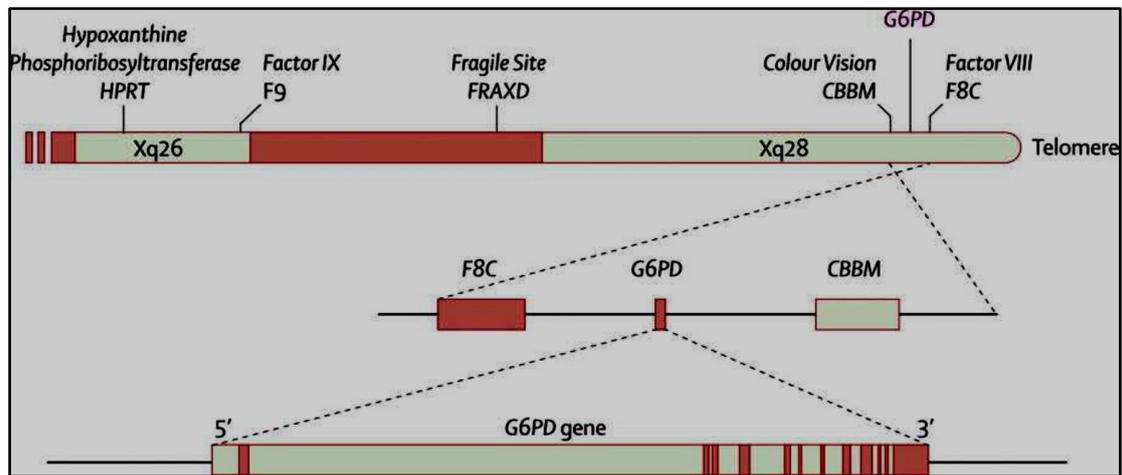


Figure 3 : Localisation du gène de la G6PD sur le chromosome X (Cappellini & Fiorelli, 2008).

Il occupe le locus q28 du chromosome X, s'étend sur 20 kb et comporte 13 exons. Dont le premier n'est pas traduit. Entre les 2ème et 3ème exons se situe un très long intron de 9857 paires de bases. La région du gène qui code pour la G6PD comporte donc 12 exons et 11 introns. La longueur du transcrite qui code pour 515 résidus est de 2157 paires de bases (pb) (Figure 4) (Wajkman & Galacteros, 2004).

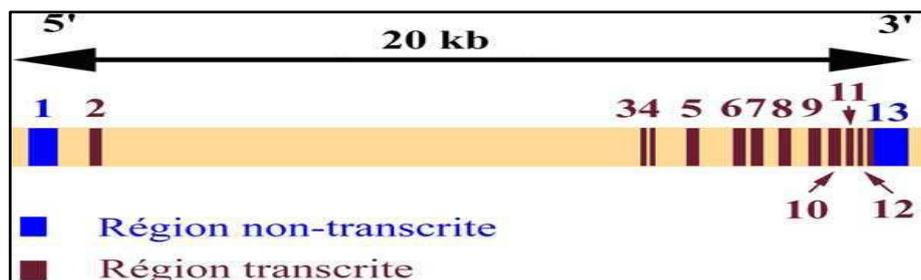


Figure 4 : gène de la Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (Wajkman & Galacteros, 2004).

IV.2. Les mutations du gène G6PD

Toutes les mutations du gène codant pour la G6PD se traduisent par une enzyme déficiente et affectent la séquence codante (Cappellini & Fiorelli, 2008). Presque 200 mutations ont été décrites dans le monde (Mason *et al.*, 2007; Luzzatto & Arese, 2018). La plupart sont des mutations ponctuelles (faux sens), toutefois, quelques délétions ont été rapportées (Cotton, 2003).

La majorité de ces mutations siègent soit dans la zone d'interface nécessaire pour former le dimère enzymatique, soit dans la zone d'interaction de la G6PD avec la NADPH.

À noter que des mutations de novo peuvent survenir de façon sporadique. Il est aussi probable que l'absence complète de G6PD (mutation nulle) soit létale au cours de la vie embryonnaire, comme l'ont montré les études de souris knock-out (Dalal & Kollmannsberger, 2005).

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 à la fois (Cappellini & Fiorelli, 2008).

IV. 3 Classification des variantes alléliques

Plus de 400 variantes biochimiques de la G6PD ont été caractérisés selon leur activité et leurs propriétés physicochimiques comme la mobilité électrophorétique, la stabilité thermique, le pH optimal d'activité ou la concentration nécessaire en substrat.

La classification de l'OMS des différentes variantes de la G6PD en cinq catégories (Tableau 2) se fonde sur le niveau d'activité érythrocytaire de l'enzyme et l'importance des manifestations cliniques (Wajckman & Galacteros, 2004).

La forme normale de l'enzyme est la G6PD B. Un polymorphisme fréquent où l'acide aminé Aspartate (Asp) remplace l'Asparagine (Asn) 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- (Wajcman & Galacteros, 2004).

Tableau 2: Classification des variantes de la G6PD selon leur activité (Wajcman & Galacteros, 2004).

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

Les deux variantes de la G6PD les plus répandues dans le monde sont les suivantes :

- **le type A-**:est retrouvé en Afrique Noire et chez 11 % des noirs américains. La G6PD est synthétisée en quantité normale, mais sous forme instable in vivo. Sa mobilité électrophorétique est identique au type A, mais son activité est réduite (comprise entre 10 à 60 % de la normale : classe III), surtout dans les globules rouges les plus âgés (Gomez *et al.*, 2000).

On connaît trois types, que l'on distingue par l'anomalie qui s'ajoute à la substitution Asn→Asp présente en position 126. Il s'agit des substitutions 68 Val→Met, 227, Arg→Leu et 323 Leu→Pro (Mason *et al.*, 2007).

Il est à noter que la première anomalie (Asn→Asp en position 126) est pratiquement sans effet sur la fonction de l'enzyme. Le déficit de l'activité de l'enzyme provient d'une seconde mutation (substitutions décrites ci-dessus) altérant une zone plus impliquée dans la fonction de l'enzyme.

Il a été rapporté que l'enzyme G6PD dans ce cas a une demi-vie de 62 jours à 13 jours (Wajckman & Galacteros, 2004).

Cliniquement, ces patients peuvent avoir des hémolyses chroniques ou plus rarement, une jaunisse à la naissance. Dans l'ensemble ces variantes sont considérées comme peu graves.

- **le type méditerranéen** : C'est la forme la plus souvent observée dans les populations du pourtour de la Méditerranée. La substitution a lieu en 188 Ser→Phe. L'activité catalytique G6PD du globule rouge est alors réduite (activité enzymatique inférieure à 10 % de la normale) même dans la population de globules rouges jeunes (classe II). L'hémolyse dans ce type de déficit est plus sévère (Mason *et al.*, 2007).

L'enzyme G6PD dans ce cas a une demi-vie de 8 jours (Wajckman & Galacteros, 2004).

De nombreuses autres variantes ont été décrites par des chercheurs, dans différents pays, on les appelle en général du nom du lieu où on les a découvertes (Canton, Cairo, etc.) (Tableau 3 ; Figure 5) (Luzzatto & Arese, 2018).

En Algérie, plusieurs variants G6PD ont été découverts appelés également du nom du lieu où on les a trouvés, le variant kabyle semble être le plus commun dans notre pays (Benabadji *et al.*, 1978 ; Nafa *et al.*, 1993).

Tableau 3: Hétérogénéité moléculaire de la déficience en G6PD (Luzzatto & Arese, 2018).

Variant G6PD	Remplacement acides aminé	classe	Zones géographiques	Sources
Aures	I48T	III	Afrique du Nord, Péninsule Arabique	Nafa <i>et al.</i> , 1993
A-	M68V¶	III	Afrique, Moyen-Orient, États-Unis, Brésil, Îles des Caraïbes	Galiano <i>et al.</i> , 1990
Cairo	N135T	II-III	Egypte, Palestine	Reading <i>et al.</i> , 2016
Mahidol	G163S	II	Thaïlande, autres pays d'Asie du Sud-Est	Laosombat <i>et al.</i> , 2006
Mediterranean	S188F	II	Méditerranée, Moyen-Orient, Inde, Malaisie	Vulliamy <i>et al.</i> , 1988
Coimbra	R198C	II	Portugal, Inde	Goncalves <i>et al.</i> , 1994
Viangchan	V291 M	II	Chine, Asie du sud-est	Laosombat <i>et al.</i> , 2006
Nefza	L323P	III	Tunisie	Benmansour <i>et al.</i> , 2013
Chatham	A335T	II	Tunisie, Inde, Iran, Malaisie, Indonésie	Benmansour <i>et al.</i> , 2013
Cassano	Q449H	II	Italie, Croatie, Grèce	Calabro <i>et al.</i> , 1993
Union	R454C	II	À l'échelle mondiale	Rovira <i>et al.</i> , 1994
Canton	R459L	II	Chine, Asie du sud-est	Laosombat <i>et al.</i> , 2005
Cosenza	R459P	II	Italie, Iran	Noori-Daloi <i>et al.</i> , 2004
Kaiping	R463H	II	Chine, Indonésie	Laosombat <i>et al.</i> , 2006

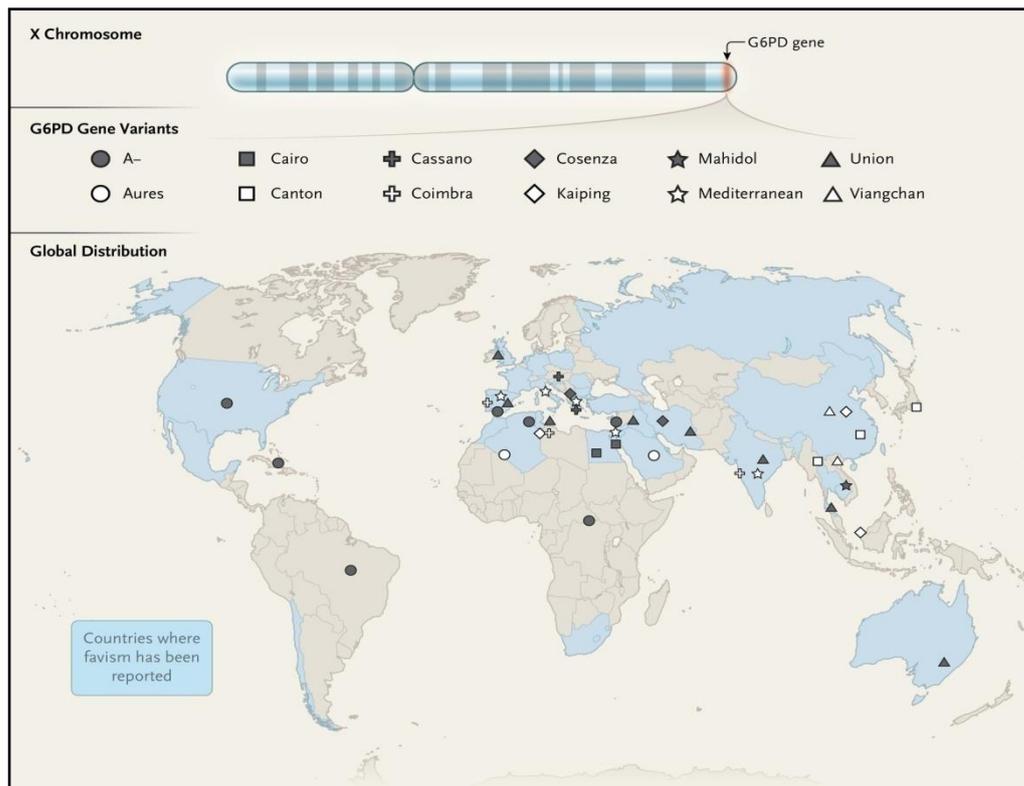


Figure 5 : Hétérogénéité génétique globale du déficit de la G6PD (Luzzatto & Arese, 2018).

Les pays où le favisme a été signalé sont indiqués en bleu clair. Les symboles indiquent les zones où les variants individuels de G6PD sont polymorphes dans la population et ont été montrés être associés au favisme. La carte est sans doute incomplète car elle n'est basée que sur des rapports publiés.

IV. 4. Mécanismes de transmission

Le locus de la G6PD est situé sur le chromosome Xq28. Ainsi, seuls les garçons hémizygotés (héritant du gène muté de leur mère porteuse hétérozygote ou rarement de leur mère homozygote atteinte) et les filles homozygotes (héritant du gène muté de leurs deux parents) expriment le déficit (Figures 6 et 7). Chez les filles hétérozygotes, l'expression est variable, souvent absente ou modérée, et dépendante de la léonisation du chromosome X. En effet, chez une femme, un seul des deux chromosomes X est actif, l'autre étant inactif sous la forme d'une masse chromatinienne et formant le corpuscule de Barr. Par conséquent, les globules rouges d'une femme hétérozygote forment une mosaïque : une partie est déficiente, l'autre non et le plus souvent l'activité résiduelle est aux environs de 50% de la normale. L'inactivation préférentielle de l'X vers l'allèle déficitaire ou l'allèle normal peut conduire chez l'hétérozygote à un déficit franc ou au contraire une activité G6PD apparemment normale (Mégarbane, 2008 ; Luzzatto & Arese, 2018).

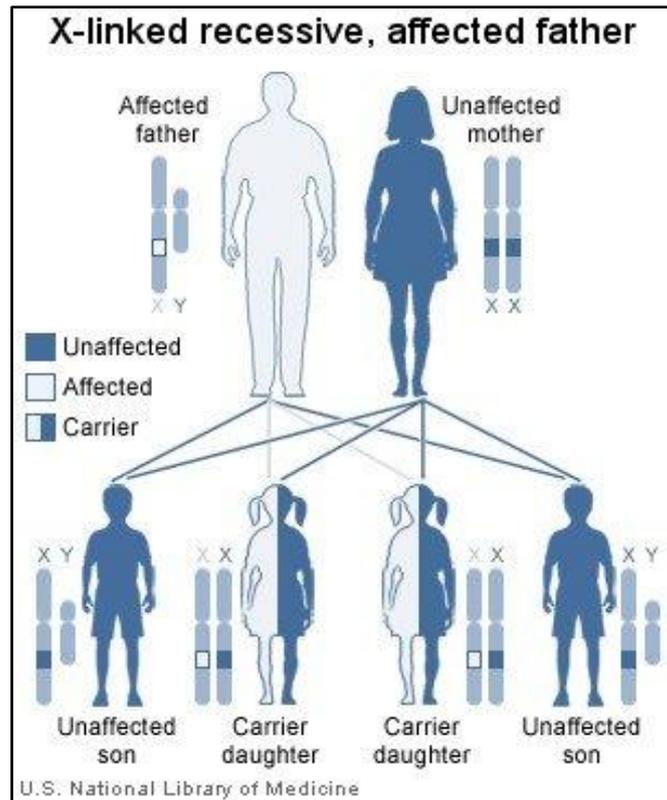


Figure 6 : Cas où le père a un déficit et la mère normale (W4).

