

Aucun mot ne pourrait exprimer des sentiments comme la gratitude, l'amour, le respect ou la reconnaissance.

Je dédie cette thèse à ...

A mes très chers parents

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 et prospérité.

A mon très cher mari IDRISSI si Mohammed

Ta bonté et ta sincérité font de toi un homme aimé de tous et adoré par moi.

Ton aide m'a été précieuse dans l'élaboration de ce travail.

C'est à tes cotés que le mot « dévouement » a pris sa véritable connotation.

Je te remercie de m'aimer et souhaite ne jamais te décevoir.

A mon précieux trésor Mohammed Amine

Aucun mot ne peut exprimer ma joie de t'avoir dans ma vie.

Je remercie le bon DIEU qui a illuminé ma vie par ta présence.

Que DIEU te préserve.

A mes frères Mohammed et Talal

Chaqu'un de vous était un vrai parrain pour moi

Aucun mot ne pourrait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude.

Merci pour l'aide et le soutien que vous m'avez accordé.

Vos remarquables qualités humaines ont toujours suscité ma profonde admiration.

Je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon profond respect.

A mes frères Samir, Abdelatif, Abderrahim et Amine

Je vous dédie mon travail en témoignage de mon sincère attachement.

Je prie DIEU pour vous donner santé, bonheur et prospérité

A mes belles sœurs Fati et Lidwine

Vos encouragements et votre soutien m'ont toujours réconfortés.

Que ce modeste travail soit le gage de mon estime profonde et de ma vive reconnaissance.

A ma nièce Salma et mes neveux Walid et Soufiane

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

Que DIEU vous préserve.

*A ma très chère amie et véritable sœur Ikram BENTAMA, son mari
Hakim et leur petit ange Mohammed*

*Au nom de cette amitié rare et précieuse, je vous dédie cet ouvrage avec
tous mes souhaits de bonheur et de réussite.*

Je te remercie pour ton aide indéfectible.

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

Que DIEU vous réserve une vie heureuse.

*A mes très chères amies Ikram BELHOUCIN, Hanane et Ikram
ELZAARAOU*

*En souvenir de ces moments agréables passé ensemble, je vous prie de
trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon profond
respect.*

A ce grand monsieur BENTAMA Mustafa et ma chère tante Nadia

Vous étiez toujours de vrais parents pour moi.

Vos encouragements et votre soutien m'ont toujours aidé à aller vers l'avant.

Je vous prie de trouver dans ce travail le témoignage de mon affection.

A mes beaux parents Hassan IDRISSE et Saadia ELHIRECH

Au-delà de tous les mots de remerciements que je vous adresse, je veux louer en vous votre courtoisie et votre générosité.

Je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et ma reconnaissance.

A monsieur Miloud ELOUARDI, sa femme Latifa et leur enfants

J'ai eu de la chance d'être à coté de vous et de profiter de l'étendue de votre savoir. Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse impose le respect et représentent le modèle que nous serons toujours de suivre.

Merci Dr Latifa pour vos conseils et vos encouragements

Je vous prie de trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et l'assurance de mes sentiments respectueux.

A toute ma famille et ma belle famille

Je vous dédie ce travail avec toute mon affection et ma plus grande estime.

A tous mes amis que j'ai involontairement oublié de citer et qui n'en demeurent pas moins cher

*A Notre Maître et président de thèse
Le Professeur HIDA Mustafa*

Nous sommes très reconnaissant du grand honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir veillé à son élaboration avec patience et disponibilité.

Nous vous sommes très reconnaissant pour la qualité de l'enseignement théorique et pour l'atmosphère de travail agréable au service.

Soyez assuré de notre vive reconnaissance éternelle et notre profonde gratitude.

*A Notre Maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur BOUHARROU Abdelhak*

Nous avons l'honneur de compter parmi vos disciples et nous avons pu apprécier avec admiration vos grandes qualités humaines et professionnelles qui sont devenus un exemple pour nous.

Nous tenons à vous exprimer notre gratitude pour votre gentillesse et votre patience inépuisables.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance, de notre affection et notre profond respect.

*A Notre Maître et juge de thèse
Monsieur Le Professeur BONO Ouafae*

Nous avons été très sensibles à l'amabilité de votre accueil et l'intérêt que vous avez voulu accorder à ce travail en acceptant de le juger.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre respect.

*A Notre Maître et juge de thèse
Monsieur le professeur ATMANI Samir*

*L'honneur que vous nous faites en acceptant de juger de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profond respect.
Je vous prie de trouver ici l'expression de notre grande estime.*

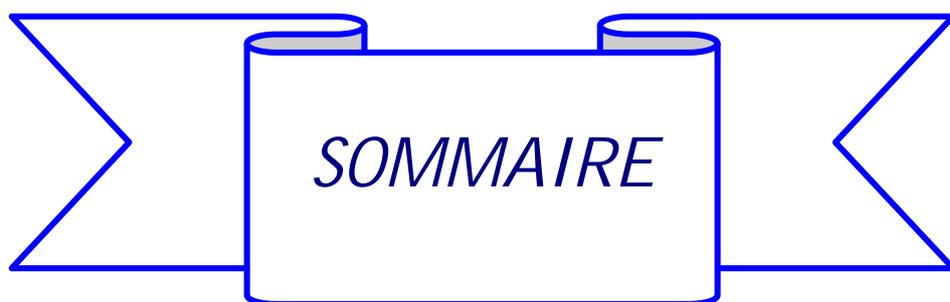
Remerciements à tous ceux qui ont aidé à l'élaboration de cette thèse :

ÄDr IDRISSI MOHAMMED

ÄDR AICHA ZEROUAL

ÄMR NABIL

ÄMME LATIFA



SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>ETUDE THEORIQUE</u>	4
I. <u>HISTORIQUE DU DEFICIT EN G6PD</u>	5
II. <u>GENERALITES SUR LE DEFICIT EN G6PD</u>	6
1. <u>Caractéristiques de la G6PD</u>	6
1.1. <u>Structure de la G6PD</u>	6
1.2. <u>Fonction de la G6PD</u>	10
2. <u>Physiopathologie et mécanisme du déficit en G6PD</u>	12
3. <u>Génétique du déficit en G6PD</u>	14
3.1. <u>Le gène de la G6PD</u>	14
3.2. <u>Aspects génétiques</u>	16
3.3. <u>Mécanismes de transmission</u>	17
3.4. <u>Notion de variantes et mutations identifiées au niveau de la G6PD</u>	23
4. <u>L'incidence dans le monde et la répartition géographique du déficit en G6PD</u>	27
4.1. <u>Incidence</u>	28
4.2. <u>Prévalence</u>	29
4.3. <u>Répartition géographique</u>	29
<u>NOTRE ETUDE</u>	40
I. <u>MATERIEL ET METHODES</u>	41
<u>La population étudiée</u>	41
1. <u>LES CRITERES D'INCLUSION</u>	41
2. <u>Les paramètres étudiés</u>	41
4. <u>FICHE D'EXPLOITATION</u>	42

5. <u>ETUDE STATISTIQUE</u>	43
II. <u>EXPOSITION DES DONNEES</u>	45
III. <u>RESULTATS</u>	49
1. <u>Etude épidémiologique</u>	49
2. <u>Etude clinique</u>	55
3. <u>Etude biologique</u>	59
4. <u>Traitement et évolution</u>	62
IV. <u>DISCUSSION</u>	64
1. <u>Discussion sur le plan épidémiologique</u>	64
1.1. <u>Fréquence de survenue</u>	64
1.2. <u>Age de survenue</u>	64
1.3. <u>Atteinte selon le sexe</u>	65
1.4. <u>Saison de survenue</u>	65
1.5. <u>Facteurs déclenchants</u>	66
2. <u>Discussion sur le plan clinique</u>	78
2.1. <u>Antécédents</u>	78
2.2. <u>Manifestations cliniques du déficit en G6PD</u>	79
2.2.1. <u>Anémie hémolytique aigue</u>	79
2.2.1.1. <u>Le favisme</u>	80
a. <u>La forme ictéro-hémoglobinurique</u>	80
b. <u>La forme hémolytique suraiguë</u>	81
c. <u>Les formes mineures</u>	81
2.2.1.2. <u>Hémolyses d'origine médicamenteuse</u>	81

2.2.1.3. <u>Hémolyses d'origine infectieuse</u>	81
2.2.1.4. <u>Hémolyses par acidocétose diabétique</u>	82
2.2.2. <u>Hémolyse chronique ou anémie hémolytique congénitale non sphérocytaire</u>	82
2.2.3. <u>Ictère néonatal par déficit en G6PD</u>	83
2.3. <u>Diagnostic différentiel clinique d'une anémie hémolytique</u>	85
2.4. <u>Formes associées</u>	88
2.4.1. <u>Association drépanocytose- déficit en G6PD</u>	88
2.4.2. <u>Association thalassémie- déficit en G6PD</u>	90
2.4.3. <u>Association Xeroderma- pigmentosum- déficit en G6PD</u> ...	90
3. <u>Discussion sur le plan biologique</u>	91
3.1. <u>Diagnostic positif du déficit en G6PD</u>	91
3.1.1. <u>Les examens d'orientation</u>	91
3.1.1.1. <u>L'hémogramme</u>	91
3.1.1.2. <u>Dosage de bilirubine</u>	92
3.1.1.3. <u>Recherche des corps de Heinz</u>	93
3.1.2. <u>Les examens de certitude</u>	94
3.1.2.1 <u>Tests de réduction de la méthémoglobine</u>	94
3.1.2.2. <u>Tests de réduction des colorants</u>	94
3.1.2.3. <u>Tests de stabilité du glutathion réduit ou test de Beutler</u>	94
3.1.2.4. <u>Le fluorescent spot test ou spot test de Beutler</u>	94
3.1.2.5. <u>Dosage enzymatique de la G6PD</u>	95
3.1.3. <u>L'électrophorèse de l'hémoglobine</u>	98

3.1.4. <u>Test de biologie moléculaire par l'étude de l'ADN</u>	99
3.2. <u>Diagnostic différentiel du déficit en G6PD</u>	99
3.2.1. <u>Les autres enzymopathies</u>	99
3.2.1.1. <u>La voie de la glycolyse érythrocytaire</u>	101
3.2.1.2. <u>Déficits enzymatiques intéressant le système d'oxydo- réduction du glutathion</u>	102
4. <u>Traitement et pronostic</u>	104
4.1. <u>Traitement curatif</u>	104
4.2. <u>Traitement préventif</u>	105
4.3. <u>Difficultés de prise en charge dans notre contexte</u>	106
4.4. <u>Pronostic et complications</u>	107
5. <u>Surveillance des sujets déficitaires</u>	109
5.1. <u>Diététique et suppléments de vitamines dans les cas d'hémolyses chroniques</u>	109
5.2. <u>Surveillance clinique et biologique</u>	110
V. <u>PREVENTION ET RECOMMANDATION</u>	111
1. <u>Recommandations</u>	111
2. <u>Conseil génétique</u>	114
<u>CONCLUSION</u>	116
<u>RESUME</u>	119
<u>ABREVIATIONS</u>	124
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	125



Les anémies hémolytiques sont dues à une augmentation importante de la destruction des hématies .Cette hémolyse exagérée peut être due à une anomalie des hématies ,on parle alors d' anémie hémolytique corpusculaire.

Cette anomalie peut porter sur :

- L'hémoglobine ;
- La membrane érythrocytaire ou
- L'équipement enzymatique.

Toutes ces anémies sont héréditaires, en général, seules les formes homozygotes sont graves.

L'anémie hémolytique par déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) compte parmi les anomalies constitutionnelles du métabolisme les plus communes, affectant plus de 400 millions de personnes dans le monde. La G6PD est une enzyme intervenant dans la glycolyse. Elle catalyse la transformation du glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconate.Parallèlement, cette réaction réduit l' nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP) en NADPH, agent antioxydant qui permet à l'érythrocyte de faire face aux agressions oxydatives (toxiques, infectieuses...).

Le gène codant pour la G6PD est situé sur le chromosome X. Le déficit s'exprime complètement chez les garçons hémizygotés et les filles homozygotes. Chez les filles hétérozygotes, la réduction de l'activité enzymatique dépend du degré de mosaïcisme.

Un déficit en G6PD est suspecté devant un ictère néonatal survenant chez un enfant, en particulier un garçon, originaire d'Afrique, du Sud-est asiatique ou du bassin méditerranéen. L'apparition est assez tardive entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour, mais l'intensité peut être élevée. L'importance de l'ictère n'est pas corrélée à l'hémolyse, c'est le résultat du déficit enzymatique hépatique. Une anémie régénérative d'intensité variable peut cependant accompagner cet ictère. Des

facteurs environnementaux favorisent l'hémolyse, tels qu'une infection néonatale ou une hypoglycémie et une acidose. Occasionnellement, l'anémie et l'ictère sont précoces si la mère a pris des produits oxydants en fin de grossesse. Enfin, le dosage enzymatique révèle une activité réduite en G6PD. Un résultat normal en période de régénération, lorsque le taux des réticulocytes est élevé, ne permet pas d'éliminer le diagnostic de déficit en G6PD, car l'activité enzymatique est plus élevée dans les cellules immatures.

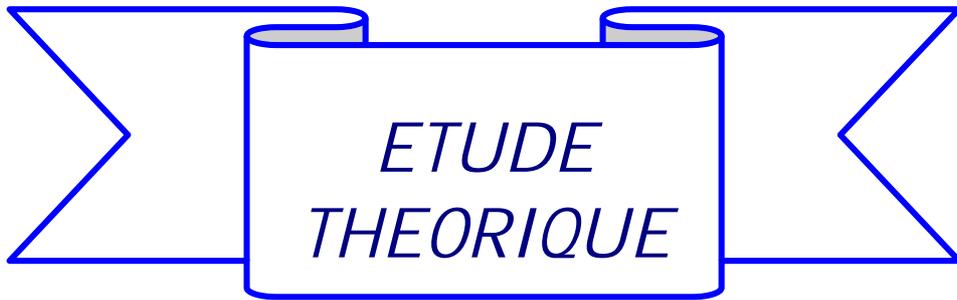
Le diagnostic précoce de déficit en G6PD permet de réduire l'incidence des crises hémolytiques ultérieures en déconseillant les médicaments ou aliments susceptibles de déclencher une crise hémolytique.