Si le père a un déficit en G6PD érythrocytaire (son seul X est anormal) et que la mère est normale (ses 2 X sont normaux): tous leurs garçons seront normaux alors que leurs filles seront transmettrices. Cela veut dire que les filles d'un mâle déficitaire pourront avoir des enfants déficitaires

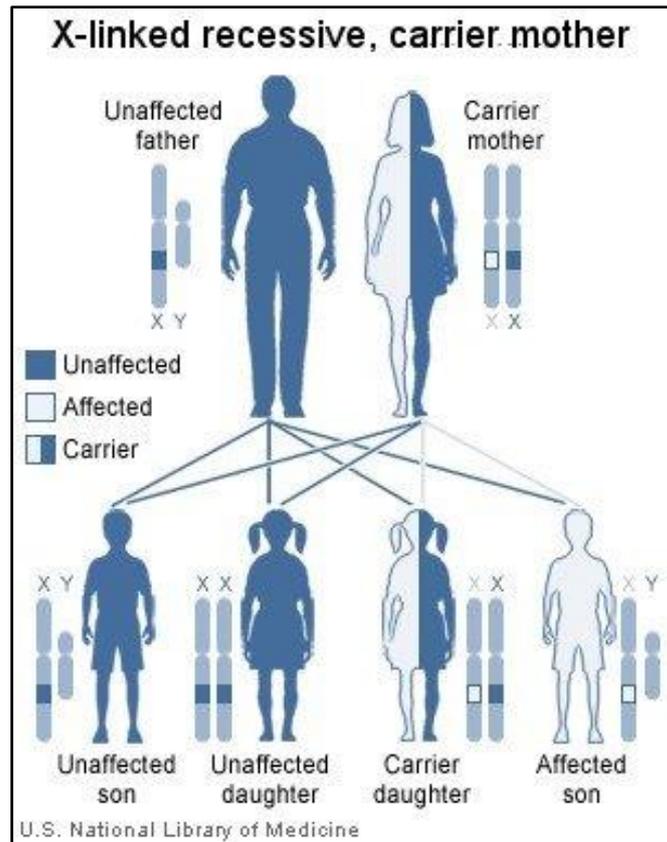


Figure 7 : Cas où le père est normal mais la mère est transmettrice (W4).

La mère est "transmettrice" du déficit en G6PD érythrocytaire (un X est anormal, l'autre X normal) et le père normal (son seul X est normal): il y a une chance sur deux (50%) que chacune de leurs filles soit également transmettrice, et une chance sur deux (50%) que leurs garçons naissent avec ce déficit.

V. Facteurs déclenchants

Plusieurs agents environnementaux sont susceptibles de provoquer des accidents hémolytiques, ces facteurs ont pour particularité commune d'avoir des propriétés d'oxydoréduction (Wajcman & Galacteros, 2004).

V.1. Les fèves

Plusieurs espèces végétales du genre *Vicia* sont concernées. Les plus petites (*Vicia faba var. minor*, *Vicia faba var. equina*) sont généralement consommées sous forme de graines sèches ou de farines.

Les plus grosses (*Vicia faba var. major*), communément appelées « fèves » sont consommées fraîches (cruës ou cuites) ou sous forme de légume sec (Bertho, 2008) (Figure 8).



Figure 8 : Les fèves sont consommées fraîches ou séchées.

Les fèves contiennent 25% de protéines de leur poids sec et 2% de deux β - glycosides : la vicine et la convicine (chevion *et al.*, 1982 ; Multari *et al.*, 2015) dont l'hydrolyse par des glucosidases présentes à la fois dans les fèves et dans le tractus gastro-intestinal (Arese & Deflora, 1990), conduit à la divicine (2,6-diamino-4,5-dihydroxypyrimidine) et à l'isouramil (6-amino-2,4,5-trihydroxypyrimidine). Ces composés ont une activité antifongique (Pavlik *et al.*, 2002) et pesticide (Desroshes *et al.*, 1995), ce qui aide probablement à prévenir les fèves de pourrir, mais ces composés présentent également des propriétés oxydantes voisines de celles de la quinine et sont capables de déclencher une attaque de favisme (Megarbane, 2008) 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 (Megarbane, 2008).

En ce qui concerne le pollen de fèves, aucun article scientifique n'a prouvé, à ce jour, son implication dans le déclenchement d'une crise chez le patient déficitaire en G6PD (Bertho, 2008). Bien sûr, une personne peut être allergique au pollen de la plante *fava*, mais une réaction allergique ne conduira pas à une anémie hémolytique aiguë (Luzzatto & Arese, 2018).

V.2. Les médicaments

Certains médicaments peuvent être responsables d'une hémolyse chez les sujets déficients en G6PD (Bertho, 2008).

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 et dépend de l'importance du déficit qui varie selon la forme génétique de la maladie (variant G6PD). De ce fait, certaines substances pourraient causer une hémolyse chez les sujets portant la variante méditerranéenne, mais ne la provoqueraient pas chez les sujets africains A-.

Les premières substances médicamenteuses incriminées dans la survenue d'hémolyses aiguës sont les antipaludéens, 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 (Megarbane, 2008).

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.

L'influence de ces produits est variable d'un sujet déficitaire à l'autre (variant G6PD, variation du métabolisme, du transport et de l'élimination du xénobiotique). La tolérance individuelle est imprévisible et les sujets déficitaires doivent donc impérativement suivre les recommandations des listes de médicaments et d'aliments dangereux (Bertho, 2008). En 2014 l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a publié une liste de médicaments ayant un risque potentiel ou avéré de provoquer une anémie hémolytique chez les sujets déficitaires en G6PD (annexe 1) (ANSM, 2014).

V.3. Infections

L'infection est probablement la cause la plus fréquente d'hémolyse chez le sujet déficient en G6PD. Beaucoup d'épisodes attribués à tort à des médicaments sont en fait dû à une infection (Mégarbane, 2008).

En cas d'infection, le patient déficitaire en G6PD subit un stress oxydatif pouvant déclencher une hémolyse aiguë. Le tableau peut s'aggraver d'autant plus facilement que l'agent infectieux est potentiellement hémolysant (paludisme, fièvre typhoïde, hépatite virale, infection à *Escherichia coli* ou à streptocoque).

Les infections respiratoires virales et les pneumonies bactériennes peuvent induire une hémolyse modérée. Alors que les hépatites virales et la fièvre typhoïde constituent les principales infections entraînant une hémolyse sévère. Dans ce contexte, il a été rapporté dans la littérature des cas d'association : déficit en G6PD-fièvre typhoïde (Tanphaichitr, 1982), et

déficit en G6PD-hépatite infectieuse (Choudhry *et al.*, 1992; Gotsman & Muszkat, 2001; Abid & Khan, 2002).

De plus, de telles infections nécessitent souvent la prescription d'antibiotiques et d'antipyrétiques pouvant aggraver le risque hémolytique (ANSM, 2014).

V.4. Autres facteurs

D'autres produits ont provoqué des crises hémolytiques aiguës chez certains patients déficitaires en G6PD:

- Le henné : Les teintures au henné utilisées en cosmétiques ou comme thérapeutiques traditionnelles sont une cause non exceptionnelle d'accidents hémolytiques. L'analyse chimique de ce produit a montré qu'il contient un ingrédient appelé « Lawsone » (2 hydroxy-1,4 naphtoquinone) qui a des propriétés oxydantes similaires à celle du naphtalène (Ilkhanipur & Hakimian, 2013 ; Raupp *et al.*, 2001).

- Le naphtalène : utilisé comme antimite (Tahura, 2016).

- L'aniline, colorant utilisé dans l'industrie agro-alimentaire : le risque alimentaire proprement dit a été considéré comme nul car les doses d'aniline contenues dans les aliments sont très faibles et aucun accident n'a été décrit (Mullick *et al.*, 2007).

- Les intoxications accidentelles à des produits toxiques : En plus de leur toxicité intrinsèque, ils pourront provoquer un stress oxydatif suffisant pour déclencher une crise hémolytique aiguë. Parmi les substances incriminées on cite l'eau de Javel, le sulfate de cuivre (produit phytosanitaire), le chlorate de soude (désherbant), le nitrobenzène (solvant), le DDT (Bertho, 2008).

- Certaines plantes médicinales : *Acalypha indica* et *Coptis chinensis* (Bertho, 2008 ; Ehelepola *et al.*, 2018).

VI. Aspect clinique

Les patients déficitaires sont le plus souvent asymptomatiques en dehors des crises.

Le diagnostic de déficit en G6PD est évoqué sur des symptômes cliniques. 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.

La crise hémolytique peut être accompagnée de douleurs abdominales, fièvre et pâleur, céphalées, fatigue et parfois une anorexie inexplicée, 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).

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 (Megarbane, 2008).

VI .1. Forme typique après ingestion de fèves

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

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 (Cappellini & Fiorelli, 2008).

VI .2. Les formes symptomatiques

VI .2.1. L'ictère néonatal

La bilirubine issue du catabolisme de l'hème, est liée à l'albumine dans la circulation et transportée vers le foie où elle sera conjuguée à l'acide glucuronique par réaction enzymatique produisant des mono et diglucuronides éliminés 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 (Cappellini & Fiorelli, 2008). À la naissance, les bébés atteints de déficit en G6PD présenteront plus facilement un ictère néonatal. Il apparaît entre le premier et le quatrième jour de vie, à l'instar de l'ictère physiologique du nouveau-né. La bilirubine produite en excès peut alors s'accumuler au-delà des valeurs normales pour l'âge post-natal. La bilirubine est potentiellement neurotoxique avec une affinité plus

particulière pour les noyaux gris centraux et les centres auditifs entraînant l'ictère nucléaire. Ce dernier est une complication redoutée, est rare chez ces enfants mais peut tout de même survenir et être à l'origine de dégâts neurologiques permanents s'il n'est pas dépisté et pris en charge à temps dans un service de néonatalogie. Cet ictère néonatal n'est pas présent chez tous les bébés atteints de déficit en G6PD. Il varie selon le sexe (les garçons sont plus souvent touchés), le variant génétique incriminé, le terme (plus fréquent chez les prématurés) ou la coexistence de maladies favorisant l'ictère : le risque est particulièrement grand en cas de maladie de Gilbert associée. Sa survenue dépend également de facteurs exogènes : l'exposition maternelle à des aliments ou médicaments oxydants, voire le contact du bébé avec des vêtements ayant été traités contre les mites par du naphthalène. Le mécanisme de cet ictère est encore mal compris. On l'attribue davantage à un défaut accru de conjugaison de la bilirubine libre et d'élimination hépatique plutôt qu'à un mécanisme hémolytique (Bertho, 2008 ; Watchko & Tibelli, 2013).

VI .2.2. L'hémolyse chronique

De rares formes avec hémolyse chronique débutent dans l'enfance et concernent les variantes de classe I. Quoiqu'entraînant habituellement une hémolyse intermittente, la variante méditerranéenne puisse parfois s'accompagner d'une anémie hémolytique chronique. Les patients ont parfois souffert d'un ictère néonatal. L'hémolyse s'exacerbe au décours d'épisodes fébriles, puisque l'arrêt temporaire de l'érythropoïèse, habituellement associée à une maladie fébrile, s'accompagne d'une chute brutale de la concentration en hémoglobine ; c'est souvent à l'occasion de l'une de ces crises que sera effectué le premier examen hématologique ; une accentuation de l'anémie s'observe également lors de l'exposition à des médicaments et aux fèves (PNDS, 2017 ; Megarbane, 2008).

Les complications habituelles des hémolyses chroniques (splénomégalie, ictère, lithiases biliaires, érythroblastopénie à parvovirus (érythrovirus) B19) sont rencontrées.

Après la première enfance, les symptômes de l'hémolyse sont minimes et inconstants, la pâleur est rare, l'ictère conjonctival n'est noté que de façon intermittente et la rate est rarement augmentée de volume (Mason *et al.*, 2007 ; Cappellini & Fiorelli, 2008).

VI .3. Formes étiologiques

VI .3. 1. Hémolyse d'origine médicamenteuse

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 prise de médicaments oxydants s'accompagne de signes d'hémolyse souvent plus tardifs et moins sévères que ceux induits par favisme (PNDS, 2017).

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.

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 (W2).

VI .3. 2. Hémolyse d'origine infectieuse :

L'anémie hémolytique, dans les cas induit par une infection, est souvent d'intensité plus modérée, s'accompagnant 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 (Megarbane, 2008).

Enfin, chez les sujets déficients en G6PD, des hémolyses ont été attribuées à la décompensation acidocétosique d'un diabète latent (Spolarics *et al.*, 2001).

VII. Physiopathologie

VII.1. Mécanisme

Tout au long de sa vie, le globule rouge est soumis à des agents oxydants (tels que l'O₂⁻ l'H₂O₂) menaçant l'intégrité de l'hémoglobine et de sa membrane.

La lutte contre ces oxydants se fait grâce au GSH. Les cellules normales régénèrent leur GSH réduit par l'action de la GSH réductase qui utilise de la NADPH (Figure 9).

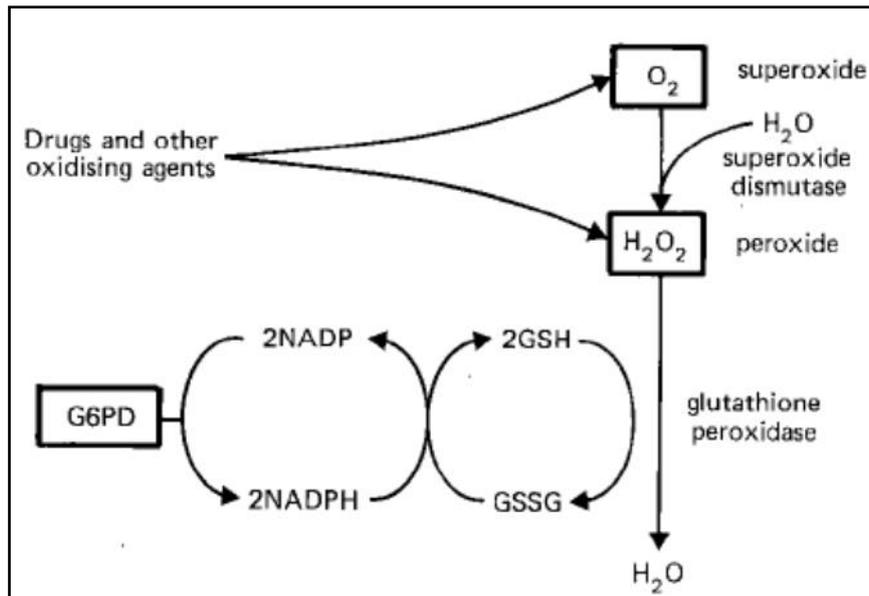


Figure 9: la G6PD protège la cellule contre le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) généré par le stress oxydatif (Beutler *et al.*, 1989).

La synthèse de la NADPH nécessaire à la régénération du GSH est assurée par La G6PD au sein de la voie des pentoses. La NADPH contribue également au maintien de l'hémoglobine sous une forme fonctionnelle (Fe²⁺) grâce à la méthémoglobine réductase.