Au Maroc, les anémies hémolytiques par déficit en G6PD sont assez fréquentes. La plupart des patients sont vus dans un état d'hémolyse aigue qui nécessite une transfusion sanguine d'urgence, ce qui retarde le diagnostic de certitude, prive d'une part les patients d'un traitement préventif et d'autre part les expose aux hémolyses aigues et aux transfusions répétées.

Dans ce travail, nous proposons de faire une étude prospective portant sur les anémies hémolytiques par déficit en G6PD chez l'enfant au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès pendant 3 ans s'étalant du 1^{er} mars 2005 au 30 mai 2007.

Le but de notre travail est :

- Etudier les paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs ;
- Evaluer l'intérêt de dosage enzymatique, au cours et après la période d'hémolyse ;
- Identifier les difficultés de prise en charge dans notre contexte.



I. HISTORIQUE DU DEFICIT EN G6PD

La survenue d'accidents hémolytiques suivant la prise de certains aliments ou médicaments était connue depuis longtemps dans certaines populations. On peut certes s'interroger sur les recommandations, dans la Grèce antique, de Pythagore à l'égard des fèves : s'agissait-il d'interdits religieux ou de précautions sanitaires ? Hippocrate qui connaissait ces textes n'en a fait aucun état dans ses prescriptions diététiques [2]. En réalité, ce n'est qu'à la fin du XIX^{ème} siècle que paraît dans une revue de médecine portugaise la première observation clinique d'un malade faisant des poussées ictériques chaque fois qu'il mangeait des fèves [3]. Puis, à partir du début du XX^{ème} siècle, des cas de plus en plus fréquents sont rapportés dans la littérature [2]. Ils étaient surtout observés dans le sud de l'Italie, en Sardaigne et en Sicile et le terme de favisme est alors créé pour décrire cette curieuse susceptibilité qui ne concernait que des sujets méditerranéens et jamais des sujets originaires de l'Europe du Nord. La primaquine, donnée à titre préventif contre le paludisme depuis la Seconde Guerre mondiale, conduisait chez ces mêmes sujets à des accidents hémolytiques similaires. La liaison entre ces accidents et un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) a été montrée en 1956 par Carson et al. [4]

C'est en 1950 qu'a été découvert des effets hémolysants d'un antipaludéen (Primaquine) chez des noirs américains lors de la guerre du Vietnam :

- Carson (1956) : Imputabilité du phénomène de sensibilité à la Primaquine au déficit en G6PD. 1^{er} modèle d'enzymopathie érythrocytaire responsable d'une anémie hémolytique
- Harks (1959) : Individualisation de 2 formes cliniques :
 - Forme moins sévère chez les noirs américains
 - Forme plus sévère dans le Bassin méditerranéen
- 1967 : WHO Standardisation des méthodes d'étude de la G6PD pour la classification des nombreux variants décrits

- 1980 : Plus de 400 variants décrits
- 1986 : Clonage du cDNA
- 1996 : Ernest Beutler a estimé à 420 millions d'individus porteurs de cette anomalie génétique dans le monde.

Puis « Au » et ses collaborateurs, en 2000, ont cristallisé un mutant de la G6PD humaine, 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 [5]

II. GENERALITES SUR LE DEFICIT EN G6PD

1. Caractéristiques de la G6PD

1.1. Structure de la G6PD [6]

Chez l'homme, la G6PD est codée par un gène situé sur le locus q28 du chromosome X. Ce gène a été cloné et séquencé par Chen et al. en 1991. [7] Il s'étend sur une région d'environ 20 Kb, comporte 13 exons et code une protéine longue de 515 résidus d'acides aminés.

La G6PD est retrouvée dans la plupart des espèces, des micro-organismes à l'homme ; les quelques exceptions concernent des micro-organismes vivant dans des milieux pauvres en oxygène ou chez des parasites pouvant profiter de l'activité enzymatique de l'hôte. Les banques de données fournissent plus d'une cinquantaine de séquences, toutes très proches de celle de l'enzyme humaine. Ainsi, l'homologie de séquence est de 94 % entre mammifères et s'élève encore à 20 % lorsque l'on compare mammifères et micro-organismes [8].

La G6PD d'une bactérie, *Leuconostoc mesenteroides* a été la première à être cristallisée et étudiée par diffraction de rayons X: sa forme active est un homodimère [9]. Les données de cette étude ont conduit à une première tentative d'explication

des mutants de la G6PD humaine en termes de relation structure/fonction [10]. La G6PD humaine sauvage ne permet pas d'obtenir des cristaux autorisant une telle analyse. Les données sur l'enzyme humaine ont cependant été obtenues quelques années plus tard grâce à une variante, la G6PD Canton, où l'arginine en position 459 est remplacée par une leucine [11] et plus récemment sur une G6PD recombinante tronquée des 25 résidus N-terminaux [12]. La forme active de l'enzyme humaine est également un homodimère qui, dans les conditions physiologiques de pH et de force ionique, s'associe en tétramères avec toutefois un équilibre en faveur de la forme dimérique (Figure 1).

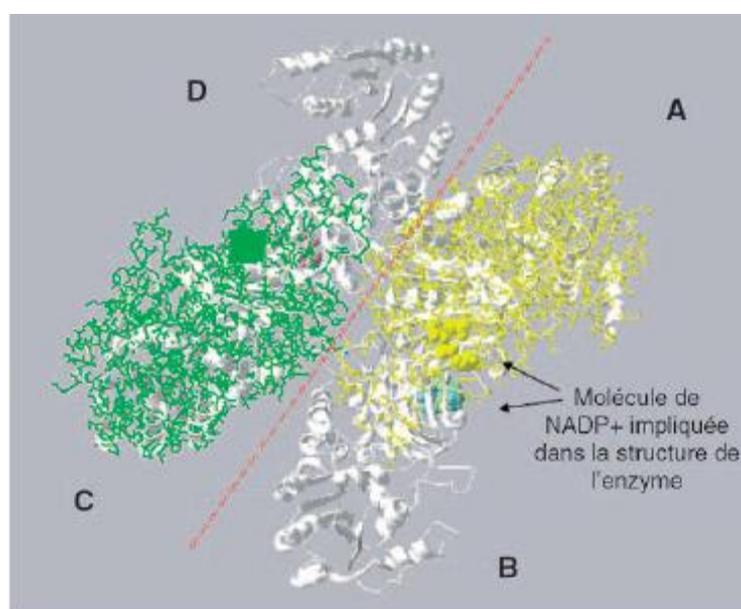


Fig. 1 : La forme active de la G6PD humaine est un homodimère qui, en fonction du pH et de la force ionique, s'associe en tétramère. Chaque sous unité comporte une molécule de NADPH+ faisant partie de sa structure et distincte de celle qui est impliquée dans le site catalytique.

Dans l'enzyme humaine, en première approximation, on reconnaît deux régions : la partie N-terminale, qui comprend les résidus 27 à 200, où se trouve le site catalytique, et une partie C-terminale plus large formée par un repliement antiparallèle de 9 feuillets plissés. Un examen plus détaillé permet de reconnaître

une douzaine de domaines distincts jouant un rôle dans la structure ou la fonction [11]. Chaque molécule de G6PD présente un site, proche de l'interface du dimère, où se fixe une molécule de NADP⁺. Il ne s'agit pas de la coenzyme de la réaction mais d'un élément de structure stabilisant la géométrie de la molécule. À distance de ce site, près de la région où se fixe le glucose-6-phosphate on observe une seconde molécule de NADP⁺, dite catalytique, qui est, elle, réduite en NADPH lors de la réaction enzymatique (Fig.2).

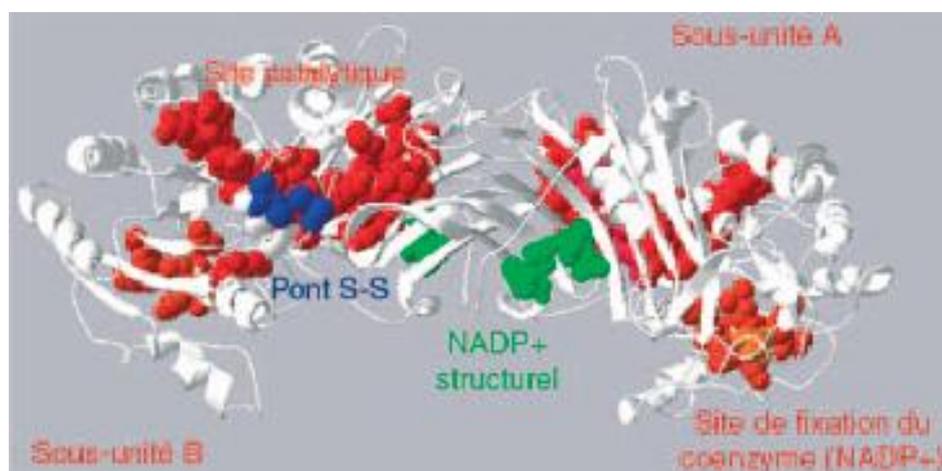


Fig. 2 : Plusieurs domaines importants dans la structure et la fonction de l'enzyme sont représentés dans cet homodimère fonctionnel.

En comparant les séquences d'une cinquantaine d'espèces, Notaro, Afolayan et Luzzatto ont identifié 12 régions conservées dans la molécule de G6PD qui ont sans doute un rôle dans la fonction et la structure de la molécule. Les localisations de ces régions et leur fonction probable sont indiquées dans le tableau ci-dessous : Tableau A [13-14].

Région I	résidus 34- 53	Exons 2 et 3	<u>site de liaison du coenzyme</u>
Région II	137-148	Exon 5	<u>core hydrophobe de la protéine</u>
Région III	166-180	Exon 6	zone conservée faisant face au centre actif
Région IV	193-218	Exon 6	<u>site catalytique</u>
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	<u>core hydrophobe de la protéine</u>
Région VIII	347-362	Exon 9-10	<u>core hydrophobe de la protéine</u>
Région IX	365-376	Exon 10	<u>core hydrophobe de la protéine</u>
Région X	388-404	Exon 10	contact entre sous-unités
Région XI	433-443	Exon 11	<u>core hydrophobe de la protéine</u>
Région XII	451-464	Exon 12	hélices alpha amphipatiques

Tableau A: localisation et fonction des 12 régions conservées dans la molécule de G6PD.

1.2. Fonction de la G6PD [6]

La G6PD (EC 1.1.1.49) catalyse la première étape de la voie des pentoses : elle transforme le glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconolactone qui s'hydrolyse en 6-phosphogluconate. Lors de cette réaction, une molécule de NADP⁺ est réduite, transformée en NADPH (Fig. 3).

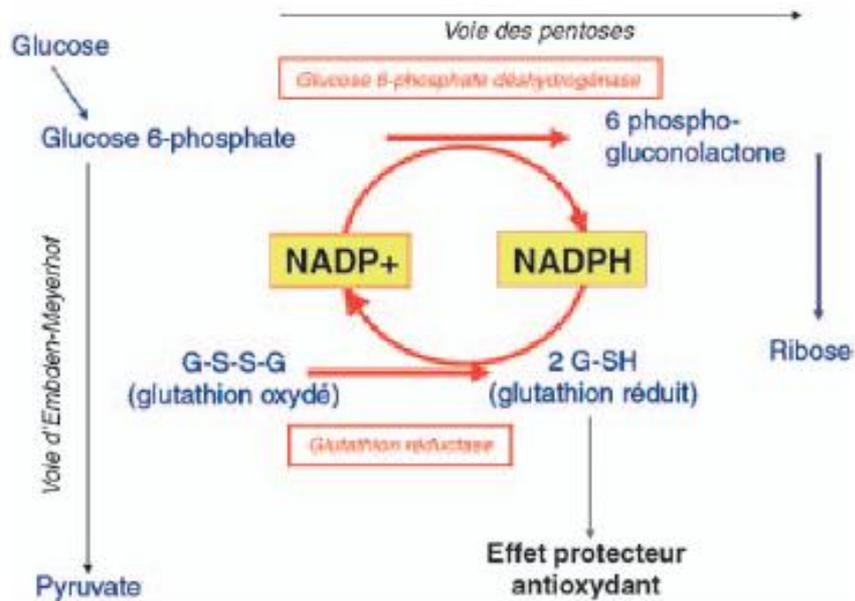


Fig. 3 : Position de la G6PD à l'entrée de la voie des pentoses.

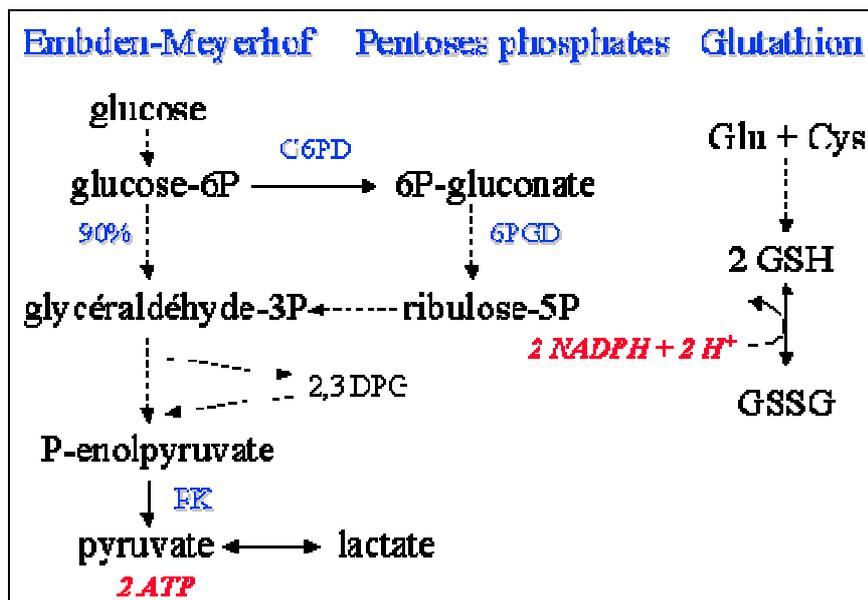


Fig. 4 : Métabolisme schématique du globule rouge [15]

La seconde réaction de cette voie (fig 4), qui consiste à transformer la 6-phosphogluconolactone en ribulose-6-phosphate, produit également du NADPH, mais chez les sujets déficitaires en G6PD, elle est totalement perturbée par le ralentissement de la première étape. Le NADPH joue un rôle essentiel dans la réduction des agents oxydants, en permettant en particulier, dans le globule rouge, de maintenir à un niveau élevé le pool de glutathion réduit, environ 500 fois en excès par rapport au glutathion oxydé. [16] Le glutathion réduit joue un rôle essentiel dans la détoxification des radicaux oxygénés (peroxydes) et dans le maintien sous forme réduite des résidus de cystéine des protéines érythrocytaires. Les rares cas de déficit de synthèse en glutathion réduit peuvent donc se présenter comme un déficit en G6PD. Il en est de même du stress oxydant permanent provoqué par certaines hémoglobines instables. Ce sont là deux cas de diagnostic différentiel à connaître.

Toute cellule nucléée est capable en permanence de synthétiser la G6PD pour se défendre contre un stress oxydant. Parmi les quelques enzymes produisant du NADPH, la G6PD est la seule dont la synthèse soit stimulée par un stress oxydant. Ceci implique que dans une cellule nucléée, une augmentation de synthèse permettra généralement de lever l'handicap d'une enzyme mutée à activité ou à stabilité diminuée. Dans l'érythrocyte normal, un stress oxydant ne peut agir sur la synthèse même de l'enzyme, en revanche il stimule l'activité de la voie des pentoses phosphates mais cette dernière fonctionne déjà pratiquement à son maximum chez un porteur d'un déficit en G6PD. Par ailleurs, il a été démontré chez la souris et dans les cultures de cellules souches embryonnaires qu'une absence totale d'enzyme (ou de son activité) est un facteur létal. Effectivement, parmi les déficits en G6PD décrits chez les hémizygotés, aucun n'aboutit à une absence totale de synthèse de l'enzyme, ou à une enzyme dont l'activité serait totalement abolie.

La situation est donc particulière dans la lignée érythrocytaire, où la synthèse protéique cesse rapidement après énucléation. Dans un globule rouge, seule persiste l'enzyme qui a été synthétisée dans les précurseurs érythroïdes. Dans le sang périphérique, l'activité enzymatique est à son maximum dans le réticulocyte et le globule rouge jeune. Chez un sujet normal, cette activité initiale est 50 fois supérieure à celle qui est suffisante à la vie de l'hématie en l'absence d'un stress oxydant, ce qui explique la bonne tolérance d'un déficit modéré. Avec une demi-vie de 62 jours, le stock d'enzyme disponible diminue régulièrement avec l'âge de la cellule et, chez le sujet normal, à la fin des 120 jours de vie de l'hématie, cette activité reste encore largement supérieure aux besoins [17, 18].

2. Physiopathologie et mécanisme du déficit en G6PD [19-20-21]

C'est une deuxième voie de dégradation du sucre (glycolyse) qui nous intéresse, la voie des pentoses, car la G6PD intervient d'emblée. Cette voie est dite accessoire car elle permet la fabrication d'une substance, le glutathion réduit (GSH) qui est le protecteur des cellules contre les agressions oxydatives, externes, toxiques. Pour ce faire le produit naturel, le glutathion oxydé (GSSG), doit gagner un électron par une procédure de réduction pour devenir un glutathion réduit (GSH). Le glutathion va chercher son électron dans une autre molécule, le NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit) qui redevient du NADP (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate).

Les molécules NADPH sont donc des molécules "transporteurs" importants d'électrons (et pratiquement les seules); ceux-ci leur seront pris par le glutathion, en permanence, pour fabriquer du glutathion réduit (ayant gagné un électron), indispensable à la protection des cellules contre les agressions oxydatives . Cette voie des pentoses est l'unique source de NADPH des globules rouges (alors que dans toutes les autres cellules de l'organisme, existe d'autres sources de NADPH) et

l'enzyme G6PD est la clef qui ouvre cette voie. Le glutathion réduit (GSH) redevient glutathion oxydé (CSSG) lors de son action contre l'agression oxydative que subit la cellule. Il doit donc être régénéré grâce au NADPH, lequel dépend de la présence de la G6PD.

Chez le sujet normal, les deux hydrogènes H libérés sur le premier carbone du glucose 6 phosphate sous l'effet de la G6PD s'unissent préférentiellement au NADP pour donner une molécule de NADPH, laquelle cède à son tour de manière préférentielle ses deux hydrogènes au glutathion oxydé qui devient alors du glutathion réduit.

Cette chaîne de réaction (fig 5) a un caractère répétitif: en présence d'une quantité suffisante de G6PD, elle se poursuit toujours, même si le milieu subit un apport accidentel de substances à haut pouvoir oxydant. Chez le sujet déficitaire en G6PD, l'apport de substances à haut pouvoir oxydant dévie la plus grande partie des hydrogènes et, en l'absence de NADPH, le cycle du glutathion se trouve bloqué de façon totale car le globule rouge, qui n'a pas de noyau, ne dispose plus des informations et de l'équipement nécessaire à la synthèse de nouvelles molécules de G6PD. Il n'est donc plus capable de fabriquer du NADPH ce qui entraîne sa mort prématurée. En résumé, s'il n'y a pas d'enzyme G6PD dans le globule rouge, il n'y a pas de NADPH, pas de glutathion réduit, donc pas de protection contre l'oxydation. Le globule rouge est à la merci des agresseurs et meurt.

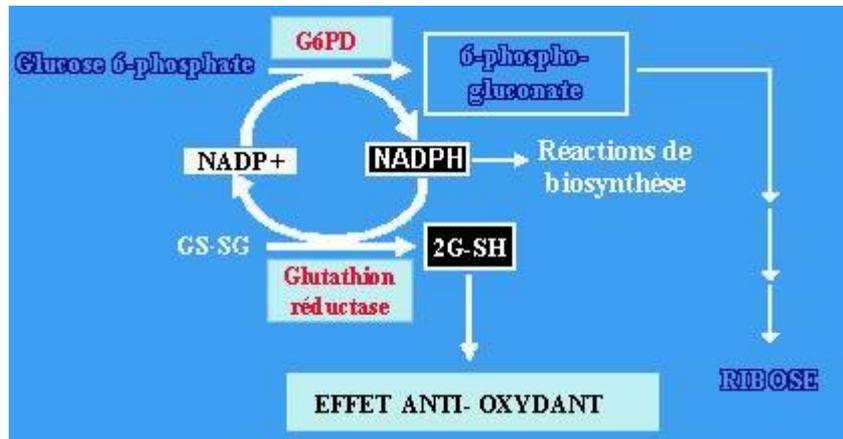


Fig. 5: Réduction des peroxydes par le système glutathion- voie des pentoses phosphates.

3. Génétique du déficit en G6PD [22-23-24-25]

3.1. Le gène de la G6PD

On a maintenant "cloné" le gène de la G6PD et "séquencé" son ADN, permettant de comprendre toutes les variantes existantes du déficit grâce au diagnostic fait par la biologie moléculaire. La localisation exacte du gène de la G6PD sur le chromosome X a été mise en évidence en 1980 par Pai et ses collaborateurs, sur la partie basse dite q du chromosome X en position 28 (fig 6-7). On parle de la position Xq28 du gène de la G6PD sur le chromosome X.

Le schéma (fig. 8) de cette partie inférieure du chromosome X montre la position 28 occupée par le gène de la G6PD, très près de la position X27, 3 [syndrome de l'X fragile ou de l'hémophilie A (facteur VIII)]. Le gène de la G6PD s'étend sur plus de 20 kilobases. Il comporte 13 exons, dont le premier n'est pas traduit. Entre les 2^{ème} et 3^{ème} 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 transcrit qui code pour 515 résidus est de 2157 paires de bases.

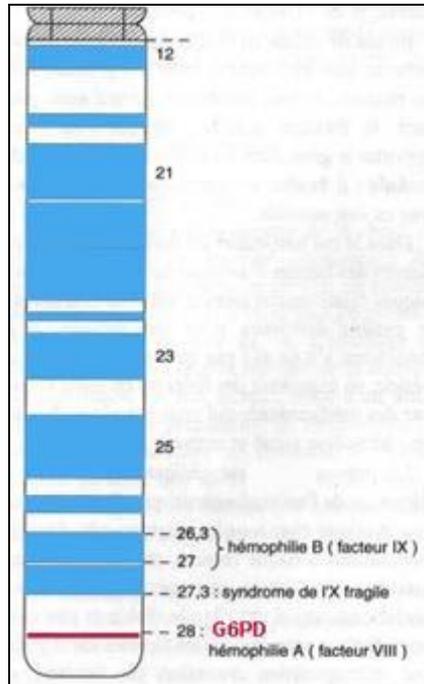


Fig. 6: Bras court du chromosome X. [24]

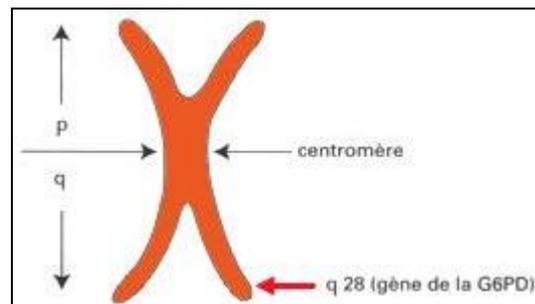


Fig. 7 : Représentation du chromosome X et position du gène de la G6PD au locus xq28 (d'après Paie et coll. 1980).

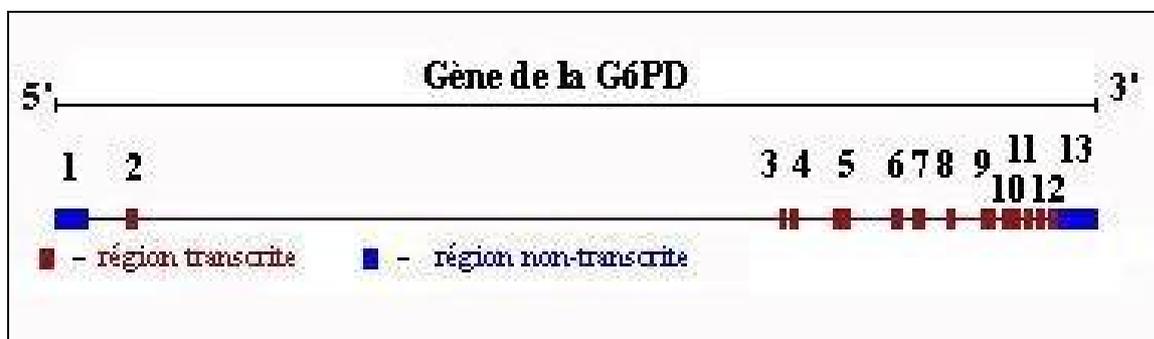


Fig. 8: Partie inférieure du chromosome X [24]

3.2. Aspects génétiques: [26]

Le déficit en l'enzyme de la G6PD est l'anomalie génétique la plus répandue dans le monde mais inégalement selon les régions. C'est une affection héréditaire liée au sexe car elle provient d'un gène anormal d'un chromosome sexuel X. C'est une anomalie génétique essentiellement transmise par les mères et atteignant leurs enfants de sexe masculin. La notion d'hérédité est vieille comme le monde; on sait depuis toujours que les enfants ressemblent à leurs parents ou bien à un aïeul, et que, dans certaines familles, des traits caractéristiques se transmettent de génération en génération; les maladies peuvent donc se transmettre par l'hérédité.

Depuis les années 60, nous savons que les chromosomes sont principalement formés par de l'ADN, molécule dans laquelle est stockée l'information génétique décidant des caractères héréditaires de l'individu. Les chromosomes sont des petits filaments torsadés contenus dans le noyau des cellules de l'organisme. Les caractéristiques personnelles de chaque individu sont commandées par des facteurs distincts alignés bout à bout dans chaque chromosome. Ces facteurs furent baptisés "gène". Un chromosome peut être conçu comme une sorte d'alignement de gènes comme les perles enfilées d'un collier, chaque perle (chaque gène) correspondant à une information importante de la personnalité génétique de chaque individu. C'est en 1956 que fut démontrée l'existence de 46 chromosomes dans les cellules humaines, formant ce que l'on appelle le caryotype de l'espèce humaine. Chaque cellule de chaque être humain contient ainsi 46 chromosomes qui sont en fait 23 paires différentes de chromosomes. Chaque paire est présente en deux exemplaires dans les cellules, et on dit que le caryotype humain est formé de 23 paires de chromosomes homologues.

Si on compare le caryotype de l'homme à celui de la femme, on constate que parmi les 23 paires de chromosomes homologues, seules 22 paires sont identiques

dans les deux sexes. La 23^{ème} paire est formée chez la femme par 2 chromosomes semblables, on les appelle XX, alors que chez l'homme, la 2^{ème} paire est formée d'un chromosome semblable à ceux de la 23^{ème} paire de la femme (chromosome X) et d'un second chromosome différent (chromosome Y). Ces chromosomes portent les caractéristiques du sexe de l'individu: ce sont les chromosomes sexuels (XX chez la femme et XY chez l'homme).

3.3. Mécanismes de transmission [27-28]

Dans le déficit en G6PD:

- Un garçon déficitaire en G6PD a un gène anormal sur le chromosome X venu de sa mère transmettrice et un chromosome Y de son père.
- Une fille, en revanche, possède toujours deux exemplaires des gènes portés par les deux chromosomes X. Elle peut être hétérozygote, c'est-à-dire porter sur l'un de ses deux chromosomes X cette anomalie génétique, tout en étant parfaitement normale, puisqu'elle possède ce même gène, normal, sur le deuxième chromosome X dont elle dispose. C'est le cas le plus fréquent: cette fille est dite "transmettrice" de l'anomalie génétique par son chromosome sexuel X défectueux. Elle va donc transmettre à son enfant mâle l'un ou l'autre de ses chromosomes X et donc transmettre ou non à son fils cette anomalie. Si elle transmet le chromosome X défectueux, comme le chromosome Y qui vient du père ne comporte pas ce gène, ce garçon XY sera atteint du déficit et donc prédisposé à tomber malade dans certaines circonstances déjà décrites.

Dans ces cas les plus fréquents, on dit que le garçon atteint est hémizyote pour le déficit car son chromosome X transmis par sa mère comporte un gène déficient et le chromosome Y donné par son père ne comporte pas l'anomalie.