Cependant, contrairement aux cellules des autres tissus qui possèdent de nombreuses voies de régénération de la NADPH, les globules rouges sont totalement dépendantes de la G6PD pour le faire. C'est pourquoi, le déficit en G6PD s'exprime essentiellement dans les globules rouges.

La GSH réductase fournit du GSH à la glutarédoxine, une thiol-transférase qui permet le maintien sous forme réduite des groupements thiols réactifs de l'hémoglobine, de la spectrine et d'autres protéines structurelles et enzymatiques essentielles au globule rouge.

La peroxyrédoxine érythrocytaire permet de réduire les peroxydes organiques et protège les lipides membranaires contre la peroxydation. Elle tire son pouvoir réducteur des réactions couplées entre la thiorédoxine réductase et la G6PD. L'adénosine triphosphate (ATP) produit par le cycle des pentoses permet le renouvellement des lipides membranaires, le maintien de l'équilibre électrolytique médié par la pompe Na⁺/K⁺ ATPase membranaire et la structure biconcave du globule rouge (Dalal & Kollmannsberger, 2005).

En temps normal, l'enzyme G6PD ne fonctionne qu'à 2% de sa capacité maximale. En cas de stress oxydatif important, la baisse du taux de NADPH désinhibe l'enzyme, qui fonctionne alors davantage et s'adapte ainsi pour contrer cette agression.

Chez le patient déficitaire en G6PD érythrocytaire, l'enzyme n'a qu'une durée de vie très limitée. Cette durée de vie dépend du variant génétique de la maladie. Avec les variantes les plus sévères, la demi-vie de la G6PD érythrocytaire peut être de quelques heures seulement, contre plus de 120 jours chez le sujet sain (une absence totale d'activité enzymatique n'a jamais été décrite, puisque cette enzyme est indispensable à la vie). En cas de stress oxydatif important, la cellule se doit de produire continuellement du NADPH.

Même si la demi-vie de l'enzyme est trop courte, toute cellule nucléée a la possibilité de compenser ce problème en synthétisant de nouvelles enzymes au fur et à mesure que les anciennes sont détruites. Toutefois, les globules rouges, eux, n'ont pas de noyau et sont incapables de re-synthétiser des enzymes. Ils sont produits avec un stock enzymatique censé couvrir les 120 jours de leur durée de vie moyenne. Mais chez un sujet déficitaire, tous les globules rouges dont l'âge dépasse la durée de vie de l'enzyme seront dépourvus de G6PD.

Dès lors, en cas de fort stress oxydatif, tous ces globules rouges qui n'ont plus de G6PD érythrocytaire ne pourront pas réduire l' H_2O_2 , qui s'accumule dans la cellule (Wajcman & Galacteros, 2004), et provoque l'oxydation des groupes sulfhydryl conduisant ainsi à la formation de sulfhémoglobine insoluble qui va se fixer à la membrane érythrocytaire et de polypeptides membranaires qui rigidifient la membrane. La précipitation du mélange de protéines oxydées du stroma et d'hémoglobine entraîne la formation de corps de Heinz (Dalal & Kollmannsberger, 2005) (Figure 10).

Les globules rouges ainsi rigidifiés traversent alors avec difficulté la pulpe splénique et y sont de ce fait fragilisés et rapidement détruits (Gurbuz *et al.*, 2004).



Figure 10: Lors d'une crise hémolytique aiguë, l'hémoglobine des globules rouges précipite en formant des corps de Heinz, visibles au microscope optique (Dalal & Kollmannsberger, 2005).

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 (Wackjman & Galacteros, 2004).

VII.2. Association avec d'autres maladies

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 (Mason *et al.*, 2007).

VII.2.1. Association déficit en G6PD-drepanocytose

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 ou une absence d'influence sur la sévérité de la maladie lors d'une telle association (Diop *et al.*, 2000).

VII.2.2. Association déficit en G6PD -Thalassémie

Une étude préliminaire portant sur ces deux anomalies a été effectuée chez la population du sud-est asiatique. De 1977 à 1994, 11.940 patients ont été examinés, 87% d'entre eux étaient des chinois et 12% d'autres asiatiques du sud-est, la fréquence de l' α -thalassémie était de 6,9%, et de la β thalassémie de 4,4%. 242 hommes et 256 femmes ont été examinés par dosage enzymatique de la G6PD. Les résultats ont montré la présence du déficit chez 20 hommes (soit 8%) et 23 femmes (soit 9%) de 25 familles.

Le déficit en G6PD a coexisté avec la thalassémie chez 8 familles (Elaine *et al.*, 1994). Cependant il a été rapporté dans une autre étude thaïlandaise, chez des patients présentant une co-hérédité du déficit en G6PD et de la thalassémie que sans une condition de stress oxydatif élevé, le déficit en G-6-PD n'aggraverait pas l'anémie des patients thalassémiques (Pornprasert & Phanthong, 2013).

VII.2.3. Association déficit en G6PD – *Xeroderma Pigmentosum*

Cette association a été décrite chez un enfant de 2 ans né en Arabie Saoudite, de parents consanguins. L'enfant présentait des éphélides (taches de rousseur) au niveau du visage ainsi qu'une xérose cutanée (manifestations précoces d'un *Xeroderma pigmentosum*).

Les études génétiques ont montré que ses fibroblastes ont une capacité de réparation d'ADN de 14% seulement après exposition aux irradiations UV.

Le dosage enzymatique de la G6PD a montré une activité très basse par rapport à la normale ; selon les auteurs, cette association serait susceptible de majorer la sensibilité cellulaire aux irradiations X (Harper *et al.*, 1982).

VII.2.4. Association déficit en G6PD – paludisme

Il a été rapporté que le déficit en G6PD assure une relative protection contre le paludisme. En effet, chez les sujets présentant un déficit en G6PD, la défaillance des mécanismes de défense érythrocytaires contre les oxydants est un handicap pour le développement du parasite, particulièrement sensible aux agents oxydants (Wajckman & Galacteros, 2004 ; Burgoine *et al.*, 2010).

Il existe d'autres associations comme l'association de carence en G6PD et du syndrome de Gilbert augmenterait la susceptibilité aux ictères néonataux et hyperbilirubinémies, chez les sujets atteints (Mason *et al.*, 2007).

De plus, une étude de cohorte menée en Sardaigne a montré une baisse de la mortalité par maladie cardiovasculaire chez les personnes déficientes en G6PD (Cocco *et al.*, 1998). L'hypothèse pouvant expliquer ce phénomène serait que le déficit en G6PD pourrait fournir une certaine protection contre la réponse vasculaire hypertrophique en diminuant l'action de la NADPH oxydase (Megarbane, 2008).

VIII. Diagnostic biologique

VIII .1. Hémogramme et bilan d'hémolyse

Lors d'un épisode d'hémolyse aigue, l'hémogramme retrouve une anémie parfois très sévère avec une réticulocytose élevée. Le diagnostic peut être évoqué sur la présence de corps de Heinz dans les globules rouges, recherchés sur le frottis par la coloration au bleu de crésyl ou au violet de méthyl ou sur des anomalies cytologiques évocatrices de déficit en G6PD (hématies mordues ou pincées, hématies fantômes). Les marqueurs d'hémolyse sont perturbés: LDH et bilirubine libre élevées et haptoglobine effondrée. En dehors des épisodes

d'hémolyse, l'hémogramme est normal excepté chez les rares patients atteints d'un déficit de classe 1 où il montre une anémie chronique régénérative. A l'état basal, chez les déficients de classe 2 ou 3, les marqueurs habituels d'hémolyse sont normaux (PNDS, 2017).

VIII .2. Le Fluorescent Spot Test

C'est actuellement le test le plus utilisé pour sa simplicité et sa bonne sensibilité pour les screening d'un grand nombre d'échantillon. Il est basé sur le fait que le NADPH est fluorescent contrairement au NADP. Ce test est aisé chez le nourrisson, à partir d'une microponction de sang au talon, ou sur le cordon à la naissance. Il consiste à faire incuber un hémolysât en présence de glucose-6-phosphate (G6P) et de NADP, puis à en déposer une goutte sur un papier filtre et à l'examiner à la lumière ultra-violette (UV). La production de NADPH est attestée par l'apparition d'une tâche fluorescente. Il s'agit donc d'un test visuel permettant une distinction fiable entre les sujets fortement déficitaires ne présentant pas de fluorescence en lumière UV, et les sujets normaux présentant une fluorescence (Jolly, 2000 ; Mura *et al.*, 2009).

VIII .3. Dosage spectrophotométrique de l'activité enzymatique G6PD

Le dosage spectrophotométrique de l'activité enzymatique est le test de référence permettant la mise en évidence du déficit en G6PD. Le procédé biochimique est identique au fluorescent spot test. Mais cette fois, on mesure par spectrophotomètre l'augmentation de l'absorption en ultra-violet à 340 nm correspondant à l'apparition du NADPH formé lors de l'incubation de l'hémolysât en présence de G6P et de NADP. Il est effectué sur un prélèvement de sang dans un tube contenant de l'EDTA (Ducrocq, 2004 ; Kaddarai *et al.*, 2004).

VIII .4. Test de stabilité du Glutathion réduit

Peu utilisé actuellement, il met en évidence de façon indirecte un déficit en G6PD. Le test se pratique en faisant incuber le sang avec de l'acétyl phényl hydrazine. Dans le sang du sujet normal, le taux du glutathion réduit s'abaisse peu, alors que l'on observe une chute importante dans le sang des sujets présentant le déficit enzymatique. Ce test mesure le taux de formation du glutathion réduit dans le globule rouge. L'activité des GR est exprimée en Unité Internationales (micromoles de glutathion réduit produit par minute) par gramme d'hémoglobine (Jolly, 2000).

VIII .5. Test de biologie moléculaire par l'étude de l'ADN

Il décèle la ou les mutations génétiques sur l'ADN et permet ainsi de déterminer le variant en cause. C'est un test coûteux, pratiqué seulement par certains laboratoires spécialisés.

Son intérêt est surtout de diagnostiquer le déficit en G6PD chez une femme susceptible d'être porteuse hétérozygote mais dont le dosage spectrophotométrique de l'activité enzymatique de la G6PD n'étant pas suffisamment informatif chez elle. Il est également recommandé pour identifier la mutation en cause (génotypage) dans tous les rares cas d'anémie hémolytique chronique (déficits de classe 1) où il confirme le diagnostic. Il peut être proposée à visée diagnostique dans les autres cas de déficit (accident d'hémolyse aigu correspondant aux classes 2 et 3) quand le dosage ne permet pas le diagnostic chez un patient déficitaire ayant 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 (PNDS, 2017).

IX. Traitement :

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 certaines substances peut être évité.

IX.1. Traitement préventif

La prévention passe obligatoirement par le dépistage de l'anomalie génétique. Ce test devrait être pratiqué chez tous les nouveau-nés dans les populations à risque (noires, méditerranéennes, asiatiques). Si les déficients sont dépistés, leurs parents et eux-mêmes apprendront à connaître les produits à ne jamais prendre (Handin *et al.*, 1995 ; Jolly, 2000 ; Voul, 2003-2004 ; PNDS, 2017).

Ils préviendront leur entourage, leur médecin traitant et porteront sur eux un document permettant d'informer le personnel soignant de leur état en cas d'accident. Ce document pourra également contenir une liste des médicaments dangereux dont la prescription est à éviter systématiquement. Pour les mères transmettrices, elles sauront qu'elles ne peuvent avoir elles-mêmes d'incidents, mais qu'elles doivent faire doser à la naissance, l'activité enzymatique de leurs enfants, afin de rechercher un déficit chez les garçons (Jolly, 2000).

IX.2. Traitement symptomatique

Quand l'hémolyse survient après prise de drogues ou au cours d'une infection, la transfusion n'est habituellement pas nécessaire. Dans les cas où l'hémolyse est très importante et brutale, comme on peut le voir dans le favisme, les transfusions sont alors indispensables.

L'ictère néonatal modéré est traité par photothérapie. L'exsanguino-transfusion peut être parfois nécessaire dans certaines formes sévères et, dans certaines régions où le déficit en G6PD est endémique, de grandes précautions doivent être prises dans la sélection des donneurs afin de ne pas injecter du sang de déficients aux nouveau-nés (Breton-Gorius *et al.*, 1992 ; Mégarbane, 2008).

IX.3. Traitement adjuvant

L'administration de l'acide folique ne doit pas être systématique même si le risque de carence est plus important chez les sujets déficitaires que dans la population générale. Un apport de 5 à 10 mg/j est réservé aux formes chroniques et durant la période post-hémolytique pendant 2 à 3 semaines. On suggère aussi l'administration de vitamine E pour ses effets anti-oxydants, pouvant protéger contre les hémolyses chroniques occasionnées par le déficit en G6PD (Beutler, 1994). La supplémentation médicamenteuse en fer est à éviter tant que la carence n'a pas été démontrée (ANSM, 2014).

Patients et méthodes

Notre étude est rétrospective s'étalant sur une période allant du 1er Mars jusqu'au 15 Juin 2018.

I. Population étudiée

Notre étude a porté sur 54 cas ayant ou suspectés pour avoir un déficit en G6PD et admis pour anémie hémolytique au sein des services de pédiatrie du : CHU Ben Badis Constantine, de l'établissement Hospitalier Didouche Mourad, de la clinique du Mansourah, et de l'Hôpital El Bir. Le résultat du dosage de l'activité de la G6PD de certains malades a été réalisé au laboratoire d'analyses médicales Ibn Sina.

II. Critères d'inclusion

Notre étude s'est intéressée à tous les patients qui ont présenté un tableau clinique d'anémie hémolytique aigue, survenant dans le décours de l'ingestion de substances oxydantes, dont les fèves ou à la suite d'une infection.

III. Paramètres étudiés

Un questionnaire établi par nous même (Annexe 2) a été remplie suite au contact direct avec les patients ou parents des patients ou suite au recueil des données à partir des dossiers médicaux des malades ou des registres des services cités ci-dessus.

Ce questionnaire permet de relever les différentes caractéristiques : génétiques, épidémiologiques, biologiques et cliniques.

- **Enquête génétique** : basée sur la présence des ATCD familiaux en tenant compte de la consanguinité conduisant à l'établissement des arbres généalogiques.
- **Enquête épidémiologique** : basée sur l'âge du patient, son sexe, son origine, les facteurs déclenchants et la répartition des patients selon les mois.
- **Enquête clinique** : basée sur l'anamnèse précisant le motif d'hospitalisation, le délai d'hospitalisation, les ATCD personnels et les différents symptômes fonctionnels (pâleur - ictère - coloration des urines).

Enquête biologique : basée sur des éléments d'orientation : Hémogramme et test de coombs direct et sur des éléments de certitude : Dosage enzymatique de la G6PD érythrocytaire.