Dans la plupart des cas de déficit en G6PD, la mère est hétérozygote, elle est transmettrice du déficit (sans être atteinte elle-même) et le père normal; il y aura

alors 50 p. 100 de chance pour que chacune de leurs filles soit porteuse de l'anomalie génétique, 50 p. 100 de chances pour que chacun de leurs fils soit atteint du déficit. (fig. 10).

Si le père est déficient en G6PD et la mère normale, tous les enfants mâles seront normaux et toutes les filles seront porteuses du déficit, ce qui veut dire que ces filles pourront transmettre le déficit à leurs fils. (Fig. 11).

Enfin il est des cas très rares où les filles peuvent, à la fois, transmettre le déficit et en être atteintes elles-mêmes: c'est le cas des filles homozygotes chez lesquelles les deux chromosomes X vont porter le même gène anormal pour la G6PD car leur mère est transmettrice d'un chromosome X porteur du déficit en G6PD et leur père déficitaire peut aussi leur transmettre un chromosome X porteur du déficit en G6PD (figure12).

Les figures 9 à 12 expliquent les mécanismes de transmission génétique.

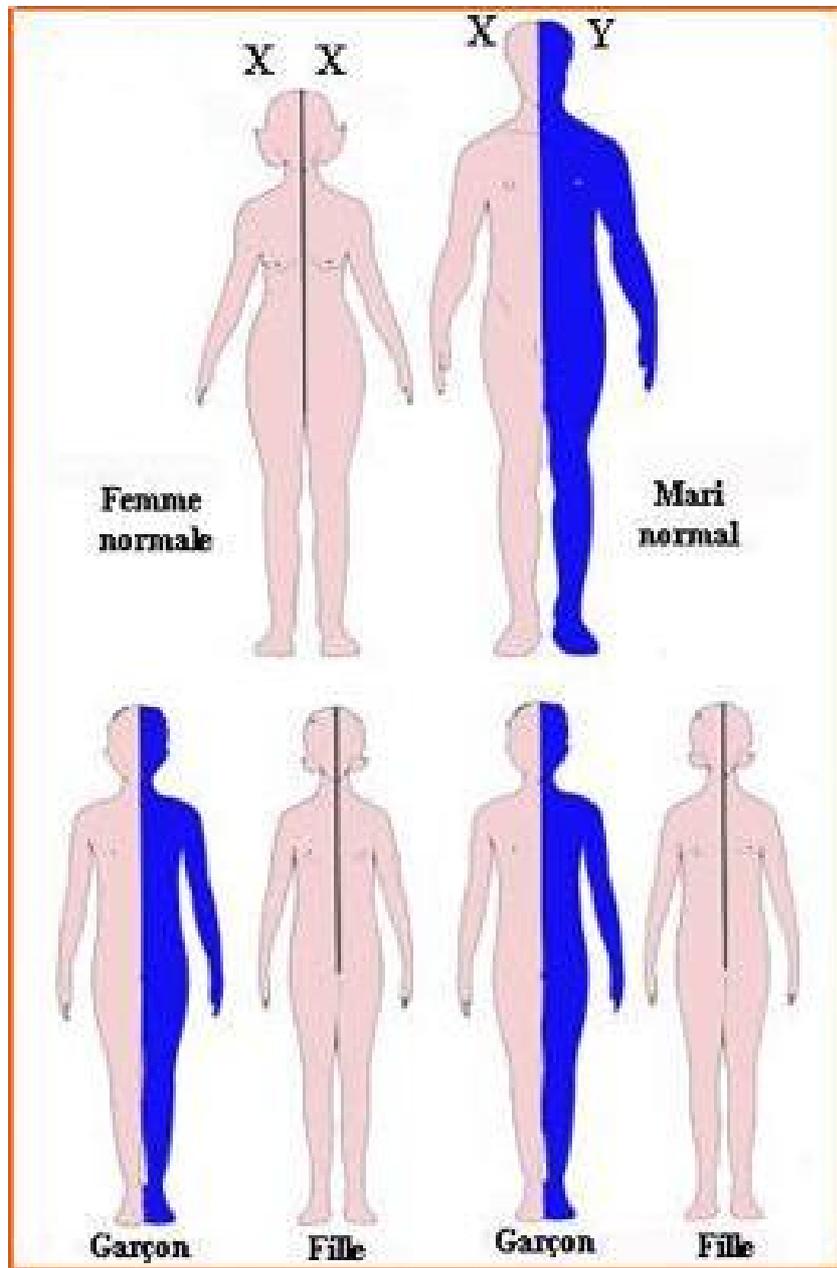


Fig. 9: La transmission du déficit est héréditaire et familiale. Le déficit est lié à une anomalie du gène de la G6PD situé sur le chromosome X. La transmission se fait selon les lois de la génétique. La mère (XX) transmet 1 X à chaque enfant et le père (XY) transmet soit un X, soit un Y à chaque enfant. Lorsque les 2 parents sont normaux (car tous les X sont normaux, c'est-à-dire non porteurs du déficit en G6PD): ils ne peuvent transmettre un déficit qu'ils n'ont pas à leurs enfants.

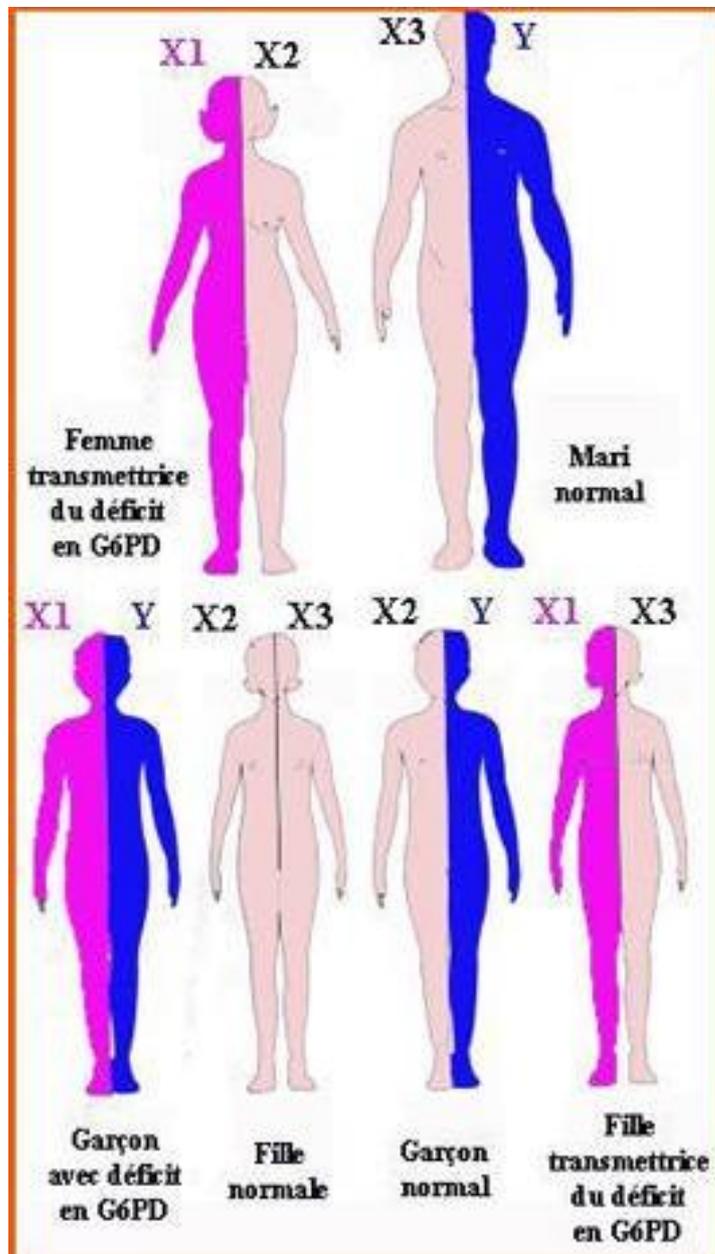


Fig. 10: La mère est "transmettrice" du déficit en G6PD (un X est anormal, l'autre X normal) et le père normal (son seul X est normal): il y a une chance sur deux (50 p. 100) que chacune de leur fille soit également transmettrice, et une chance sur deux (50 p. 100) que leurs garçons naissent avec ce déficit.

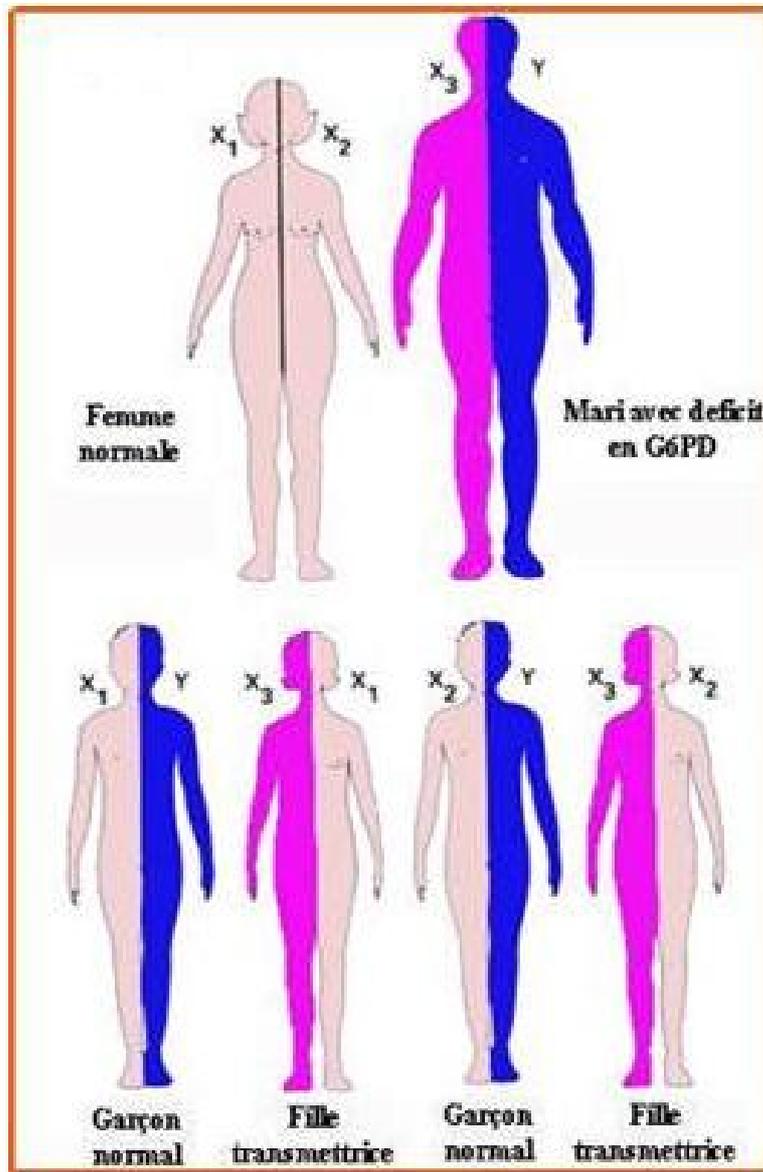


Fig.11: Si le père a un déficit en G6PD (son seul X est anormal) et que la mère est normale (ses 2 X sont normaux): tous leurs garçons seront normaux et toutes leurs filles seront transmettrices. Cela veut dire que les filles d'un mâle déficitaire pourront avoir des enfants déficients.

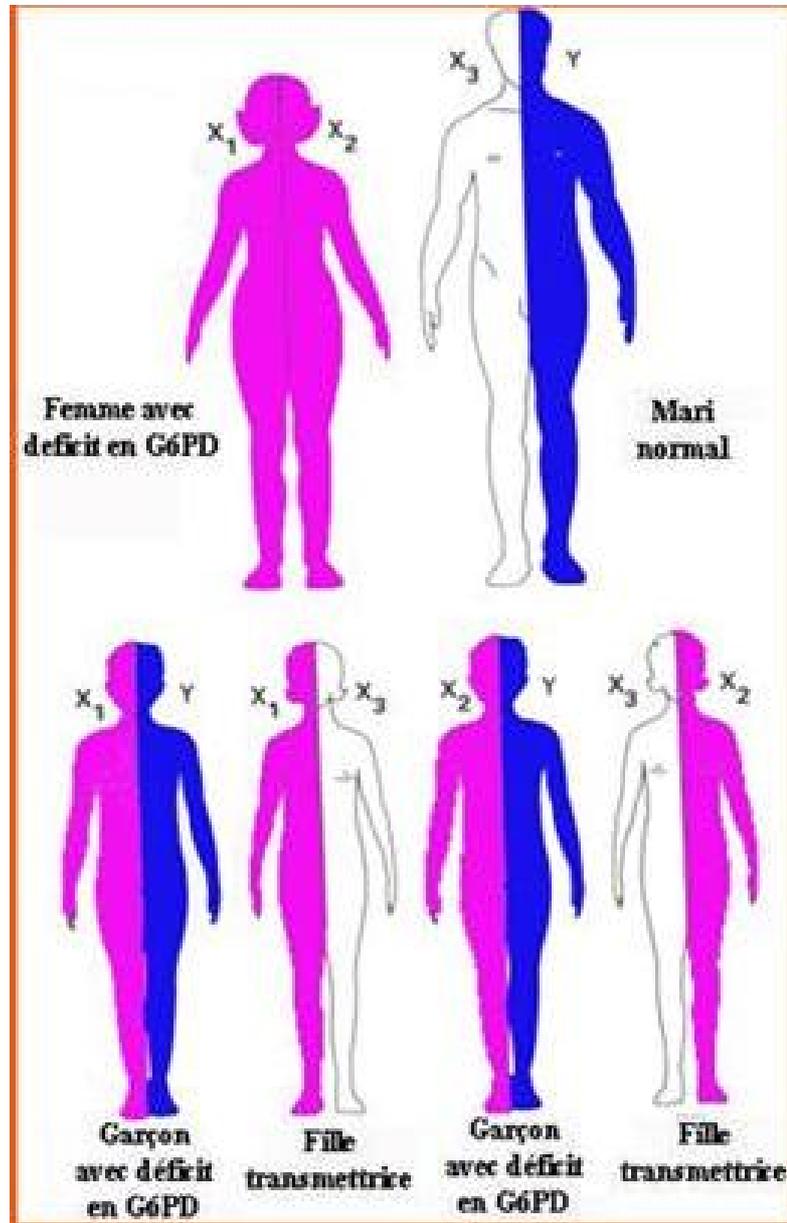


Fig. 12: Les femmes à la fois transmettrices et atteintes du déficit sont très rares, et sont le fait d'un couple où le père est atteint et la mère transmettrice. Si elles épousent un homme normal tous leurs garçons auront le déficit et toutes leurs filles seront transmettrices

Dans le cas du déficit en G6PD, la transmission de l'anomalie génétique est toujours récessive chez la femme car, pour qu'une femme soit transmettrice et atteinte elle-même, il faut que ses deux chromosomes X soient déficitaires.