IV. Méthodes employées

Hémogramme : pratiqué en routine dans tous les laboratoires d'analyses précisant :

- Le taux d'hémoglobine (Hb).
- Le volume globulaire moyen (VGM) ou volume moyen corpusculaire (VMC) représentant le volume moyen des globules rouges.
- La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) représentant la quantité moyenne d'hémoglobine contenue dans une hématie. La valeur normale est comprise entre 27 et 32 picogrammes (pg) par hématie. Une augmentation de la TCMH peut éventuellement se voir au cours des anémies macrocytaires, car les hématies sont plus grosses que la normale et tendent donc à avoir une TCMH plus élevée. A l'inverse, la TCMH peut être diminuée dans de nombreux types d'anémie (carence en fer, etc) dont les anémies microcytaires.
- La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) indiquant la concentration moyenne d'hémoglobine dans un certain volume de globules rouges. Les valeurs normales sont comprises entre 32 et 36 g/100 mL. Une CCMH diminuée (hypochromie) est observée quand l'hémoglobine est anormalement diluée dans les hématies, comme lors de carences en fer ou dans les thalassémies. Il n'existe pas de cas pathologiques où la CCMH est supérieure aux valeurs normales, qui correspondent à une solution saturée en hémoglobine (si la CCMH est > 36 ou 37g/100 mL).

Test de Coombs direct

Le test de Coombs consiste à rechercher la présence des auto-anticorps. Différents anticorps sont mis en présence du sang du patient et entraînent une agglutination des globules rouges en cas de présence d'auto-anticorps.

Deux cas peuvent être observés :

- Des auto-anticorps sont présents, les globules rouges s'agglutinent (réaction facilement observable) : le test est positif.
- En conditions normales, les auto-anticorps sont absents, les globules rouges ne s'agglutinent pas : le test est négatif.

Dosage enzymatique de la G6PD érythrocytaire

Seule la découverte d'un déficit lors de la mesure de l'activité G6PD érythrocytaire constitue une preuve formelle. Ce dosage est réalisé à distance d'une transfusion sanguine.

- **Principe :** la G6PD est une enzyme contenue dans les érythrocytes catalysant la première réaction de la voie des pentoses phosphates qui transforme le G6P en 6 phosphogluconolactone et réduit le NADP^+ en NADPH/H^+ selon la réaction :



Il est à noter qu'au niveau de la wilaya de Constantine seul le laboratoire Ibn Sina réalise le dosage de cette enzyme.

- **Prélèvement sanguin :** les échantillons de sang sont prélevés sur anticoagulant EDTA ou héparine. Un volume de 5ml est suffisant pour réaliser l'hémogramme et le dosage de l'activité G6PD érythrocytaire.
- **Réactifs :** le dosage de la G6PD nécessite les réactifs suivants :

Tampon coenzyme

Tampon tris pH 8,0	100 mmol/L
MgCl_2	10 mmol/L
EDTA	0,5mmol/L
NADP^+	310 mmol/L
Azide de sodium	3%

Substrat

G6P (Glucose 6 phosphate)	0,6 mmol/L
---------------------------	------------

Solution hémolysante

Digitonine	0,2 g/L
------------	---------

- **Préparation de spécimen :** il est à noter que selon le protocole adapté au laboratoire d'analyse Ibn Sina, qu'avant de procéder au dosage de l'enzyme il faut tout d'abord avoir les résultats de l'hémogramme plus précisément le taux d'hémoglobine puisque l'activité de la G6PD est mesurée en UI/g d'Hb.

Pour le dosage de l'activité de la G6PD, on utilise un hémolysat de sang total préparé comme suit : on lave 3 fois 0,2 ml de sang homogénéisé avec 2 ml de NaCl à 9 g/L. On centrifuge à 8000 tr/min pendant 5 min entre chaque lavage en éliminant le surnageant à chaque fois tout en évitant d'éliminer le culot qui est dans ce cas les érythrocytes.

Après le dernier lavage, on remet les érythrocytes en suspension dans 0,9 ml de solution hémolysante, l'ensemble est placé 15 min à 2-8 °C, puis on centrifuge à nouveau à la même vitesse. Le surnageant obtenu (le spécimen ou l'hémolysat) est utilisé dans l'heure qui suit.

- **Mode opératoire :**

Le dosage de l'activité de la G6PD s'effectue à l'aide d'un spectrophotomètre réglé à une longueur d'onde de 340 nm qui nous permet de mesurer la concentration en NADPH/H⁺ qui est proportionnelle à l'activité de la G6PD.

Dans une cuve thermostatée à 37°C, 3 ml du tampon coenzyme sont ajouté à 50 µL de l'hémolysat (spécimen) et 100 µL de substrat.

L'absorbance initiale du mélange est lu après 30 sec à 340 nm puis toutes les minutes.

On obtient à la fin 4 lectures :

L₀ : lecture initiale après 30 sec.

L₁ : lecture réalisée après la première minute.

L₂ : lecture réalisée après la deuxième minute.

L₃ : lecture réalisée après la troisième minute.

- **Calcul et intervalle de références :**

Pour calculer l'activité de la G6PD érythrocytaire on doit d'abord calculer la moyenne des variations d'absorbances par la formule suivante :

$$(L_0 + L_1 + L_2 + L_3) / 4 = \Delta \text{ abs/ min}$$

Il est à préciser, qu'il existe plusieurs formules pour le calcul de l'activité de la G6PD érythrocytaire mais représentée en différentes unités : UI /gd'Hb, UI / litre de sang, UI/ ml d'érythrocytes etc ... Celle utilisée au laboratoire de Ibn Sina donne l'activité de la G6PD érythrocytaire en UI /g d'Hb.

$$\text{UI / g d'Hb} = (\Delta \text{ abs/ min} \times 5000) / \text{Hb exprimé en g/dl}$$

Exemple :

Si $\Delta \text{ abs/ min} = 0,03$ et $\text{Hb} = 14,5 \text{ g/dl}$

$$\text{UI / g d'Hb} = (0,03 \times 5000) / 14,5 \text{ g/dl} = 10,3$$

Dans le cas normal, c'est-à-dire un sujet non déficitaire, l'activité de la G6PD exprimée en UI / g d'Hb est comprise entre **10 et 14**.

Au dessous de 10 le sujet est considéré comme présentant une déficience en G6PD.

V. Etude statistique

Les analyses statistiques ont été obtenues à l'aide de logiciel informatique (Excel). Les statistiques descriptives utilisées sont la moyenne et le pourcentage.

VI. Autres méthodes employées

Nous signalons que l'étude moléculaire n'a pas été réalisée du fait d'une part que la majorité des patients sont vus dans un état d'hémolyse aigue qui nécessite une transfusion sanguine d'urgence, un délai de 3 mois est donc requis pour réaliser les prélèvements sanguins et d'autre part à cause du manque de réactifs. Cependant, nous avons pu réaliser un stage pratique au sein du Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire se rapportant sur deux techniques à savoir l'extraction de l'ADN et la cytogénétique.

Extraction de L'ADN (Technique au NaCl)

- **Principe :**

L'ADN génomique est extrait à partir des leucocytes en utilisant la méthode d'extraction au NaCl. Les leucocytes sont séparés du sang total par lyse hypotonique et traités ensuite par un détergent (SDS) et une protéinase K. L'ADN nucléaire est libéré dans le milieu et les protéines qui les sont associés sont digérées et éliminées par précipitation au NaCl. La pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol.

L'ADN est solubilisé en phase aqueuse (Miller *et al.*, 1988).



Figure 11: Prélèvement sanguin sur tube EDTA.

- **Préparation des leucocytes :**

- 1-Dans un tube Falcon de 50 ml, mettre le sang et compléter à 25ml avec du TE 20 :5. et laisser 10 min dans la glace.
- 2-Centrifuger 10 min à 3900g. (3800 tpm)
- 3-Aspirer le surnageant avec la trompe à vide.
- 4- Ajouter quelques ml de TE 20 :5 au culot et le remettre en suspension une pipette stérile.
- 5-Compléter à 25ml avec du TE 20 :5 et laisser 10 min dans la glace.
- 6- Centrifuger dans les mêmes conditions que la première fois.
- 7- Aspirer le surnageant avec la trompe à vide : Obtention d'un culot des leucocytes (si on veut s'arrêter à ce niveau les mettre dans un tube nunc de 1,5ml avec du TE 10 :1 et les conserver à -20° dans le frigo).

- **Extraction de L'ADN :**

- 1-Transvaser le culot de leucocytes dans un tube flacon de 15 ml
- 2- Ajouter 3 ml de tampon de lyse (NaCl 400 Mm, EDTA 2 mM, Tris 10 mM, PH 8,2) en dilacérant le culot avec une pipette stérile
- 3- Ajouter 200 µl de SDS à 10%
- 4- Ajouter 100 µl de protéinase K à 10 mg/ ml
- 5- Agiter le tube sur une roue à 37°C une nuit
- 6-Le lendemain, refroidir dans la glace
- 7- Ajouter 1 ml de NaCl 4 M et agiter vigoureusement à la main
- 8- Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines)
- 9- Centrifuger 15 min à 2500tpm
- 10- Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 15 ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu préalablement refroidi (environ 8 ml) et agiter en retournant le tube plusieurs fois : la pelote d'ADN se forme (Figure 12).
- 11- Laisser éventuellement 30 min à - 20°C si la pelote ne se forme pas
- 12-Récupérer la pelote dans un tube nunc.

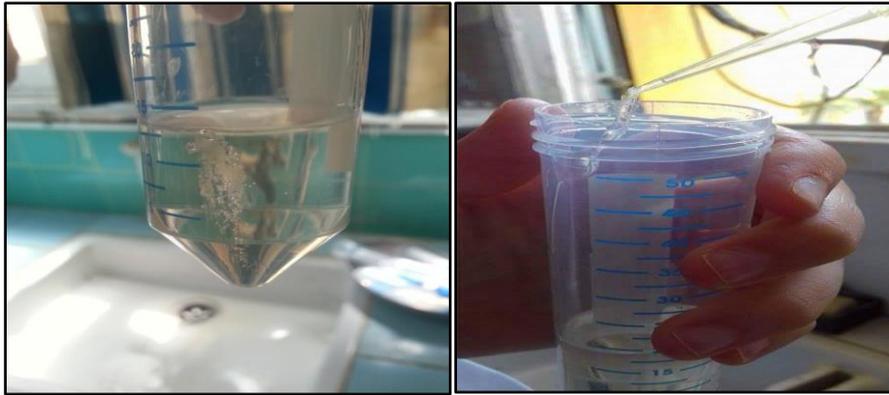


Figure 12: Formation de la pelote d'ADN.

- **Solubilisation :**

- 1- Ajouter entre 300 et 1000 μl d'eau distillée selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée
- 2- Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à la dissolution complète (1 à 2 jours).

Etude cytogénétique

- **Prélèvement**

Le prélèvement consiste en une prise de sang veineux dans un tube contenant un anticoagulant (l'héparine de lithium). La quantité de sang minimale nécessaire est de 2,5 ml (prélèvement stérile).

Le sang peut être conservé à 4 °C jusqu'à la certitude d'avoir obtenu une culture permettant la réalisation du caryotype (une durée maximale de 4jours).

- **Mise en culture :**

Le sang est mis en culture dans des flacons de type Falcon avec le milieu de culture RPMI (Sigma).

Mettre dans chaque tube :

- 6,5 ml du milieu de culture RPMI,
- 1,5 ml de sérum de veau fœtal,
- 100 μl de PHA (phytohémaglutinine),
- 50 μl de l'héparine,
- 2 gouttes de pénicilline (antibiotique),

-10 gouttes de sang.

Mélanger bien et mettre les tubes en position horizontale dans l'étuve à 37° pendant 72h.

La PHA est un agent mitogène qui stimule les lymphocytes T et les transforme en lymphoblastes qui vont reprendre leur division cellulaire. Le but est d'obtenir un nombre suffisant de mitose après traitement des cultures.

- **Blocage des mitoses**

Après 72 h, on réalise un blocage des mitoses en métaphase par ajout de 150 µl de colchicine, puis on homogénéise les tubes en les retournant délicatement plusieurs fois.

On remet les tubes à l'étuve à 37 °C pendant 1h:30 en position horizontale pour que la colchicine puisse agir.

- **Choc hypotonique**

-Après l'écoulement d'une heure et demi, on centrifuge les tubes pendant 5 mn à 1500 tours /minute.

-On jette le surnageant et on garde le culot.

-Ajouter 5ml de solution d'éclatement KCl (permet l'éclatement des membranes cellulaires et la dispersion des chromosomes).

- on mélange par agitations tout d'abord doucement jusqu'à dissolution totale du culot, puis vigoureusement (vortex) (Figure 13).

- Enfin on complète avec du KCl jusqu'à 6,5 ml.

- On remet les tubes à l'étuve à 37°C pendant 20 mn en position horizontale.



Figure 13: Eclatement des cellules à l'aide d'un vortex.

- **Préfixation**

-On prépare la solution de fixation carnoy en mélangeant 1V d'acide acétique avec 3V de méthanol,

-On ajoute 1 ml de la solution de fixation dans chaque tube. Ce n'est qu'un simple lavage qui permet d'éliminer le reste du KCl,

-On mélange puis on centrifuge à 1500 tours/ minute pendant 5 mn,

-On jette le surnageant.

- **Fixation**

-Ajouter 1 ml de la solution de fixation puis on mélange tout d'abord doucement jusqu'à dissolution totale du culot et on complète ensuite en qsp jusqu'à 6,5ml,

-Laisser les tubes pendant 20 mn à température ambiante,

-Centrifuger à 1500 tours / mn pendant 5mn, verser le surnageant (Figure 14),

-Refaire toute les étapes de la fixation.



Figure 14 : Aspiration de surnageant après centrifugation à 1500 tours / mn pendant 5mn.

- **Étalement des préparations chromosomiques sur lame**

L'étalement a pour but d'obtenir des métaphases avec des chromosomes bien séparés :

-Mettre les lames à l'intérieur du bain marie préchauffé à 60 °C pendant 30 s,

-A l'aide d'une pipette pasteur, mélanger bien le surnageant avec le culot et mettre 2 gouttes de l'échantillon sur chaque lame,

-Les lames sont séchées à l'air libre.

- **Technique de coloration des chromosomes métaphasiques :**

- On colore par le Giemsa dilué au 1/20,
- Verser le colorant sur les lames jusqu'à couvrir toute la surface,
- Laisser agir le colorant pendant 7 à 8 mn,
- Rincer les lames à l'eau du robinet.

- **Observation microscopique**

Les étalements métaphasiques ont été analysés au microscope optique connecté à un ordinateur équipé d'un logiciel d'analyse chromosomique (Figure 15).

- 25-50 métaphase par lame sont photographiées et analysées. (4 lames pour chaque patient).



Figure 15 : Microscope optique couplé à une caméra numérique de haute résolution de capture ainsi qu'un logiciel d'analyse.

Résultats et discussion

I. Données épidémiologiques

I.1. Age

Dans notre série, l'intervalle d'âge des patients s'étale entre 3 mois et 82 ans. 37 % de nos patients sont âgés entre 3 mois et 2 ans, 48 % ont un âge situé entre 3 à 5 ans, 11% entre 6 ans à 10 ans alors que 3,7 % constitué de 2 patients âgés respectivement de 37 et 82 ans (Tableau 4, Figure 16).