Les femmes hétérozygotes pour le déficit en G6PD sont donc normalement transmettrices, mais sans risque de pathologie, ayant théoriquement 50 p. 100 de globules rouges déficitaires en G6PD en raison de la "lyonisation" (un processus d'inactivation d'un des deux chromosomes X dans les cellules de l'embryon féminin). Cependant cette répression étant aléatoire, certaines femmes hétérozygotes présenteront une majorité de globules rouges déficitaires en G6PD dans leur sang et par conséquent auront un risque hémolytique important, en étant transmettrices.

Par contre, la transmission de l'anomalie génétique par un père atteint se fait de façon dominante puisque son seul chromosome X est atteint.

3.4. Notion de variantes et mutations identifiées au niveau de la G6PD [24-29-30-31-32].

La compréhension du déficit se complique si l'on sait que, depuis les années 50 (où l'on a découvert l'existence de ce déficit, les pathologies qu'il peut entraîner et l'anomalie génétique d'origine), on a mis en évidence différents types de déficit en G6PD. L'enzyme normale est génétiquement polymorphe.

On distingue :

* Les formes A et B se distinguent par leur migration électrophorétique. La G6PD normale est de type B+. Un polymorphisme fréquent résulte d'un changement d'acide aminé en position 126 (asparagine ->acide aspartique) : il se limite à modifier les propriétés électrophorétique de l'enzyme et conduit à la forme A+.

* Les déficits modérés:

- La G6PD de type A moins (A-), surtout répandue en Afrique;
- La G6PD de type B moins (B-), surtout répandue autour du Bassin méditerranéen.

* Les déficits pouvant entraîner une maladie chronique sévère.

En se basant sur des propriétés biochimiques et des manifestations cliniques on a décrit, plus de 400 variantes que l'on pensait être différentes.

Les études de biologie moléculaire caractérisant les mutations de façon précise au niveau du gène ont limité ce nombre à un peu plus de 120.

On s'est efforcé de classer ces variantes en différentes catégories:

Classification en types :

- La G6PD de type A – (fig 13) : mutation du type A moins (A-), est la plus fréquente des variantes du déficit. Elle est due à deux anomalies: la première est responsable du phénotype A qui correspond à une différence de mobilité électrophorique résulte du remplacement de l'asparagine en position 126 par un acide aspartique. Cette modification de structure est pratiquement sans effet sur la fonction de l'enzyme. Le déficit de l'activité de l'enzyme provient d'une seconde mutation altérant une zone plus impliquée dans la fonction de l'enzyme. On connaît ainsi trois types d'anomalies répondant au phénotype A-:

§ Asn 126 -> Asp associée à Val 68 ->Met

§ Asn 126 -> Asp associée à Arg 227 -> Leu

§ Asn 126 -> Asp associée à Leu 323 -> Pro

Elle est très fréquente chez les Noirs: 20p. 100 chez les Noirs mâles africains et 11 p. 100 chez les Noirs mâles américains. On peut, dans les cas d'atteinte, ne retrouver chez les garçons que 5 à 15 p. 100 de l'activité enzymatique normale. 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.

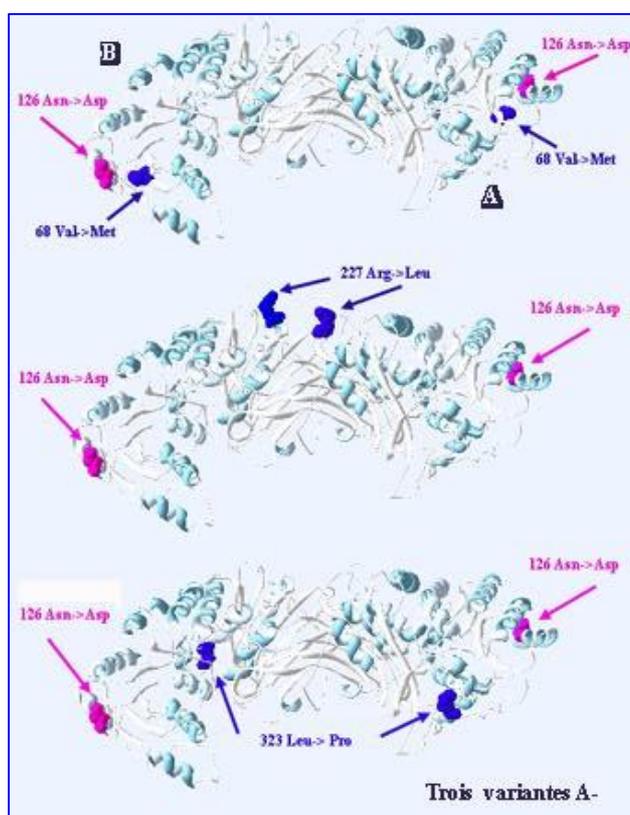


Fig. 13 : Variantes de la G6PD

La G6PD de type méditerranéen (fig. 14) Ser 188 ->Phe (ancien type B-). C'est la forme la plus souvent observée dans les populations du pourtour de la Méditerranée (Italie, Sicile, Sardaigne, Grèce, Moyen-Orient, Caucase). Cliniquement, on observe la fréquence de la jaunisse néonatale, la possibilité d'hémolyse chronique mais aussi la possibilité d'hémolyse aiguë en cas d'agression extérieures.

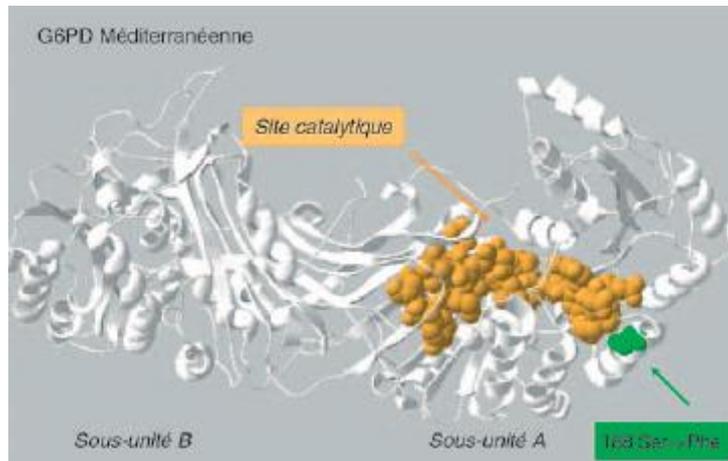


Fig. 14 : La représentation tridimensionnelle de la G6PD nous montre que l'anomalie de structure, à l'origine de la forme méditerranéenne, est située à distance du site catalytique.

De nombreuses autres variantes ont été décrites par des chercheurs, au Japon, en Chine, etc., on les appelle en général du nom du lieu où on les a découvertes (Canton, Hong-Kong, Boston, Kartoum, Castilla, etc.).

- Classification de l'OMS. Elle procède d'une autre démarche et se fonde sur le niveau de l'activité de l'enzyme de la G6PD dans les globules rouges et l'importance des manifestations cliniques possibles:
 - classe I : déficit sévère, associé à une anémie hémolytique de type non sphérocytaire, souvent chronique et parfois aiguë (1 à 2 p. 100 d'activité enzymatique). Les anomalies de structure sont le plus souvent localisées à proximité du NADP constitutif et de l'interface entre les sous-unités du dimère.
 - classe II : déficit intermédiaire, correspondant plutôt au type B du pourtour de la Méditerranée, avec hémolyse aiguë possible, hémolyse

chronique et fréquence de la jaunisse néonatale (de 3 à 10 p. 100 d'activité enzymatique);

- classe III : déficit modéré (entre 10 et 40 p. 100 d'activité enzymatique résiduelle); forme africaine A-, la plus répandue; hémolyse chronique et aiguë possible; jaunisse néonatale rare.
- classe IV : Il n'y a pratiquement aucune anomalie de la fonction enzymatique. A ce groupe se rattache la variante A+.

4. L'incidence dans le monde et la répartition géographique du déficit en G6PD. [31-33-34-35]

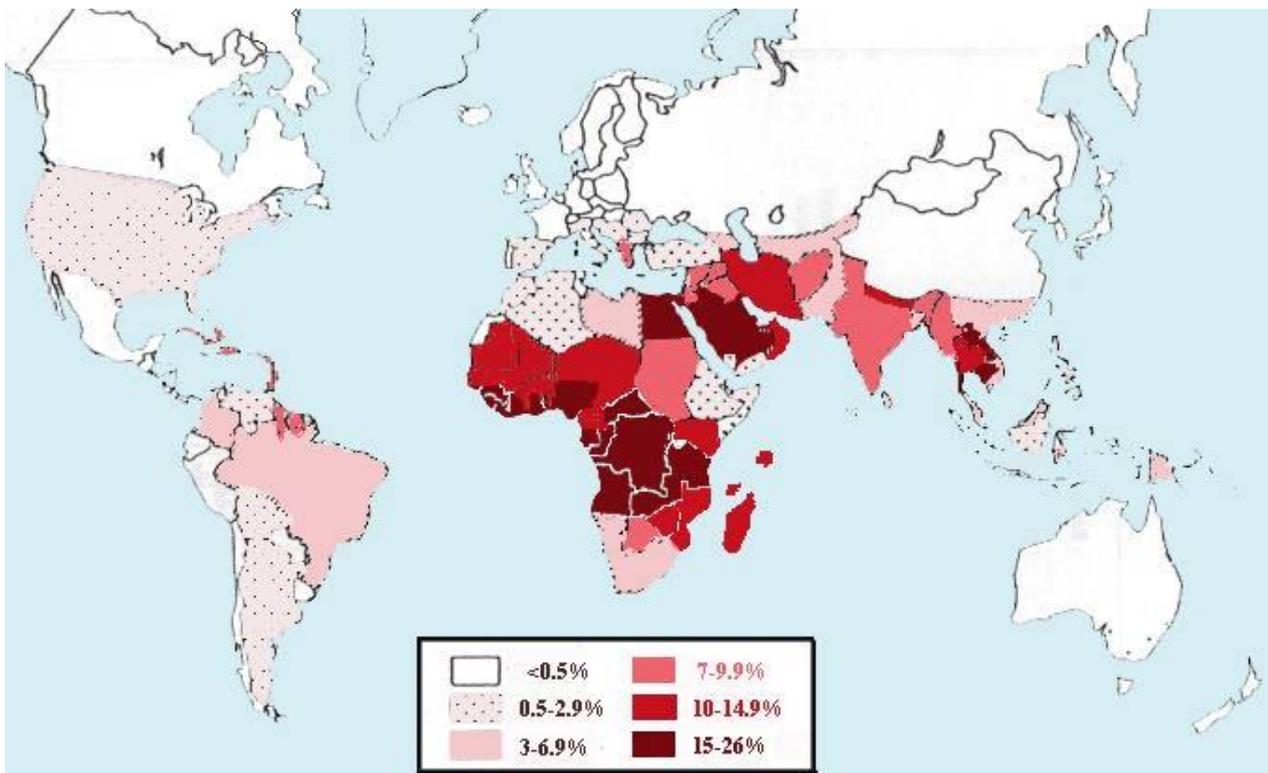


Fig. 15 : Répartition géographique du déficit en G6PD dans le monde [14]

Cette carte (fig. 15) de la distribution du déficit en G6PD dans les différentes populations est celle établie par les travaux de Livingstone et Luzzatto et correspond à celle diffusée par l'OMS. La fréquence exacte du déficit dans le Monde est cependant mal connue, et les chiffres retrouvés dans la bibliographie ne sont le plus souvent que des estimations.

4.1. Incidence :

C'est le nombre de personnes déficitaires, à un moment donné, dans une population donnée.

Pour l'OMS, 7.5% de la population mondiale aurait l'une des variantes du déficit en G6PD mais souvent sans manifestations cliniques, et environ 3.4 % de cette population aurait un risque de pathologie potentielle.

La population du monde, en 1995, était ainsi répartie:

- Afrique: 720 millions, soit 12,8 p. 100 de la population mondiale,
 - Amérique: 753 millions, soit 13,2 p. 100 de la population mondiale;
 - Asie: 3 451 millions, soit 60,5 p. 100 de la population mondiale;
 - Europe: 581 millions, soit 10,2 p. 100 de la population mondiale;
 - Océanie: 28 millions, soit 0,5 p. 100 de la population mondiale;
- soit en tout 5 milliards 702 millions d'individus.

Si l'on prend le taux de 3,4 p. 100, on obtient un "stock" de 190 millions d'individus atteints de ce déficit.

Si l'on prend le taux de 7,5 p. 100, on obtient un "stock" de 400 millions d'individus atteints de ce déficit.

Le rapport de 1985 (actualisé en 1989) de l'OMS cite le chiffre de 150 millions de déficitaires dans le monde. Ernest Beutler en 1996 cite le chiffre de 420 millions d'individus déficitaires.

4.2. Prévalence :

C'est le nombre des nouveau-nés déficitaires, à un moment donné, dans une population donnée.

L'OMS estimait en 1989 à 130 millions les naissances, par an, dans le monde, et à 4,5 millions le nombre de bébés naissant chaque année, ayant un potentiel de déficit en G6PD.

4.3. Répartition géographique :

Les chiffres donnés pour les pays qui auraient peu de déficitaires dans leur population, comme l'Europe, ne tiennent pas compte semble-t-il des migrations récentes et fréquentes de population des pays du Sud vers les pays du Nord. Les populations à risques sont connues par les rares études épidémiologiques ou les estimations du pourcentage d'hommes déficitaires dans une région ou un pays donné.

Les régions les plus affectées par ce déficit sont:

- L'Afrique subsaharienne;
- Les pays européens du pourtour de la Méditerranée, le Maghreb, le Proche et le Moyen-Orient;
- Le Sud-est asiatique, les Philippines, la Malaisie;
- La Chine du Sud, l'Inde;
- Les USA, les Antilles et l'Amérique Latine (par les migrations venues d'Afrique, du pourtour de la Méditerranée et d'Asie).

La répartition s'établit ainsi :

4.3.1. Race caucasoïde

4.3.1.1. Europe septentrionale et occidentale

Le déficit y est sporadique, peu de cas ont été décrit, par exemple en Irlande, la variante Gd carswell, ces variantes décrites en Europe septentrionale se manifestent généralement par des déficits sévères.

4.3.1.2. Europe méridionale [36]

a. Italie

La fréquence du déficit dans le nord du pays est très faible. Dans le sud, elle est de 1 à 7%. Par contre, en Sardaigne et en Sicile, le déficit peut atteindre 34% de la population, dans ces régions, le déficit se manifeste essentiellement par une hémolyse aigue, avec ictère néonatal sévère.

b. Grèce

La fréquence est de l'ordre de 1 à 3%, mais peut être plus élevée dans certaines îles. Les déficits constatés se traduisent surtout par une anémie hémolytique aigue, un favisme ou un ictère néonatal sévère.

4.3.1.3. Europe de l'Est

De très rares cas ont été signalés en Pologne ou chez les sujets d'origine slave.

4.3.1.4. Moyen - Orient [34-37]

Les populations essentiellement touchées sont d'origine juive, plus fréquemment chez les juifs Sépharades, avec une fréquence maximale chez les juifs Kurdes : 60 à 75% sont atteints.

Des fréquences élevées ont été observées dans certains pays :

- Iran : 7 à 12%
- Irak : 9 à 15%

- Egypte : 3 à 26%

- Turquie : 0,5 à 11,5%

En Arabie Saoudite, le déficit est présent chez 13% des hommes avec des pointes chez des musulmans Chiites.

Au Liban, la fréquence varie selon les groupes ethniques : chez les Druzes, elle est nulle alors qu'elle atteint plus de 6% chez les Sunnites.

4.3.1.5. Afrique du Nord- Maghreb

Le déficit est assez important sur la rive sud de la méditerranée. 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.

3.2. Race Mongoloïde [38-39-40]

Il s'agit de formes graves dues à un déficit enzymatique profond.

En Thaïlande, la variante Bangkok est la plus répandue, les taux varient entre 7 et 33%.

En chine, par contre, les taux sont entre 2,5% et 16%.

Dans le Taiwan, les variantes les plus communes sont : Gaoshou, mahidol, Canton, Kaiping, Taiwan-Hakka, les taux oscillent entre 1,77% et 5,47%.

En Océanie, le déficit est présent chez les mélanésiens et peut atteindre jusqu'à 33% de la population dans certaines tribus de nouvelle Guinée.

4.3.3. Race négroïde [41-42-43-44]

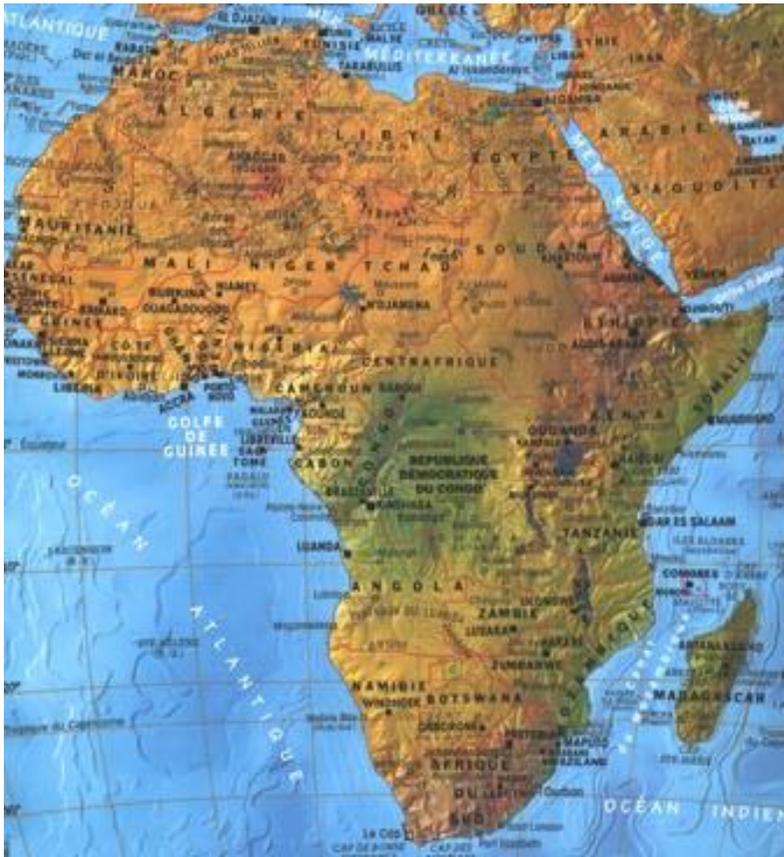
Le déficit y est très fréquent, 20 à 25% sont atteints en Afrique notamment en Afrique centrale et 24% dans la population américaine.

Les taux sont plus élevés chez les noirs Africains que chez les noirs Américains :

◇ Afrique : Angola 27%
Nigeria 25%
Ghana 24%
Tanzania 28%
Congo 23%
Kenya 25%

◇ Amérique : USA 17%
Brésil et Antilles 8%
Venezuela 12%

Tableau B: Répartition du déficit en G6PD dans les divers pays d'Afrique



Algérie	2 à 7%	Maroc	0,6%
Angola	17 à 27%	Nigéria	10 à 27%
Botswana	3%	Ouganda	15%
Burundi	2 à 6%	République d'Afrique du Sud	3 à 9%
Cameroun	20%	République Centre Africaine	4%
Canaries	7,8%	Rwanda	2 à 6%
Égypte	3 à 8%	Sénégal	5 à 12%
Éthiopie	0%	Seychelles	10,5%
Gambie	12 à 24%	Soudan	5,8
Ghana	24%	Swaziland	4%
Kenya	2 à 25%	Tanzanie	2 à 28%
Libye	1 à 4%	Tunisie	0,9 à 3%
Madagascar	14%	Zair	6 à 23%
		Zimbabwe	4 à 20%

Tableau D: Répartition du déficit en G6PD en Océanie

Australie	0.25 à 2%
Nouvelle-Zélande	0.2 à 1%

Tableau E: Répartition du déficit en G6PD dans les pays du Proche et du Moyen-Orient

Arabie Saoudite	4 à 10%	Liban	1 à 8%
Emirats Arabes Unis	10 à 20%	Palestine	3%
Iraq	9 à 15%	Syrie	8%
Jordanie	8 à 9%	Turquie	0,5 à 10%
Koweït	14%	Yémen	5%



Tableau F: Répartition des déficits en G6PD dans les pays et régions d'Asie

Bangladech	3%	Kurdistan	10à 58%
Birmanie	9%	Laos	16,5%
Cambodge	18%	Malaisie	2à 17%
Caucase	4à 28%	Népal	8%
Chine du nord	0,1%	Pakistan	2,5 à 6,5%
Chine du sud	4,5%	Philippines	3à 26%
Corée	0,5%	Singapour	3,1%
Indes	0,6 à 13%	Siri lanka	5,5%
Indonésie	2à 16%	Taïlande	7à 26%
Japon	0,3 à 1%	Vietnam	1à 2%



Tableau G: Répartition du déficit en G6PD en Europe

Albanie	3%	Italie continentale	0.3 à 3%
Allemagne	0.22%	Luxembourg	0.28%
Autriche	0.22%	Malte	4.1 à 5.8%
Belgique	0.18%	Pays-Bas	0.3%
Bulgarie	2.7%	Portugal	1 à 2%
Chypre	3.2 à 3.5%	Rhodes	7 à 20%
Crête	4.2%	Roumanie	0.7%
Danemark	0.13%	Royaume-Uni	0.35%
Espagne	0.5 à 0.8%	Russie	4%
France	0.39%	Sardaigne	4 à 34%
Grèce continentale	3 à 10%	Suède	0.17%
Hollande	0.31%	Ex-URSS	1 à 5%
Hongrie	1.4 a 2.7%	Ex-Yougoslavie	1%

Tableau H: REPARTITION GEOGRAPHIQUE DU DEFICIT EN G6PD A TRAVERS LE MONDE

PAYS	FREQUENCE						
		Zimbabwe	4 – 20%	Etats- Unis		Philippines	5 – 12.7%
AFRIQUE		Swaziland	4%	Blancs	Très rare	Thaïlande	7 – 33%
Algérie	0 – 12%	Ouganda	15%	Noirs	7 – 17%	Turquie	1 – 11%
Angola	17 – 27%			PAYS	FREQUENCE	Malte	4.1 – 5.8%
Botswana	3%	AMERIQUE		Esquimaux	0%		
Burundi	2 – 6%	Bolivie	Très rare			EUROPE	
Cameroun	20%	Brésil	7%	ASIE		Allemagne	rare
R. centrafricaine	4%	Canada	Rare	Afghanistan	Très rare	Espagne	rare
Congo	Rare	Chili	Très rare	Arabie Saoudite	20 – 50%	France	Rare
Egypte	3- 26%	Colombie	0 – 22,5%	Bomeo	6 – 30%	Grèce	1 – 32%
Ethiopie	0%	Curaçao	12,5%	Brunei	6.3%	Hongrie	1.4 – 2.7%
Gambie	12 – 22%	R. Dominicaine	Très rare	Chine	2.5 – 5%	Italie	0 – 35%
Ghana	24%	Guyane Française	0%	Chypre	0 – 10,6%	Norvège	Rare
Kenya	2 – 25%	Mexique	Rare	Hong Kong	3.7 – 5,5%	Pays – bas	Rare

Lybie	1%	Costa Rica	0,6 – 6%	Indes	0.6 – 13%	Pologne	Rare
Madagascar	14 – 16%	Nicaragua	0%	Indonésie	1.1%	Portugal	1%
Nigéria	10 - 27%	Pérou	0%	Iran	7 – 12%	Royaume - Uni	rare
Yorubas	22%	Porto Rico	0 – 4%	Irak	9 – 15%	Suisse	rare
Rwanda	2 - 6 %	Surinam	7 – 20%	Israël		Yougoslavie	Rare
Sénégal	5 – 12%	Trinité	13%	Aschkenazis	rare	Sardaigne	22%
R. Afrique du sud	3 – 9%	Vénézuela	2 – 12%	Séphardins	58%		
Sud- Ouest africain	3,5%	Etats- Unis		Japon	Très rare	OCEANIE	
Tanzanie	2 – 28%	Blancs	Très rare	Koweït	21%	Australie	rare
Zaïre	6 – 23%	Noirs	7 – 17%	Liban	3.6 – 8%	Micronésie	0 – 9%
		PAYS	FREQUENCE	Pakistan	rare	Nouvelle Zélande	Rare
						Nouvelle Guinée	0 – 33%



I. MATERIEL ET METHODES

1. La population étudiée :

Notre étude porte sur le déficit en G6PD chez l'enfant au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès.

C'est une étude prospective portant sur 30 cas pendant une période de trois ans, s'étalant du 1^{er} Mars 2005 au 30 Mai 2007.

2. Les critères d'inclusion :

Notre étude s'est intéressée à tous les enfants 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, et ayant un taux de G6PD diminué.

3. Les paramètres étudiés :

Pour chaque patient ont été pris en considération :

2.1. La date de recrutement

2.2. Les données épidémiologiques :

2.2.1. Age

2.2.2. Sexe

2.2.3. Origine

2.2.4. Répartition sur les mois

2.2.5. Facteurs déclenchants la crise d'hémolyse

2.3. Les données anamnestiques et cliniques :

2.3.1. Motif d'hospitalisation

2.3.2. Délai d'apparition de la symptomatologie

2.3.3. Antécédents personnels

2.3.4. Antécédents familiaux y compris la consanguinité et les cas similaires

2.3.5. Signes cliniques en faveur d'une anémie hémolytique: pâleur, ictère.

2.4. Les données biologiques

Le diagnostic du déficit en G6PD a été étayé sur les éléments suivants:

2.4.1. Éléments d'orientation

2.4.1.1. L'hémogramme précisant:

- Le taux d'hémoglobine (Hb)
- La valeur de l'hématocrite (Hte)
- Le volume globulaire moyen (VGM)
- La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)
- Le taux de réticulocytes

L'hémogramme était traité en globalité afin d'éliminer d'autres étiologies.

2.4.1.2. Taux de bilirubine

- Total
- Directe
- Indirecte

2.4.1.3. Electrophorèse de l'hémoglobine

2.4.1.4. Test de coombs direct

2.4.2. Élément de certitude: Dosage enzymatique de la G6PD

Seule la découverte d'un déficit franc lors de la mesure de l'activité G6PD érythrocytaire constitue une preuve formelle.

4. Fiche d'exploitation :(voir fiche d'exploitation)

5. 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.