Tableau 1 : Répartition des cas en fonction de l'âge.

Age	Nombre de cas	Pourcentage (%)
3 mois – 2 ans	20	37,1%
3 ans – 5 ans	26	48,1%
6 ans – 10 ans	6	11,1%
Plus de 10 ans	2	3,7%

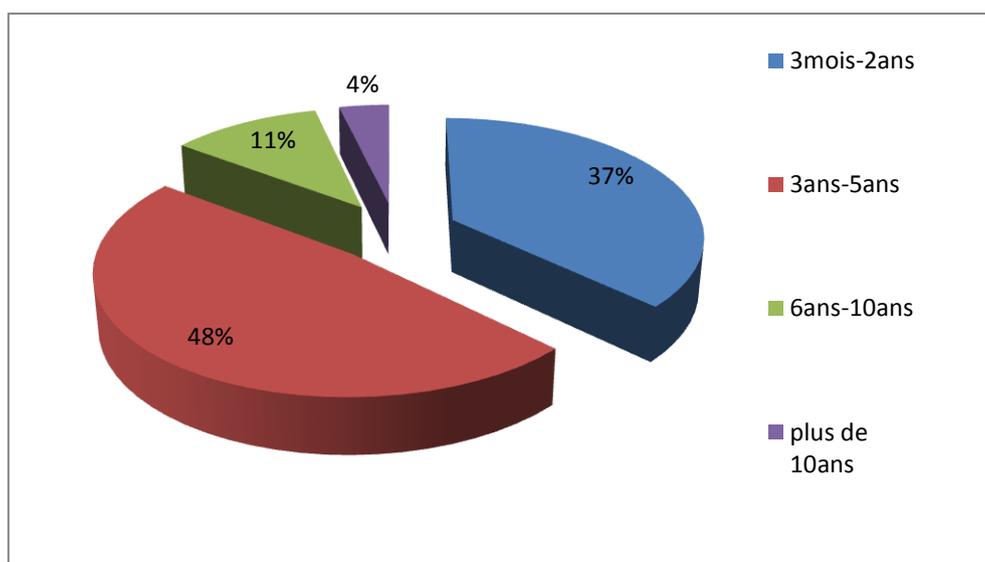


Figure 16: Répartition des cas de déficit en G6PD selon l'âge.

Ainsi, au vu de la répartition de notre population **96,3 %** dont des enfants de moins de 10 ans, tous hospitalisés pour une anémie hémolytique. Ceci peut être expliqué par le fait que la maladie n'était pas encore diagnostiquée et à la suite de l'interrogatoire, il s'est avéré que le facteur déclenchant était l'ingestion des fèves. En effet notre période de stage coïncidait avec le printemps et la récolte des fèves.

Pour les bébés dont l'âge est compris entre 3 mois et 2 ans deux possibilités pour leur hospitalisation : soit suite à la consommation de fèves par une mère atteinte ou porteuse est susceptible d'induire une hémolyse chez le nouveau-né où son nourrisson atteint du déficit et allaité au sein, soit suite à la prise de médicaments tel que les antibiotiques prescrits lors des

angines, des otites et des pneumopathies chez les nourrissons. En effet, l'infection est probablement une cause très fréquente d'hémolyse chez le sujet déficient en G6PD. Beaucoup d'épisodes attribués à tort à des médicaments sont en fait dû à une infection (Megarbane, 2008).

Nos résultats concernant une fréquence d'atteinte plus élevée chez les nourrissons et les enfants de bas âge sont compatibles avec ceux décrits dans la littérature (Garrigues *et al.*, 2014 ; Luzzatto & Arese , 2018).

Dans le cas des deux personnes âgées et dont la crise hémolytique a été observée hors de la saison des fèves, leur état clinique serait dû soit à la prise de médicaments ou à une alimentation non adaptée (orange, citron...). En effet, la vitamine C (acide ascorbique) naturel ou pris en tant que complément alimentaire est bien connue comme agent antioxydant capable de donner un électron pour réduire les radicaux oxydants et peut être dans ce cas protecteur chez les déficients en G6PD à des niveaux légèrement supraphysiologiques (Winterbourn, 1979). Bien que des doses élevées de vitamine C causent peu de séquelles chez des patients en bonne santé (Mühlhöfer *et al.*, 2004), il a été rapporté que de fortes doses de vitamine C provoquerait une hémolyse chez des patients déficients en G6PD (Huang *et al.*, 2014 ; Quinn *et al.*, 2017). On pense que l'acide ascorbique à forte dose favorise la production de peroxyde d'hydrogène en tant que sous-produit de son cycle entre sa forme oxydée et réduite (Levine *et al.*, 2011). Le peroxyde d'hydrogène est un oxydant puissant, et l'augmentation de sa production entraîne des dommages au niveau des globules rouges déficients en G6PD et finalement une hémolyse chez ces patients. L'enzyme glutathion peroxydase a besoin de glutathion réduit pour aider à éliminer le peroxyde d'hydrogène. Comme mentionné, préalablement suite au déficit G6PD, le taux du NADPH est faible entraînant de ce fait la diminution du stock global du glutathion réduit rendant essentiellement inefficace la glutathion peroxydase (Beutler, 1994).

I.2. Sexe

Parmi les 54 patients de notre série : 47 patients sont de sexe masculin, ce qui représente **87,1%** des cas, alors que seulement 7 patients sont de sexe féminin représentant 12,9 % (Figure 17).

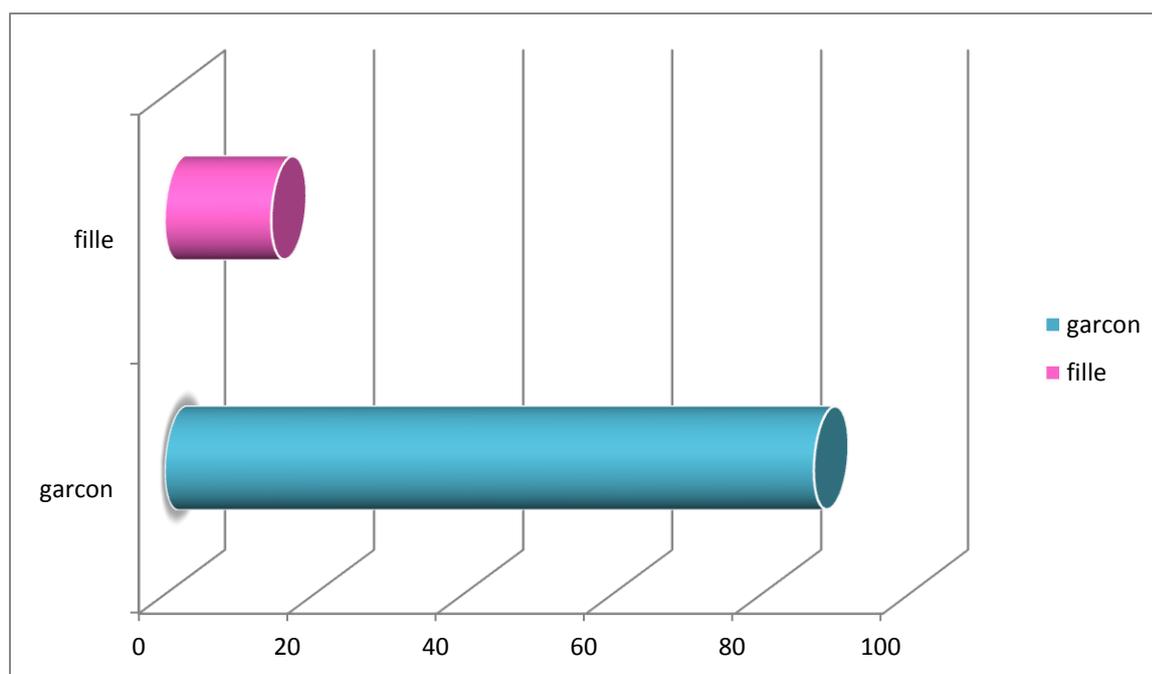


Figure 17 : Répartition des cas de déficit en G6PD selon le sexe.

Le calcul du sexe ratio (7 :1) montre une large prédominance masculine. En effet, la transmission du gène étant lié au sexe, la mère qu'elle soit homozygote ou hétérozygote transmet son X porteur à ses fils. Les filles pour être atteintes doivent recevoir les X porteurs de la mère et du père. Nos résultats sont conformes avec ceux rapportés dans la littérature (Beutler, 1994 ; Luzzatto & Meha, 1989 ; Mason *et al.*, 2007 ; Luzzatto & Arese, 2018).

I.3. Origine

Il est à noter que tous les patients répertoriés habitent la ville de Constantine. Par rapport à des travaux antérieurs réalisés en Algérie où tous les patients de toutes les villes ont été concentrés aux CHU d'Alger (Benabadji *et al.*, 1978), à l'heure actuelle toutes les wilayas sont dotées d'au moins un hôpital qui prend en charge ses malades.

Nous avons remarqué que presque 26 % de nos patients ont été recrutés au niveau de l'Hôpital de Didouche Mourad. En effet, la commune de Didouche Mourad est bien connue pour sa récolte de fèves. Ces patients habitants près des champs où sont cultivées les fèves laissant supposer que le contact direct avec ces légumineuses ou l'inhalation de leurs pollens provoqueraient également des hémolyses. Toutefois, aucun article scientifique n'a prouvé, à ce jour, l'implication du pollen de fèves, dans le déclenchement d'une crise hémolytique chez des patients déficitaires en G6PD (Bertho, 2008 ; Luzzatto & Arese, 2018).

I.4. Facteurs déclenchants

Dans notre étude le facteur déclenchant a été précisé dans 49 cas, soit **90,7%** (l'ingestion des fèves). Dans 5 cas, soit 9,3%, aucun facteur déclenchant n'a été rapporté.

En effet, deux molécules retrouvées dans les fèves sont reconnues comme molécules à risque chez les personnes déficitaires en G6PD : la divicine et l'isouramil issues respectivement de l'hydrolyse par des glucosidases de la vicine et de la convicine. Ces molécules à risque, une fois transférées à travers l'épithélium intestinal dans le sang, produisent des espèces oxygénées réactif telles que l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène, qui oxydent rapidement le NADPH et le glutathion (Winterbourn *et al.*, 1986).

Il a été également rapporté que l'anémie hémolytique aigue chez les déficitaires en G6PD est dose-dépendante et dépend de plusieurs facteurs : premièrement, de la variété des fèves qui diffèrent par leur teneur en vicine et convicine, deuxièmement du stade de la récolte de la graine puisque il a été rapporté que les graines fraîches de fèves (récoltées au stade immature) présentent des teneurs plus élevées en vicine et convicine que les graines sèches (récoltées au stade matures). Ces constituants sont réputés comme déterminants dans le déclenchement de la crise hémolytique. Les graines fraîches contiennent aussi des beta-glucosidases et de l'ascorbate qui participent à l'intensité de la crise (Bertho, 2008). Troisièmement, le favisme est déclenché en mangeant des graines crus plutôt que cuites. En effet, la cuisson des graines de fèves entraîne l'inactivation des glucosidases responsables de la libération des composés à risque la divicine et l'isouramil (Arese & De Flora, 1990, Luzzatto & Arese, 2018).

I.5. Répartition en fonction de la période de l'année

La répartition des patients selon les mois de l'année a montré (Figure 18) :

- 26 cas pendant le mois d'Avril (48,1%).
- 23 cas pendant le mois de Mai (42,5%).
- 3 cas pendant le mois de Février (5,5%).
- 1 cas pendant le mois de Mars (1,8%).
- 1 cas pendant le mois de Janvier (1,8%)

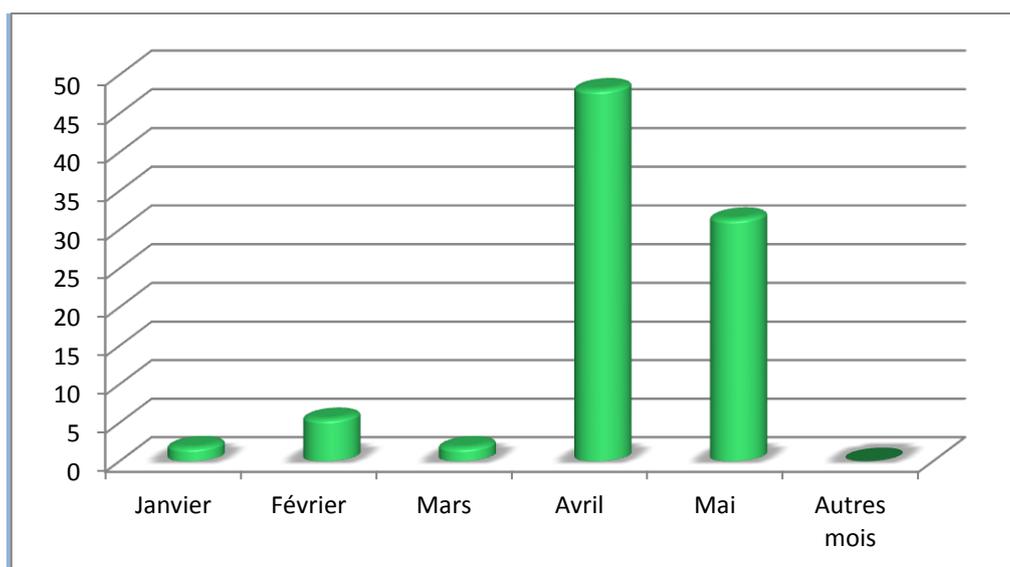


Figure 18 : Répartition des cas de déficit en G6PD en fonction de la période de l'année.

Suite à notre questionnaire, il s'avère que dans la majorité des cas (**92,4 %**), il y a corrélations entre le déclenchement de l'anémie hémolytique et la saison des fèves (Mars, Avril et Mai).

II. données cliniques

Parmi les 54 patients, nous n'avons pu rapporter que les symptômes relevés sur 26 patients. Les signes d'hémolyse aigue ont été fréquemment retrouvés (Tableau 5).

Tableau 5 : Signes cliniques à l'admission.

Singes cliniques	Nombre*	Pourcentage (%)
Pâleur cutanéomuqueuse	26	100%
Ictère	26	100%
Urine foncées	26	100%
Fièvre	24	92,3%
Asthénie	24	92,3%
Douleurs abdominales	24	92,3%
Vomissement	25	96,1%

*Les chiffres représentent le nombre de patients présentant les signes cliniques mais ne sont pas additifs.

Dans notre étude: 2 cas (7,7%) (Patients N° : 14 et 24) ont présenté une récurrence d'hémolyse aigue. Bien que les patients soient informés de leur état clinique, ils ne peuvent s'empêcher

de consommer, particulièrement les fèves qui représentent une denrée alimentaire de grande consommation en Algérie.

Il est impératif de mettre en place un système d'éducation diététique pour les enfants atteints afin d'éviter les récurrences.

III. Données biologiques

Les données biologiques ont été relevées pour les 26 patients précédents.