FICHE D'EXPLOITATION :

I- IDENTITE :

Nom- prénom	Age	
Sexe	Numéro d'entrée	Origine

II- MOTIF D'HOSPITALISATION :

Pâleur cutanéomuqueuse	
Ictère	Syndrome hémorragique

III- ANTECEDENTS

1- Personnels :

Anémie néonatale	Ictère	
Pâleur	Hémolyse	
Syndrome hémorragique	Ingestion de fèves	Prise médicamenteuse

2- Familiaux :	Consanguinité	Ictère	Cas similaire
----------------	---------------	--------	---------------

IV- FACTEURS DECLENCHANTS :

Ingestion de fèves :	Cuites	Crues
Prise médicamenteuse	Infection	Végétaux
Décompensation acidosétoïque	Teinture de henné	

V- DELAI D'APPARITION DE SYMPTOMES :

- <24h 1 à 2j
- 3 à 4j >5j

VI- SIGNES FONCTIONNELS ASSOCIES :

Céphalées	Douleur abdominale, Vomissement
Douleur osseuse	Asthénie, anorexie
Urines foncées	Signes cutanés Autres

No	N. E	Age (ans)	sexe	origine	Motif d'hospitalisation	Antécédents								
						Personnels						Familiaux		
						Anémie néonatale	Ictère	Hémolyse	Ingestion de fèves	Syndrome hémorragique	Prise médicamenteuse	Consanguinité	ictère	Cas similaire
1	3026/05	3	M	Taounate	Pâleur cutanéomuqueuse+Ictère	-	+ à 2ans	-	+	-	-	+ 1 ^{er} degré	-	-
2	516/05	4 et 6 mois	M	Fès	Pâleur cutanéomuqueuse+Ictère	-	+ à 1an 1/2	+ un épisode	+	- épistaxis purpura)	-	+ 1 ^{er} degré	-	-
3	264/05	3 et 6 mois	M	Karyat ba mohammed	Pâleur cutanéomuqueuse+Ictère	-	-	-	+	-	-	-	-	+ chez le frère (décédé)
4	3279/05	1 et 6 mois	M	Karyat ba mohammed	Pâleur cutanéomuqueuse+Ictère	-	+ à J7 de vie à 6mois	-	-	-	-	-	-	-
5	3382/05	2et 9 mois	M	Fès	Pâleur cutanéomuqueuse+Ictère	-	+ à J3 de vie	-	-	-	-	+ 1 ^{er} degré	+ chez le père	-
6	3444/05	4	M	Karyt ba mohammed	Pâleur cutanéomuqueuse+Ictère	-	-	-	-	-	-	+ 3éme degré	-	-
7	3429/05	10 mois	M	Fès	Pâleur cutanéomuqueuse+Ictère	-	-	-	-	-	-	+ 1 ^{er} degré	-	+ chez la grand-mère paternelle (hémolyse)
8	3538/05	7	M	Aïn Aïcha	Pâleur cutanéomuqueuse+Ictère + Asthénie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	3608/05	2	M	Karyat Ba mohammed	Pâleur cutanéomuqueuse	-	+ à 1an	+ un épisode	-	-	-	+ 1 ^{er} degré	-	-
10	3645/05	3	M	Taounate	Pâleur cutanéomuqueuse+vomissements	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Délai avant l'hospitalisation (jours)	Facteurs déclenchants	Signes cliniques associés													
		Céphalées	Douleur abdominale +vomissement	Douleur thoracique	Douleur osseuse	Asthénie +anorexie	Troubles de la conscience	Urines foncées	Température (°c)	FC b/mn	FR c/mn	TA mm Hg	HPSMG	Syndrome tumoral	Autres signes
2	Ingestion de fèves crues	-	-	-	-	-	-	+	37	120	25	8/4	-	-	Souffle systolique au foyer mitral
3	Ingestion de fèves cuits	-	+	-	-	-	-	+	37	120	20	09/05	-	-	-
2	Ingestion de fèves crues	-	-	-	-	-	-	+	37	100	20	10/6	-	-	Souffle systolique au foyer mitral
2	Ingestion de fèves crues	-	-	-	-	-	-	+	37,6	80	20	8/5	-	-	-
3	Ingestion de fèves crues	-	+	-	-	-	-	+	37	120	18	11/7	-	-	-
4	Rhinopharyn-gite	-	+	-	-	-	-	+	38,5	100	23	10/5	-	-	Impétigo labial
7	purée de fèves	-	+	-	-	-	-	+	37,5	120	36	10/5	-	-	Nourrisson exsangue
4	Ingestion de fèves cuits	+	+	-	-	+	-	+	37	120	36	11/6	-	-	Arthralgies de la hanche droite
2	Ingestion de fèves crues	-	-	-	-	-	-	+	38	160	40	10/6	-	-	-
2	Angines	-	+	-	-	-	-	+	39	165	40	10/6	-	-	-

Hb (g/dl)	NFS						Test de coombs direct	Bilirubine			Dosage de G6PD UI/gHb	Électrophorèse de l'hémoglobine	Autres examens	Traitement		
	VGM (u ³)	CCMH (%)	TCMH (Pg)	GB /mm ³	PLT /mm ³	Réticulocytes /mm ³		Totale (mg/l)	Directe (mg/l)	Indirecte (mg/l)				transfusion	Autres	Liste de produits interdits
2,9	76	22	22	52.10 ³	220.10 ³	280.10 ³	-	90	NR	NR	1,42	Profil électrophorétique normal	Urée: 0,45g/l Créatinémie : 9mg / l Glycémie : 1,34g/l Protidémie : 70 g/l	500 cc de CG en 3 heures	Oxygénothérapie Haemacel: 300cc en 20 sérum glucosé 110cc en flash	+
4,5	106,9	29,3	31,3	10.500	350.10 ³	250.10 ³	-	NR	NR	NR	1,5	Profil électrophorétique normal	Créatinémie: 5,4 mg/l Glycémie: 0,83 g/l CRP < 6 mg/l	460 cc de CG en 4 heures	-	+
7,3	100,8	30,7	30,9	8600	292.10 ³	306.800	-	NR	NR	NR	1,13	Profil électrophorétique normal	Protidémie: 64 g/l	350 cc de CG en 3 heures	-	+
3,2	86	30	32	9500	NR	NR	-	37	7	30	2,2	Profil électrophorétique normal	-	300 cc de CG en 3 heures	Oxygénothérapie	+
4,7	92,7	30,7	28,5	9000	283.10 ³	95.500	-	8,32	2,86	5,46	1,5	Profil électrophorétique normal	Urée : 0,28 g/l Créatinémie : 5 mg/l Glycémie: 0,92 g/l Protidémie; 79 g/l	220 cc de CG en 3 heures	-	+
6,2	95	32,3	30,7	20700	285.10 ³	105000	-	NR	NR	NR	1,2	NR	-	450 cc de CG en 3 heures	Paracétamol Bactox250 1cm/8heures	+
3,6	86,5	26,9	32,2	10400	253.10 ³	95500	-	NR	NR	NR	1,7	NR	-	200 cc de CG en 3 heures	Oxygénothérapie	+
6,4	102,6	32	32,8	17200	318.10 ³	263250	-	NR	NR	NR	1,3	NR	CRP : 6 mg / l	450 cc de CG en 3 heures	-	+
2,9	123	28	35	50000	590000	246000	-	NR	NR	NR	1,9	Profil normal	Urée : 0,27 g/l CRP 40mg/l Créatinémie 5mg/l Glycémie 1,05 g/l	250 cc de CG en 3 heures	Oxygéno-thérapie Doliprane 150mg 1 suppo / 6h	+
4	109,3	28,4	31	20500	456000	276060	-	NR	NR	NR	2,14	Profil normal	-	300 cc de CG en 3 heures	Amoxicilline 250 mg 1cmx2/j	+

No	N. E	Age (ans)	sexe	origine	Motif d'hospitalisation	Antécédents								
						Personnels						Familiaux		
						Anémie néonatale	Ictère	Hémolyse	Ingestion de fèves	Syndrome hémorragique	Prise médicamenteuse	Consanguinité	ictère	Cas similaire
11	3676/05	1et 6 mois	M	Karyat Ba mohammed	Pâleur cutanéomuqueuse+Ictère	-	-	-	-	-	-	+ 1 ^{er} degré	-	-
12	3720/05	2et 5 mois	M	Karyat Ba mohammed	Pâleur cutanéomuqueuse+Ictère	-	+ à 1an	-	+	-	-	-	-	-
13	3720/05	11	M	Fès	Pâleur cutanéomuqueuse	-	-	-	+	-	-	+ 3 ^{ème} degré	-	-
14	3668/05	5et 6 mois	M	Karyat Ba mohammed	Pâleur cutanéomuqueuse	-	-	-	+	-	-	-	-	-
15	4014/05	2	M	Karyat Ba mohammed	Pâleur cutanéomuqueuse	-	+ à 1an	+ 2 épisodes	+	-	-	+ 2 ^{ème} degré	-	-
16	4096/05	3	M	Taounate	Pâleur cutanéomuqueuse	-	+ à 2ans	+ un épisode	+	-	-	-	-	-
17	4134/05	3et 6 mois	M	Karyat ba mohammed	Pâleur cutanéomuqueuse+Ictère	-	+ à 1an	+ un épisode	+	-	-	-	-	-
18	4189/05	3	M	Karyat ba mohammed	Ictère	-	+ à 2ans	-	-	-	-	-	-	-
19	4233/05	6	M	Karyat ba mohammed	Ictère	-	+ à 4ans à 5ans	+ 2 épisodes	+	-	-	+ 3 ^{ème} degré	-	-
20	4381/05	1 et 6 mois	M	Guercif	Pâleur cutanéomuqueuse+ troubles de la conscience	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Délai avant l'hospitalisation (jours)	Facteurs déclenchants	Signes cliniques associés													
		Céphalées	Douleur abdominale +vomissement	Douleur thoracique	Douleur osseuse	Asthénie +anorexie	Troubles de la conscience	Urines foncées	Température (°c)	FC b/mn	FR c/mn	TA mm Hg	HPSMG	Syndrome tumoral	Autres signes
2	Ingestion de fèves cuits (purée)	-	-	-	-	-	-	+	37	120	25	10/5	-	-	-
3	Ingestion de fèves cuits (purée)	-	+	-	-	+	-	+	37	180	35	9,2/5	-	-	-
2	Ingestion de fèves crues+ Infection pulmonaire	+	+	-	-	+	-	+	38	100	25	12/6	-	-	Vertige douleur cervicale
1	Ingestion de fèves crues	-	+	-	-	-	-	+	37	120	32	11/6	-	-	-
1	Ingestion de fèves crues+ Infection pulmonaire	-	-	-	-	-	-	+	38	90	36	9/6	-	-	Toux
8	Ingestion de fèves crues	-	-	-	-	-	-	+	37	120	28	9/5	-	-	-
2	Ingestion de fèves cuits + rhinopharyngite	-	-	-	-	+	-	+	38,5	160	40	12/5	-	-	-
3	Ingestion de fèves cuits + rhinopharyngite	-	-	-	-	+	-	+	37	100	15	9/4	-	-	-
4	Ingestion de fèves crues +Otite	-	+	-	-	+	-	+	38	120	20	10/7,4	-	-	-
2	Ingestion de petits pois + Infection pulmonaire	-	-	-	-	-	+	+	39,5	120	40	10/6	-	-	Crises convulsives généralisées

Hb (g/dl)	NFS						Test de coombs direct	Bilirubine			Dosage de G6PD UI/gHb	Électrophorèse de l'hémoglobine	Autres examens	Traitement		
	VGM (u ³)	CCMH (%)	TCMH (Pg)	GB /mm3	PLT /mm3	Réticulocytes /mm3		Totale (mg/l)	Directe (mg/l)	Indirecte (mg/l)				transfusion	Autres	Liste de produits interdits
3,4	98,3	28,6	28,1	17400	476000	102850	-	47	31,7	15,8	0,4	NR	-	200 cc de CG en 3 heures	Oxygéno-thérapie	+
2,9	90	26,9	24,2	27000	678000	168000	-	NR	NR	NR	2,9	Profil normal	Urée 0,4 g/l Créatinémie 4 mg/l	220 cc de CG en 3 heures	Oxygéno-thérapie	+
6,8	99	36	36	14600	332000	95500	-	NR	NR	NR	2,9	Profil normal	-	600 cc de CG en 3 heures	Starmox 1g 1cpx 2/j	+
4,2	95	35	34	15600	376000	120000	-	8	2	6	2,3	Profil normal	-	500 cc de CG en 3heures	-	+
4,3	96	33	32	26400	599000	116000	-	NR	NR	NR	0,28	NR	-	254 cc de CG en 3 heures	Amoxicilline 250 mg / 2j	+
5,5	104,3	28,2	29,4	14000	NR	NR	-	NR	NR	NR	3,3	Profil électrophorétique normal	Urée : 0,27 g/l Créatinémie: 5,9 mg/l Glycémie : 0,94 g/l	300 cc de CG	-	+
9,4	94	33,8	31,7	17700	200000	320000	-	28,1	7,1	21	0,9	NR	Glycémie 0,85 g/l Urée 0,72 g/l Créatinémie 6 mg/l Protidémie 60 mg/l	350 cc de CG en 3 h	Paracétamo-l 300 mg/8h Biotic plus 250 mg 1cm/8h	+
5,2	114,8	35,1	30	18200	377000	76000	-	84	16	68	1,2	Profil électrophorétique normal	-	300 cc de CG en 3 h	-	+
5,1	89,2	29,3	26,2	25000	190000	100040	-	NR	NR	NR	1,23	NR	Urée 0,43 g/l Créatinémie 5mg/l	550cc de CG en 3 h	Amoxicilline 500 mg 1cm x3j	+
4,1	92	32	31	14000	NR	NR	-	31,4	15,5	15,9	2,7	NR	PL < 2 éléments blancs, glucorachie normale, TDM: AVC ischémique Urée 0,46 g/l Créatinémie 3mg/l	200 cc de CG en 3 h	Oxygénothérapie Aspiration Remplissage Antibiothérapie Antipyrétique	+

No	N. E	Age (ans)	sexe	origine	Motif d'hospitalisation	Antécédents								
						Personnels					Familiaux			
						Anémie néonatale	Ictère	Hémolyse	Ingestion de fèves	Syndrome hémorragique	Prise médicamenteuse	Consanguinité	ictère	Cas similaire
21	4640/05	9	M	Fès	Pâleur cutanéomuqueuse+Ictère	-	+ à 8ans	-	-	-	-	+ 1 ^{er} degré	-	-
22	474/06	3	M	Fes	Pâleur cutanéomuqueuse+Ictère	-	+ à 2ans	-	-	-	-	-	-	-
23	3065/06	4 et 6 mois	M	Fès	Pâleur cutanéomuqueuse	-	+ à 1an	-	+	-	+	-	+	-
24	4409/06	12	M	Missour	Pâleur cutanéomuqueuse+fièvre	-	+ à 10 ans	-	-	-	-	-	-	-
25	12166/06	2	M	Taounat	Pâleur cutanéomuqueuse+Ictère	-	+ à 1an	-	-	-	-	-	-	-
26	16257/06	6	M	Taounat	Pâleur cutanéomuqueuse+Ictère	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	19113/06	8	M	Fes	Ictère	-	+	-	-	-	-	-	+	-
28	3838/07	4	M	Taounat	Pâleur cutanéomuqueuse+Ictère	-	+ à 3 ans	-	-	-	-	-	-	-
29	5777/07	3	M	Taounat	Ictère	-	+ à 1 an	-	-	-	-	-	+	-
30	20031/07	9	M	My Yaaqoub	Ictère	-	+ à 5 ans	+	-	-	-	1 ^{er} degrés	-	-