III.1. données hématologiques (1^{er} jour d'hospitalisation)

Il est réalisé dès le premier jour d'hospitalisation et permet d'évaluer la sévérité de l'atteinte pour mettre en place le traitement adéquat (Tableau 6).

Tableau 6 : Présentation des premiers paramètres de l'hémogramme.

	Min	Max	Moy	Normes
Hb (g/dl)	4,1	7,8	5,9	12-16
VGM (fl)	71	93,7	82,3	80-100
CCMH (g /dl)	30,1	40	35	32-36
TCMH (Pg)	23,1	31,8	27,4	27-32

Les données hématologiques montrent un effondrement du taux d'Hb du globule rouge dû à la crise hémolytique aigue.

D'après les résultats obtenus (Tableau 6), on conclue qu'il n'y a ni macrocytose (les globules rouges sont plus gros que la normale), ni microcytose (les globules rouges sont plus petits que la normale). Par rapport au calcul de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, dans un seul cas (patient N°2) il est observé une élévation de la CCMH il s'agit vraisemblablement d'une erreur technique ou d'un problème de prélèvement.

III.2. Test de Coombs direct

Pour les 26 cas admis, le test est négatif.

III.3. Dosage de l'activité de la G6PD

Pour presque la moitié des cas, le dosage de l'activité enzymatique G6PD a été inférieur aux normes (< 10 U/g Hb) ; Cependant pour d'autres patients, le dosage enzymatique n'a pas eu lieu. Il doit impérativement être effectué à distance d'une transfusion sanguine (au moins 3 mois).

Il est à noter que lors de notre prospection nous avons pu recruter 3 cas qui ont présenté un taux de G6PD très élevé (Tableau 7) et selon la classification OMS des variants de la G6PD, ces cas présenteraient le variant de classe V qui est très rare (Wajcman & Galacteros, 2004). Ces recrues ont été exclus de notre étude du fait qu'ils n'ont pas présenté de signes cliniques de la maladie ni de déficit enzymatique.

Tableau 7 : Cas présentant une activité accrue de la G6PD.

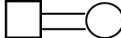
	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Normes
Dosage G6PD (U/g Hb)	23,5	25,7	19,7	10-14,2

IV. Aspect héréditaire

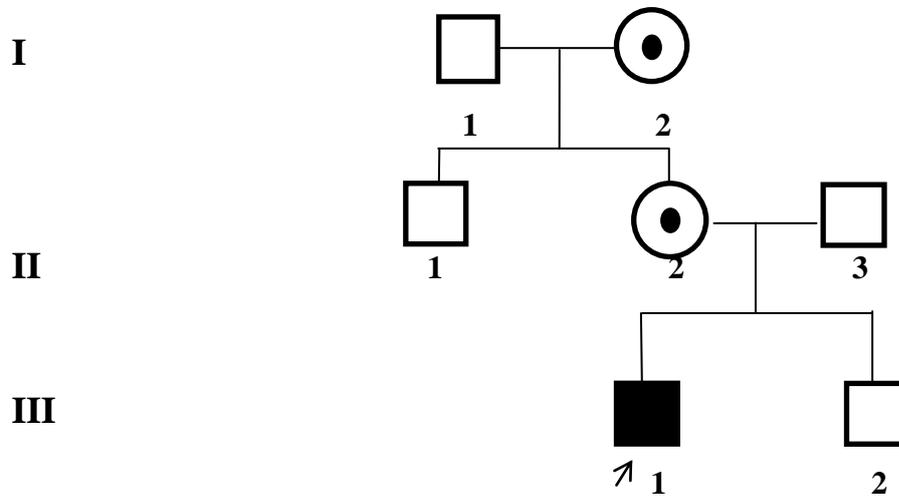
A travers notre enquête nous avons pu retrouver 9 patients avec antécédents familiaux dont 2 cas issus de mariage consanguin. Après analyse des réponses aux questionnaires nous avons établis les arbres généalogiques pour tous ces cas et nous présentons dans ce mémoire 6 d'entre eux.

16 % des cas sont à transmission héréditaire (avec 2 à 3 membres atteints) les arbres généalogiques confirme que la transmission du caractère est lié au chromosome X.

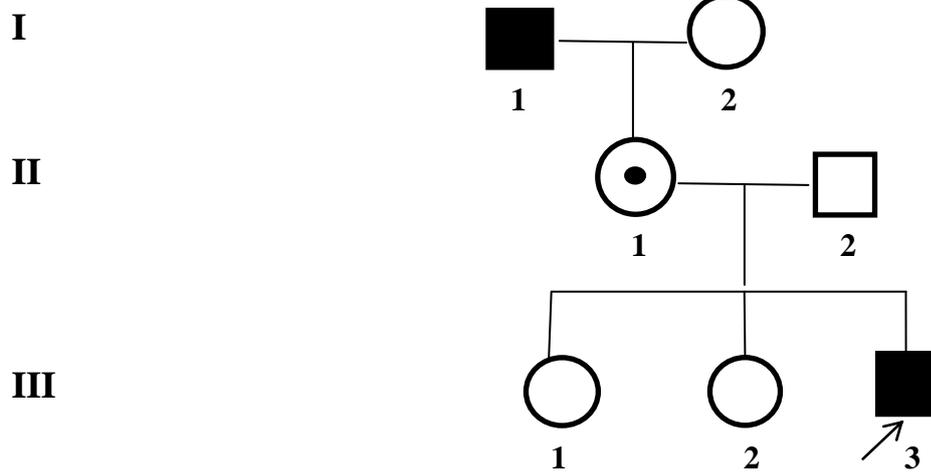
Nomenclature utilisée pour la réalisation des arbres généalogiques :

<input type="checkbox"/> Homme sain	Femme porteuse du déficit 
 Femme saine	Individus décédés  
 Homme atteint	Mariage consanguin 
 Femme atteinte	Génotype ? // ?

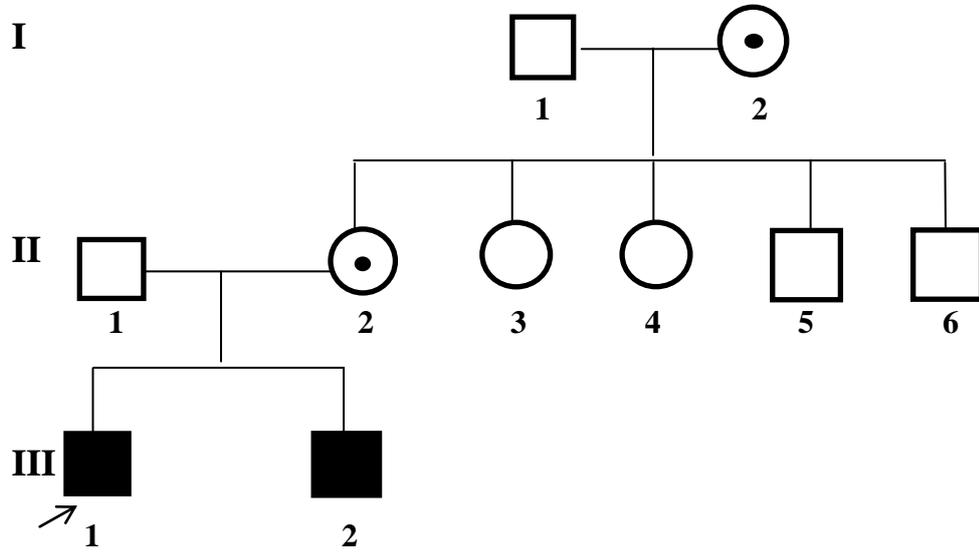
Cas 1 : ♂ (Patient N°24)



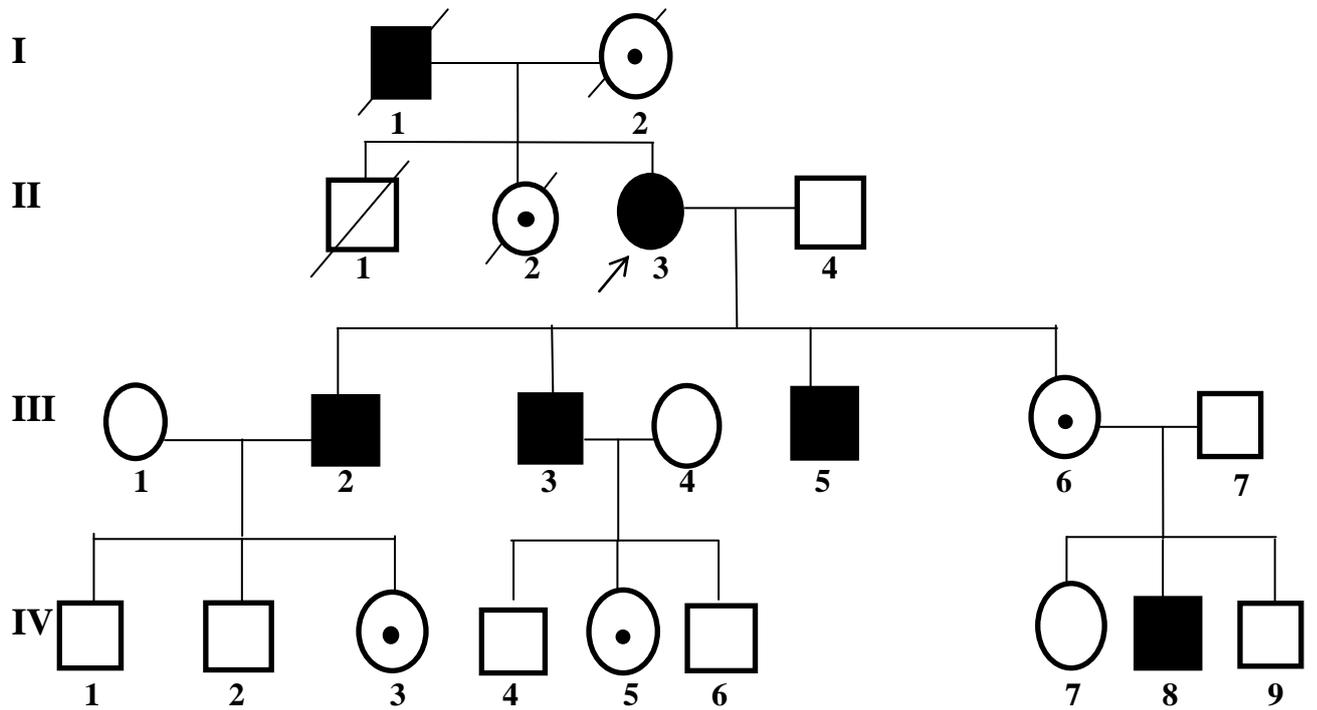
Cas 2 : ♂ (Patient N°23)



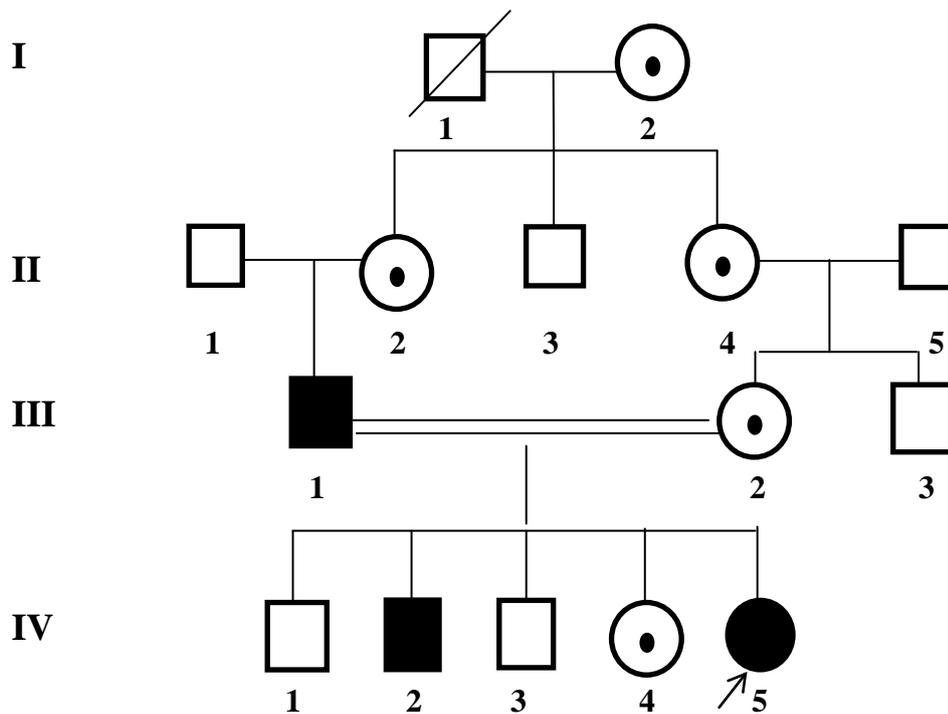
Cas 3 :♂ (Patient N°2)



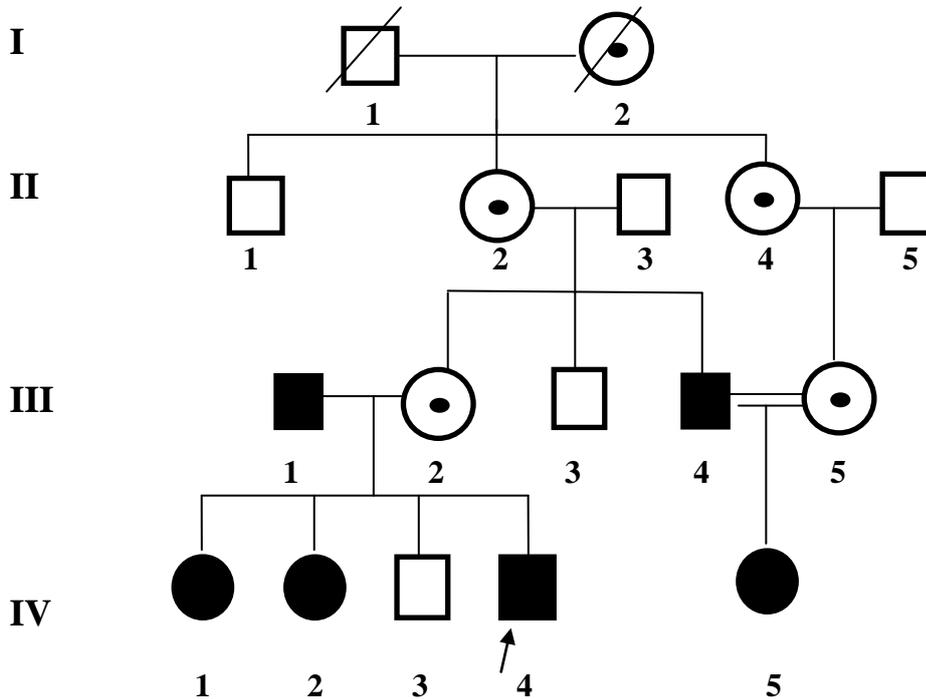
Cas 4 : ♀ (Patiente N° 21)



Cas 5 : ♀ (Patiente N°15)



Cas 6 : ♂ (Patient N°16)



La présence de beaucoup plus d'hommes que de femmes présentant le phénotype étudié est due aux faits suivants :

1- Une femme présentant la maladie est issue que d'une union entre une mère et un père portant tout deux l'allèle muté (leurs génotypes sont : $X^M//X^m * X^m//Y$). Elle est homozygote pour le gène étudié (donc son génotype est : $X^m //X^m$), ce qui est observé dans les arbres généalogiques pour les individus : 21II3, 15IV5, 16IV1, 16IV2 et 16IV5.

Les filles qui naissent d'un mariage consanguin sont plus souvent homozygotes, c'est-à-dire le gène muté est présenté en double exemplaires, ce qui explique l'augmentation de l'incidence de cette pathologie dans le sexe féminin (situation rare), en cas d'une union consanguine. Il est préférable d'éviter les mariages consanguins.

2- La maladie peut apparaître chez un homme lorsque la mère seule porte l'allèle muté (les sujets mâles atteints se retrouvent uniquement dans la lignée maternelle). Elle est hétérozygote pour le gène étudié son génotype est donc : $X^M//X^m$, et le père étant normal, ce

qui est vu dans les arbres généalogiques pour les individus : 24III1, 23III3, 2III1, 2III2, 21IV8, 15III1 et 16III4.

En effet, la mère donne ses X à ses filles et à ses fils, par contre le père ne donne son X qu'à ses filles et son Y qu'à ses fils (pas de transmission père fils).

Lorsque la mère est homozygote, il est facile de déterminer le génotype de ses enfants, obligatoirement tous ses fils seront atteints alors que ses filles seront conductrices, comme il est noté dans le cas n°4 (21II3). Par contre lorsque la mère est porteuse, elle a un risque sur deux d'obtenir un garçon atteint et un risque sur deux d'obtenir une fille conductrice, ce qui complique la détermination du génotype de ses filles.

3-La présence de beaucoup plus d'hommes affectés que de femmes revient également au fait que les garçons sont hémizygotés $X^m//Y$, ne possèdent qu'un chromosome X porteur de l'allèle récessive, ce dernier n'a pas d'équivalent sur le chromosome Y.

Tandis que la probabilité pour qu'une fille soit atteinte par cette maladie est réduite, du fait que la femme possède deux chromosomes X. Elle est généralement hétérozygote $X^M//X^m$ (comme pour les individus : 24I2, 24II2, 23II1, 2I2, 2II2, 21I2, 21II2, 21III6, 21IV3, 21IV5, 15I2, 15II2, 15II4, 15III2, 15IV4, 16I2, 16II2, 16II4, 16III2, 16III5). Toutefois, le phénomène de léonisation chez les femmes hétérozygotes est responsable de niveaux variables de l'activité enzymatique de la G6PD qui reflètent le pourcentage de globules rouges chez lesquels l'enzyme G6PD est inactivée.

V. Analyse cytogénétique

Nous avons entrepris de réaliser un travail de caryotypage pour compléter notre formation pratique. Les résultats que nous avons obtenus ont tous montré un caryotype normal avec 46 chromosomes de profils normaux sauf pour deux cas qui se sont avérés trisomiques. Ces deux cas sont affectés d'une trisomie 21 libre mais après analyse de leurs dossiers médicaux, ils se sont avérés non déficitaires en G6PD.

Il est à noter que les trisomiques affectés de ce déficit présentent généralement un état clinique plus sévère suite à la médication.

Conclusion et perspectives

Le déficit en G6PD figure parmi les affections génétiques les plus répandues dans le monde. Il peut être responsable d'anémie hémolytique résultant d'une hémolyse aiguë en cas de stress oxydatif. Plusieurs facteurs sont susceptibles de déclencher une crise d'hémolyse chez les G6PD déficients : la médication, les infections et l'alimentation (surtout l'ingestion de fèves d'où le nom de favisme pour cette pathologie).

Notre travail a comporté deux volets : une étude statistique et une étude se rapportant sur l'aspect héréditaire de cette maladie par établissement d'arbres généalogiques sur une population de patients suspectés d'avoir un favisme.

Nos résultats ont montré qu'il ya une prédominance masculine avec une fréquence d'atteinte plus élevée chez les nourrissons et les enfants de bas âge. Le diagnostic de ce déficit était fortement suspecté devant le déclenchement d'une crise d'hémolyse aiguë après ingestion de fèves, et confirmé pour certains patients biologiquement par le dosage de l'activité enzymatique de la G6PD.

Par ailleurs, l'examen des arbres généalogiques a confirmé le mode de transmission de cette pathologie lié à l'X et a montré l'implication de la consanguinité dans l'augmentation de l'incidence de cette pathologie dans le sexe féminin (filles homozygotes atteintes : génotype rare).

En perspectives, il serait judicieux de :

- dépister tout les nouveaux nés lorsque la prévalence du déficit en G6PD atteint ou dépasse 3 à 5 % de la population masculine sachant bien que dans notre population cette prévalence est de 3,2%. Ce programme pourra être associé à une campagne d'éducation destinée aux médecins, agents de santé et parents afin de prévenir les accidents hémolytiques aigus déclenchés par l'exposition à un agent oxydant par des mesures simples d'éviction de ces agents.
- explorer par biologie moléculaire de nouveaux variants G6PD en Algérie. Pour chaque nouveau variant il est très important de fournir la totalité des données cliniques, génétique et hématologique avec la caractérisation biochimique.
- étudier l'association de d'autres gènes avec le déficit en G6PD.

*Références
bibliographiques*

A

- Abid S., Khan H. Severe hemolysis and renal failure in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient with hépatitis E. *Journal of Gastroenterology*. 2002, 97(6): 1544-7.
- Agence nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Médicaments et déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD). Classement des médicaments par substance active. Mai 2014.
- Arese P., De Flora A. Pathophysiology of hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Seminars Hematology*. 1990, 27: 1-40.
- Au S., Gover S., Lam V., Adams M. Human glucose-6-phosphate dehydrogenase. The crystal structure reveals a structural NADP (+) molecule and provides insights into enzyme deficiency *Struct. Fold. Des.* 2000,8: 293-303.

B

- 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*. 2010, 38(1):125-30.
- Benabadj M., Benlatrache C., Merad F., Suaudeau C., Benmoussa M, Kornprobst G., *et al.* Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Algeria. *1977*, 53(16):899-904.
- Benabadj M., Merad F., Benmoussa M., Trabuchet G., Junien C., Dreyfus J *et al.* Heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Algeria. Study in Northern Algeria with description of five new variants. *Human Genetics*. 1978, 40 (2):177-84.
- Benmansour I., Moradkhani K., Moumni I., Wjcmann H., Hafsia R. Two new class III G6PD variants [G6PD Tunis (c.920A>C: p.307Gln>Pro) and G6PD Nefza (c.968T>C: p.323 Leu>Pro)] and overview of the spectrum of mutations in Tunisia. *Blood Cells Molecules and Diseases*. 2013, 50: 110-4.
- Bertho M. Déficit en G6PD. Le rôle du médecin généraliste dans le dépistage de la maladie et la prévention des crises. Thèse, Faculté de médecine de Marseille, 2008.
- Beutler E. G6PD deficiency *Blood*. 1994, 84 (11): 3613-6.
- Beutler E., Gaetani G., Kaloustian V., Luzzatto L., Niwa S., Pannich V *et al.* Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bulletin of the World Health Organization*. 1989, 67 (6): 601-11.
- Breton-Gorius J., Reyes F., Rochant H., Rosa-Vernant J. *L'Hématologie de Bernard Dreyfus*. Médecine-Sciences Flammarion (Ed.). 1992: 1474.

-Burgoine K., Bancone G., Nosten F. The reality of using primaquine. *Malaria Journal*. 2010, 9:376.

C

-Calabrò V., Mason P., Filosa S., Civitelli D., Cittadella R., Tagarelli A *et al.* Genetic heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency revealed by single-strand conformation and sequence analysis. *The American Journal of Human Genetic*.1993, 52: 527-36.

-Cappellini M., Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*.2008, 371: 64-74.

-Carson P., Flanagan C., Ickes C., Alving A. Enzymatic deficiency in primaquine sensitive erythrocytes. *Science* 1956, 124: 484-5.

-Chevion M., Navok T., Glaser G., Mager J. The chemistry of favism-inducing compounds the properties of isouramil and divicine and their reaction with glutathione. *European Journal of Biochemistry* .1982, 127: 405-9.

-Choudhry V., Bagga A., Desai N. Increased morbidity following acute viral hepatitis in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Journal of tropical Pediatrics*. 1992, 38 (3):139-40.

- Cocco P., Todde P., Fornera S., Bonaria M., Manca P., Rosa A. Mortality in a Cohort of Men Expressing the Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Blood*. 1998, 91:706-9.

-Cotton F. Contribution au diagnostic biochimique des anémies hémolytiques Héritaires Thèse de Doctorat, Université Libre de Bruxelles. 2003.

D

-Dalal B., Kollmannsberger C. Drug-induced haemolysis and methaemoglobinaemia in glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. *British Journal of Haematology*. 2005, 129: 291.

-Desroches P., El Shazly E., Mandon N., Duc G., Huignard J. Development of *Callosobruchus chinensis* (L.) and *C. maculatus* (F.) (Coleoptera: bruchidae) in seeds of *Vicia faba* L. differing in their tannin, vicine and convicine contents. *Journal of Stored Products Research*. 1995, (31): 83-9.

-Diop S., Thiam D., Sene A., Cisse M., Fall K., Toure-Fall A *et al.* Association drépanocytose-déficit en G6PD. Prévalence et influence sur le profil évolutif. *Médecine d'Afrique Noire*. 2000, 47(7): 321-6.

- Ducrocq R, Déficit en Glucose-6-Phosphate déshydrogénase, Orphanet (Ed.). 2004.

E

-Ehelepola N., Abayagunawardana A., Sudusinghe T. A vegetable-induced hemolytic crisis in a G6PD deficient person. A case report. *BMC Research Notes*. 2018, 11:179.

-Elaine S., Choi M., Feng S., Nadine W., Roslinda J., Philip R *et al.* Thalassemia and Glucose-6-phosphate-dehydrogenase (G6PD) Deficiency in Southeast Asian Immigrants. The 7th Conference on Health Care of the Chinese in North America. 1994.

G

-Galiano S., Gaetani G., Barabino A., Cottafava F., Zeitlin H., Town Met *al.* Favism in the African type of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (A-). *British Medical Journal*. 1990, 300: 236.

-Garrigues P., Estegassy O., Jockey Gros C., Champetier de Ribes D. Anémie hémolytique du sujet âgé penser à un déficit en G6PD. *Médecine Interne*. 2014, 35: 186-200.

-Gómez-Gallego F., Garrido-Pertierra A., Bautista J. Structural defects underlying protein dysfunction in human glucose- 6-phosphate dehydrogenase A(-) Deficiency. *Journal of Biological Chemistry*. 2000, 275: 9256-62.

-Goncalves P., Ribeiro M., Tamagnini G., Kaeda J., Youssouf N., Vulliamy T. Favism glucose6 phosphate dehydrogenase deficiency. G6PD A- a common occurrence among Portuguese children. *British Journal of Haematology*, 1994, 87 (1): 146.

-Gotsman I., Muszkat M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is associated with increased initial clinical severity of acute viral hepatitis A. *Journal of Gastroenterology hepatology*. 2001, 16 (11): 1239-43.

-GROUPE DE TRAVAIL DE L'OMS. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé*. 1990, 68 (1): 13-24.

-Gurbuz N., Yalcin O., Aksu TA., Baskurt O. The relationship between the enzyme activity, lipid peroxidation and red blood cells deformability in hemizygous and heterozygous glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient individuals. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2004, 31:235-42.

H

-Handin R., Lux S., Stossel T. *Blood Principles and Practice of haematology*. 2nd ed. 1995: 2305.

-Harper J., Copeman P. A child with xerodermapigmentosum and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Clinical and experimental dermatology*. 1982,7: 213-16.

- Huang Y., Chang T., Fu Y., Jan S. C for colored urine acute hemolysis induced by high-dose ascorbic acid. *Clinical Toxicology*. 2014. 52(9):984

I

-Ilkhanipur H., Hakimian N. Henna a cause of life threatening hemolysis in G6PD-deficient patient. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2013, 29(1): 429-31.

J

-Jolly D. Le déficit en G6PD. Une affection génétique fréquente et mal connue. In: Les dossiers de l'institut d'études des politiques de santé. Médecine-Sciences Flammarion (Ed.). 2000.

K

-Kaddari F., Sawadogo M., Sancho J., Lelong M., Jaby D., Paulin C *et al.* Dépistage néonatal du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) sur sang de cordon. *Annales de Biologie Clinique*. 2004, 62 (4) : 446-50.

-Kalfa T. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematology .American Society of Hematology .Education Program*. 2016, 1: 690-7.

L

-Laosombat V., Sattayasevana B., Janejindamai W., Viparkasit V., Shirakawa T., Nishiyama K *et al.* Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in the south of Thailand and identification of a novel variant (G6PD Songklanagarind). *Blood Cells Molecules and Diseases journal*. 2005, 34: 191-6.

-Laosombat V., Sattayasevana B., Chotsampancharoen T., Wongchanchailert M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase variants associated with favism in Thai children. *International Journal of Hematology*. 2006, 83: 139-43.

-Levine M., Padayatty S., Espey M. Vitamin C a concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries. *Advances in Nutrition*. 2011, 2(2): 78–88.

-Luzzatto L., Arese P. Favism and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *The new England journal of medicine*. 2018, 378:60-71.

M

-Mason P., Bautista M., Gilsanz. G6PD deficiency. the genotypephenotype association. *Blood Reviews*. 2007, 21: 267-83.

-Mégarbane. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. quand y penser et quelles précautions prendre ? *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. 2008,17: 399-406.

- Meletis J. Favism A brief history from the “abstain from beans” of Pythagoras to the present. *Archives of Hellenic Medicine*. 2012, 29(2):258-263.
- Meletis J., Konstantopoulos K. Favism – from the ‘avoid fava beans’ of Pythagoras to the present *Haema*. 2004, 7: 17-21.
- Mühlhöfer A., Mrosek S., Schlegel B., Trommer W., Rozario F., Böhles H et al. High-dose intravenous vitamin C is not associated with an increase of pro-oxidative biomarkers. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2004, 58(8): 1151–8.
- Mullick P., Kumar A., Dayal M., Babbar S., Kumar A. Aniline-induced methaemoglobinaemia in a glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme deficient patient. *Anaesth Intensive Care*. 2007, 35(2):286-8.
- Multari S., Stewart D., Russell W. Potential of fava bean as a future protein supply to partially replace meat intake in the human diet. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2015,14 : 511-22.
- Mura M., Saidi R., Wolf A., Moalic J., Oliver M. Anémiehémolytique congénitale par déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase. *Médecine Tropicale* 69. 2009: 551-5.

N

- Nafa K., Reghis A., Osmani N., Baghli L., Banabadji M., Kaplan J et al. G6PD Aures a new mutation (48 Ile→Thr) causing mild G6PD deficiency is associated with favism. *Human Molecular Genetics*. 1993, 2: 81-2.
- Noori-Daloui M., Najafi L., Mohammad Ganji S., Hajebrahimi Z., Sanati MH. Molecular identification of mutations in G6PD gene in patients with favism in Iran. *Journal of Physiology Biochemistry*. 2004,60: 273-7.
- Notaro R., Afolayan A., Luzzatto L. Human mutations in glucose-6-phosphate dehydrogenase reflect evolutionary history. *The FASEB Journal*. 2000, 14 : 485-94.

P

- Pavlik M., Vanova M., Laudova V., Harmatha J. Fungitoxicity of natural heterocycle glucoside vicine obtained from *Vicia faba* L. against selected filamentous fungi. *Rostlinna Vyroba*. 2002, 48: 543-7.
- Pornprasert S., Phanthong S. Anemia in patients with co-inherited thalassemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Hemoglobin*. 2013, 37(6):536-43.
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). DEFICIT en G6PD (Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase) ou FAVISME. Filière de santé maladies rares MCGRE. 2017.

Q

- Quinn J., Gerber B., Fouche R., Kenyon K., Blom Z., Muthukanagaraj P. Effect of High-Dose Vitamin C Infusion in a Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Patient. 2017, 11 :1-4.

R

-Raupp P., Hassan J., Varughese M., Kristian S. Henna causes life threatening hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Archives of Disease in Childhood. 2001, 85(5): 411-2.

-Reading N., Sirdah M., Shubair M., Nelson B., Al-Kahlout M., Al-Tayeb M *et al.* Favism the commonest form of severe hemolytic anemia in Palestinian children. Varies in severity with three different variants of G6PD deficiency within the same community. Blood Cells Molecules and Diseases. 2016, 60 : 58-64.

-Rovira A., Vulliamy T., Pujades A., Luzzatto L., Corrons J. The glucose-6-phosphatedehydrogenase (G6PD) deficient variant G6PD Union (454 Arg→Cys) has a worldwide distribution possibly due to recurrent mutation. Human Molecular Genetics. 1994, 3: 833-5.

S

-Salvador A., Savageau M. Quantitative evolutionary design of glucose 6-phosphate dehydrogenase expression in human erythrocytes. Proceedings of National Academy of Sciences of United States America. 2003, 100 : 14463-8.

-Spolarics Z., Siddiqi M., Siegel J., Garcia Z., Stein DS., Ong H *et al.* Increased incidence of sepsis and altered monocyte functions in severely injured type A- glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient African American trauma patients. Critical Care Medicine. 2001, 29: 728-736.

T

-Tahura S. Naphthalene Induced Acute Hemolysis in A G6PD Deficient Bangladeshi Boy - A Case Report. Med Crave online Journal of Toxicology. 2016, 2(2): 00035.

-Tanphaichitr V., Suvatte V., Mahasandama C., Tuchinda S., Transiet. Acquired glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Thai children with typhoid fever. The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. 1982, 13 (1): 105-9.

V

-Voul H. Prévalence du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (g6pd) et de l'association drépanocytose et déficit en g6pd chez les nouveau-nés dans la ville de Ouagadougou. Thèse de Doctorat, université de Ouagadougou 2004.

W

-Wajcman H., Galacteros F. Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Protection contre le paludisme et risqué d'accidents hémolytiques. Comptes Rendus Biologies. 2004,327:711-20.

-Watchko J., Tiribelli C. Bilirubin-Induced Neurologic Damage Mechanisms and Management Approaches. New England Journal Medicine .2013, 369:2021-30.

-Who Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bulletin of the World Health Organization.1989, 67 (6): 601-11.

-Winterbourn C. Protection by ascorbate against acetylphenyl hydrazine-induced Heinz body formation in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient erythrocytes. British Journal of Haematology.1979, 41(2): 245-22.

-Winterbourn C., Benatti U., De Flora A. Contributions of superoxide, hydrogen peroxide, and transition metal ions to auto-oxidation of the favism-inducing pyrimidine aglycone, divicine, and its reactions with haemoglobin. Biochemical Pharmacology. 1986, 35:2009-15.

Webographie

- W1 : <http://www.vigifavisme.com/association/historique>.

- W2 : <http://www.gs-im3.fr/G6PD/G6PDaspclin.html>.

- W3 : <http://www.gs-im3.fr/G6PD/G6PD.essl.html>.

- W4: <http://www.obfocus.com/highrisk-risk/birthdefects/G6PD.htm>.

Annexes

Annexe 1 : Liste des médicaments ayant un risque potentiel ou avéré de provoquer une anémie hémolytique chez les sujets déficitaires en G6PD (ANSM, 2014).



Liste des substances actives (classées par ordre alphabétique) des médicaments pouvant provoquer un accident hémolytique chez les personnes atteintes de déficit en G6PD

Les médicaments contre-indiqués



Les médicaments déconseillés



Les médicaments qui peuvent être utilisés, sous réserve que la posologie soit strictement respectée



Acide acétylsalicylique (Aspirine)	😊	Noramidopyrine (Métamizole sodique) ^{SS}	🚫
Acide ascorbique (Vitamine C)	😊	Norfloxacine (voie orale)	😞
Acide nalidixique ¹	🚫	Ofloxacine (voies orale et injectable)	😞
Acide pipémidique	😞	Paracétamol	😊
Antipyrine (voir Phénazone)	😞	Péfloxacin	😞
Aspirine (voir Acide acétylsalicylique)	😊	Phénazone (voies cutanée et nasale)	😞
Bleu de méthylène (voie injectable)*	🚫	Phytoménadione (voir Vitamine K)	😞
Carbutamide ¹	😞	Prilocaine	😞
Chloroquine	😞	Primaquine*	🚫
Ciprofloxacine	😞	Quinine	😞
Dapsone	🚫	Rasburicase	🚫
Dimercaprol	😞	Spiramycine	😞
Enoxacine	😞	Streptokinase*	😞
Fluméquine	😞	Sulfacétamide ^{SS}	😞
Glibenclamide	😞	Sulfadiazine (voie orale)	🚫
Glibornuride ^{SS}	😞	Sulfadiazine (voie cutanée)	😞
Gliclazide	😞	Sulfadoxine	😞
Glimépiride	😞	Sulfafurazole	🚫
Glipizide	😞	Sulfaguanidine ¹	🚫
Hydroxychloroquine	😞	Sulfaméthizol	😞
Lévofloxacine	😞	Sulfaméthoxazole	🚫
Loméfloxacine	😞	Sulfasalazine	🚫
Métamizole sodique (voir Noramidopyrine) ^{SS}	🚫	Triméthoprime	🚫
Moxifloxacine	😞	Vitamine C (voir Acide ascorbique)	😊
Nitrofurantoïne	🚫	Vitamine K ₁ (Phytoménadione)	😞

* Substances actives qui ne figuraient pas dans la liste de 2008

¹ Substances actives non disponibles sur le marché français

^{SS} Substances actives non disponibles sur le marché français et sans autorisation de mise sur le marché en France

Liste mise à jour en décembre 2013 / Pour plus d'informations : ansm.sante.fr/g6pd

Annexe 2 : Questionnaire

I- IDENTITE

Cas Numéro :

Age :

Sexe :

Origine :

II- MOTIF D'HOSPITALISATION

Pâleur C-M :

Hémolyse aigue :

Ictère :

Autres :

III- ANTECEDENTS

1-Personnels :

Anémie néonatale : (+) (-)

Hémolyse : (+) (-)

Ictère : (+) (-)

Prise médicamenteuse : (+) (-)

2- Familiaux :

Consanguinité : (+) (-)

Cas similaires dans la famille : (+) (-)

Le nombre des malades, et les relations avec ces derniers :

IV- FACTEURS DECLENCHANTS

Ingestion de fèves :

Prise médicamenteuse :

Autres :

V- SIGNES FONCTIONNELS

Pâleur C-M : (+) (-)

Douleurs abdominales : (+) (-)

Urines foncées : (+) (-)

Vomissements : (+) (-)

Ictère : (+) (-)

Asthénie : (+) (-)

Fièvre : (+) (-)

VI- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

FNS :

Test de coombs direct :

Dosage de G6PD érythrocytaire:

VII- TRAITEMENT :

Transfusion : (+) (-).

Résumé

La Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) est une enzyme indispensable à la survie des globules rouges. Le déficit en G6PD (ou favisme) est une maladie génétique héréditaire qui peut être responsable d'anémie hémolytique résultant d'une hémolyse aiguë en cas de stress oxydatif. C'est une pathologie généralement asymptomatique et mal connue dans la société Algérienne. Pour cette raison, nous avons réalisé une étude rétrospective portée sur 54 cas admis dans différents secteurs hospitaliers de la wilaya de Constantine et présentant un tableau clinique d'un favisme. Nos résultats ont montré une nette prédominance masculine dans 87,1 % des cas, avec une fréquence de survenue élevée chez les nourrissons et les enfants de moins de 10 ans (96,3 %). L'ingestion des fèves est le principal facteur déclenchant (90,7 %). La répartition des patients selon les mois de l'année a montré des corrélations entre le déclenchement de l'anémie hémolytique et la saison des fèves. Les données hématologiques montrent bien un effondrement du taux d'Hb du globule rouge dû à la crise hémolytique aiguë. Le dosage enzymatique de la G6PD érythrocytaire était bas chez tous les patients qui ont bénéficié de ce test de confirmation.

Par ailleurs, l'enquête familiale et l'établissement des arbres généalogiques ont confirmé la transmission de cette maladie selon le mode récessif lié au sexe. Le déficit s'exprime complètement chez les garçons hémizygotés et les filles homozygotes. L'incidence de ces dernières semble augmenter en cas de consanguinité. Chez les filles hétérozygotes, l'expression est plus complexe puisque l'activité enzymatique de la G6PD dépend du degré de mosaïcisme de leurs globules rouges.

Il est impératif de mettre en place un système d'éducation diététique pour les enfants atteints afin d'éviter les récurrences.

Mots clefs: G6PD, Favisme, étude statistique, hérédité.

Summary

Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) is an essential enzyme for the survival of red blood cells. G6PD deficiency (or favism) is an inherited genetic disorder that may be responsible for hemolytic anemia resulting from acute haemolysis in the event of oxidative stress. It is pathology generally asymptomatic and poorly known in the Algerian society. In fact, we conducted a retrospective study on 54 cases admitted in different hospital sectors of the wilaya of Constantine and presenting a clinical status of favism.

Our results showed a clear male predominance in 87.1% of cases, with a high incidence of occurrence in infants and children under 10 years old (96.3%). Ingestion of beans is the main triggering factor (90.7%). The distribution of patients by month of the year showed correlations between the onset of hemolytic anemia and the bean season. The haematological data show a collapse of the red blood cell Hb due to the acute haemolytic crisis. The enzymatic assay of erythrocyte G6PD was low in all patients who received this confirming test.

In addition, the family survey and the establishment of family trees confirmed the transmission of this disease according to the X linked recessive mode. Deficit is fully expressed in hemizygous boys and homozygous girls. The incidence of the latter seems to increase in case of consanguinity. In heterozygous girls, the expression is more complex since the enzymatic activity of G6PD depends on the degree of mosaicism of their red blood cells.

It is imperative to set up a dietary education system for affected children to prevent recurrence.

Key words: G6PD, Favism, statistical study, heredity.

ملخص

الانزيم ج س ب د هو انزيم ضروري لبقاء الكريات الحمراء. نقص الإنزيم ج س ب د هو مرض جيني وراثي مسؤول عن فقر الدم الانحلالي الناجم عن انحلال الدم الحاد في حالة الاكسدة. وهو عموما دون اعراض وغير معروف في المجتمع الجزائري .

ولهذا السبب اجرينا دراسة احصائية حول 54 حالة تعاني من هذا الخلل متواجدة على مستوى القطاعات الاستشفائية لولاية قسنطينة. نتائجنا اظهرت ان الاغلبية كانوا جنس ذكور بنسبة 87% مع نسبة عالية من التواجد في الرضع والأطفال تحت 10 سنوات (96.3%).

يعد تناول الفول هو السبب الرئيسي للمرض. التوزيع السنوي للمرضى يبين ارتباط فقر الدم الانحلالي وموسم الفول. فقر الدم كان حادا ونسبة الهيموغلوبين كانت منخفضة. وكان قياس نشاط الانزيم ج س ب د منخفضا عند جميع المرضى الذين اجرؤا التحليل.

التقصي العائلي ودراسة اشجار العائلات اثبت انه من الامراض الوراثية المتنحية التي تنتقل بواسطة الصبغي الجنسي X وبالتالي تظهر اعراضه فقط عند الذكور والاناث متماثلي الاليلات.

وفي الختام نؤكد على ضرورة واهمية الوقاية التي ستظل الحل الامثل والتي تقتضي الابتعاد عن جميع المواد المحصورة.

الكلمات المفتاحية : ج س م د. الفوال. دراسة احصائية. وراثية

ÉTUDE STATISTIQUE DU DÉFICIT EN G6PD DANS LA RÉGION DE CONSTANTINE

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

La Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) est une enzyme indispensable à la survie des globules rouges. Le déficit en G6PD (ou favisme) est une maladie génétique héréditaire qui peut être responsable d'anémie hémolytique résultant d'une hémolyse aiguë en cas de stress oxydatif. C'est une pathologie généralement asymptomatique et mal connue dans la société Algérienne. Pour cette raison, nous avons réalisé une étude rétrospective portée sur 54 cas admis dans différents secteurs hospitaliers de la wilaya de Constantine et présentant un tableau clinique d'un favisme. Nos résultats ont montré une nette prédominance masculine dans 87,1 % des cas, avec une fréquence de survenue élevée chez les nourrissons et les enfants de moins de 10 ans (96,3 %). L'ingestion des fèves est le principal facteur déclenchant (90,7 %). La répartition des patients selon les mois de l'année a montré des corrélations entre le déclenchement de l'anémie hémolytique et la saison des fèves. Les données hématologiques montrent bien un effondrement du taux d'Hb du globule rouge dû à la crise hémolytique aiguë. Le dosage enzymatique de la G6PD érythrocytaire était bas chez tous les patients qui ont bénéficié de ce test de confirmation.

Par ailleurs, l'enquête familiale et l'établissement des arbres généalogiques ont confirmé la transmission de cette maladie selon le mode récessif lié au sexe. Le déficit s'exprime complètement chez les garçons hémizygotés et les filles homozygotes. L'incidence de ces dernières semble augmenter en cas de consanguinité. Chez les filles hétérozygotes, l'expression est plus complexe puisque l'activité enzymatique de la G6PD dépend du degré de mosaïcisme de leurs globules rouges.

Il est impératif de mettre en place un système d'éducation diététique pour les enfants atteints afin d'éviter les récurrences.

Mots clefs : G6PD, Favisme, étude statistique, hérédité.

Laboratoire de recherche :

Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire du CHUC.

Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université des frères Mentouri, Constantine1).

Date de soutenance : 03/07/2018