Délai avant l'hospitalisation (jours)	Facteurs déclenchants	Signes cliniques associés													
		Céphalées	Douleur abdominale +vomissement	Douleur thoracique	Douleur osseuse	Asthénie +anorexie	Troubles de la conscience	Urines foncées	Température (°c)	FC b/mn	FR c/mn	TA mm Hg	HPSMG	Syndrome tumoral	Autres signes
1	Prise d'aspirine + Angines	+	+	-	-	+	-	+	38,5	132	28	8,5	-	-	-
3-4	Ingestion de fèves cuites	-	-	-	-	-	-	+	37	110	28	10/5	-	-	-
1-2	Ingestion de fèves cuites	+	+	-	-	+	-	+	37	120	36	11/05	-	-	-
1-2	Ingestion de petits pois	+	+	-	-	-	-	+	38	100	22	12/7	-	-	-
3-4	Ingestion de fèves cuites	+	+	-	-	-	-	+	38	140	40	11/6	-	-	-
1-6	Ingestion de fèves cuites	-	-	-	-	+	-	+	38	136	22	10/6	-	-	-
1-2	Ingestion de fèves cuits	-	-	-	-	-	-	+	37	80	24	-	-	-	-
1-2	Ingestion de fèves cuits+prise médicamenteuse	-	-	-	-	-	-	+	37	90	22	10/5	-	-	-
1-2	Ingestion de fèves crues	-	+	-	-	-	-	+	38	160	30	10/6	-	-	-
1-2	Ingestion de fèves cuites	+	-	-	-	-	-	+	37,5	90	20	10/5	-	-	Toux + otite

Hb (g/dl)	NFS						Test de coombs direct	Bilirubine			Dosage de G6PD UI/gHb	Électrophorèse de l'hémoglobine	Autres examens	Traitement		
	VGM (u ³)	CCMH (%)	TCMH (Pg)	GB /mm ³	PLT /mm ³	Réticulocytes /mm ³		Totale (mg/l)	Directe (mg/l)	Indirecte (mg/l)				transfusion	Autres	Liste de produits interdits
3,7	111,9	30,3	33,9	17400	387000	128620	-	NR	NR	NR	1,7	NR	ECBU: - CRP : 21 mg/l Urée 0,48 g/l Créatinémie 7mg/l	600 cc de CG en 3 h	Oxygénothérapie Amoxicilline 1g x 2j	+
4,8	100	31,4	31,4	18500	300.10 ³	180.10 ³	-	89	81	8	1,3	NR	Urée: 0,2g/l Créatinémie : 5mg / l Glycémie : 0 ,8g/l	459 cc de CG en 3 heures	-	+
7,6	90	29,4	30	6700	180.10 ³	NR	-	NR	NR	NR	1,2	NR	Urée :0,35g/l Créatinémie: 5mg/l Groupage :AB+ <	370 cc de CG en 4 heures	-	+
4,4	99,3	32,1	31,9	17400	318.10 ³	NR	-	NR	NR	NR	1,31	NR	Urée :0,5g/l Créatinine :6 mg / l Glycémie :1 ,12	680 cc de CG en 3 heures	Paracétamol + ATB	+
2,3	89	31,7	28,3	4500	508.10 ³	NR	-	58	33	NR	1	NR	Urée :1,02g/l Créatinine : 3mg/l Glycémie :1,05g/l	420 cc de CG en 3 heures	Paracétamol + ATB	+
3,7	90	33,3	30,1	13700	250.10 ³	145. 10 ³	-	42	NR	NR	1,35	NR	Urée : 0,45 g/l Créatinémie : 4,5 mg/l Glycémie: 0,87 g/l	590 cc de CG en 3 heures	Paracétamol + ATB	+
6,2	72,9	30,7	22,4	21800	522.10 ³	159800	-	NR	NR	NR	1,13	Profil électrophorétique normal	Groupage :AB+	300 cc de CG en 3 heures	-	+
4,5	92,4	30,6	28,5	7300	320.10 ³	-	-	46	31,8	14,7	1,5	NR	Urée :0,3g/l Créatinine :5,5mg/l Glycémie :o ,95g/l	630 cc de CG en 3 heures	-	+
2,8	111	31,5	35	190000	489.10 ³	184000	-	NR	NR	NR	1,75	NR	Urée :0,37g/l Créatinine :5,4mg/l Glycémie :0,91g/l	520 cc de CG en 3h	-	+
5,9	87	32	31	12800	175.10 ³	114600	-	NR	NR	NR	1,2	NR	Urée :0,63g/l Créatinine :7mg/l Glycémie :1,1g/l TP : 72%	300 CC de CG en 3h	ATB	+

III. RESULTATS

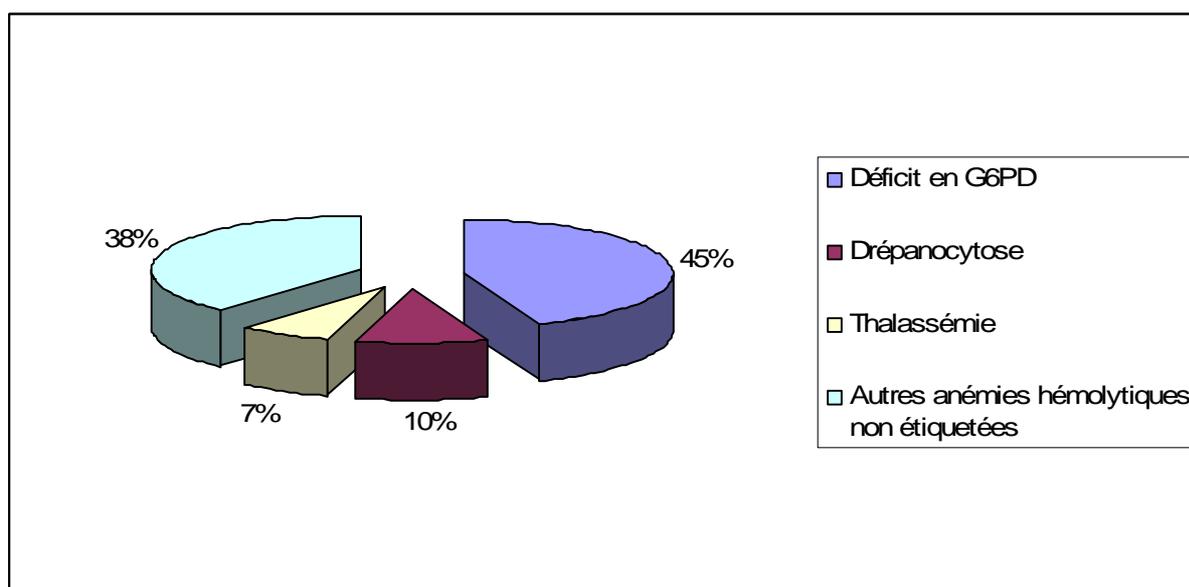
1. Etude épidémiologique

1.1. L'incidence du déficit en G6PD depuis le 1 janvier 2005 au 30 Mai 2007 par rapport au nombre d'hospitalisation pour anémie hémolytique (NHAH) : Tableau 1

NHAH	Déficit en G6PD	Drépanocytose	Thalassémie	Autres anémies hémolytiques non étiquetées
68	30	7	5	26

Tableau 1 : Nombre de cas hospitalisés pour chaque forme d'anémie hémolytique.

Nous avons pu relever 68 anémies hémolytiques. Parmi celles-ci, 30 sont dues à un déficit en G6PD, soit 44,11% du total.



GRAPHIQUE I : pourcentage des différentes formes d'anémie hospitalisées au service

1.2. L'incidence du déficit en G6PD par rapport au nombre total d'hospitalisation au service pendant la même période : Tableau 2

Nombre d'hospitalisations	total	Nombre de déficit en G6PD	Pourcentage %
1172		30	2,6

Tableau 2 : Incidence du déficit en G6PD par rapport au nombre total d'hospitalisation.

Le déficit en G6PD reste une cause assez fréquente d'hospitalisation générale en pédiatrie dans la région de Fès.

1.3. L'âge

Dans notre série, les malades hospitalisés sont âgés de 8 mois à 12 ans avec une moyenne d'âge de 6 ,3 ans.

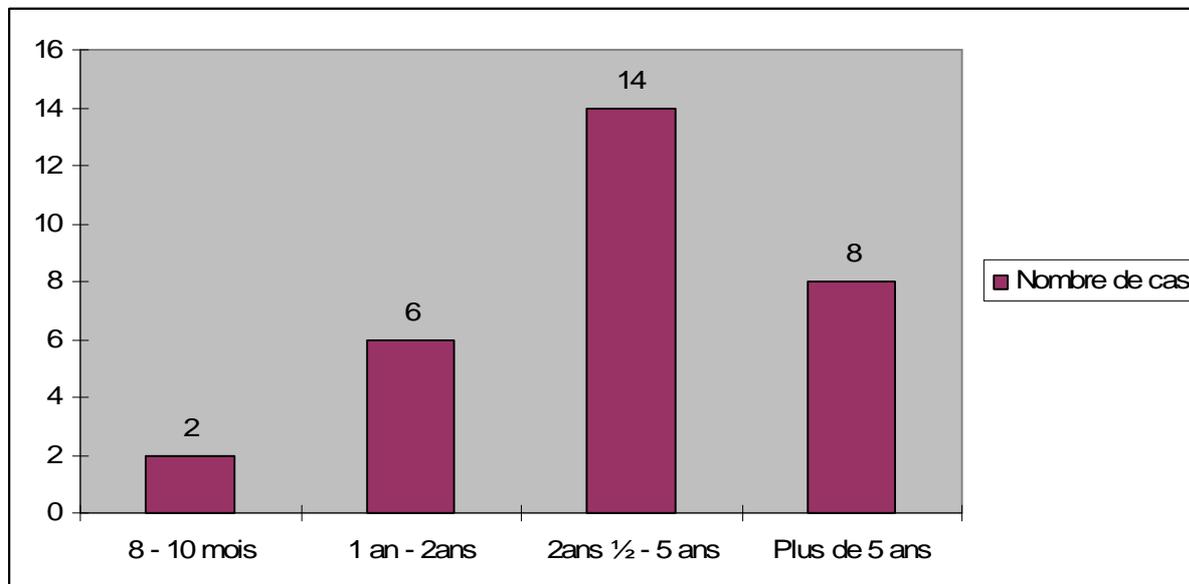
A l'âge de 8 mois on a noté un seul cas, à l'âge de 10mois aussi un seul cas, sur les tranches d'âge de 1 à 2 ans, 6 enfants ont été hospitalisés, de 2 ans ½ à 5 ans, nous avons admis 14 malades et 8 cas ont été âgés de plus de 5 ans.

(Tableau 3)

Age	Nombre de cas	Pourcentages (%)
Entre 8 et 10 mois	2cas	6,66
Entre 1 an et 2ans	6 cas	20
Entre 2ans ½ et 5 ans	14 cas	46,66
Plus de 5 ans	8 cas	26,6

Tableau 3: Répartition des cas en fonction de l'âge.

Chez nos malades, le déficit en G6PD était plus fréquent chez le nourrisson et le petit enfant que chez le grand enfant.



GRAPHIQUE II : REPARTITION DES CAS DU DEFICIT EN G6PD PAR TRANCHES D'AGE.

1.4. Le sexe

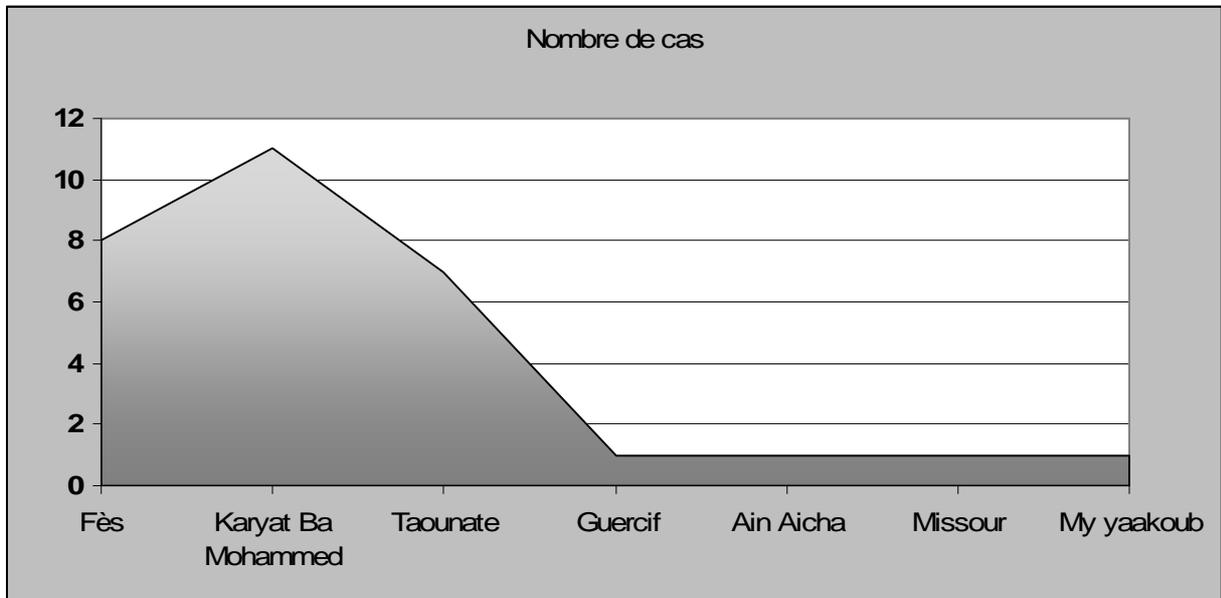
Les enfants qui ont été hospitalisés au service pour anémie hémolytique par déficit en G6PD sont tous de sexe masculin.

1.5. L'origine

Parmi nos malades, 8 seulement (26,66%) sont originaires ou habitent la ville de Fès. Les autres enfants proviennent des régions de Fès notamment: Karyat Ba Mohammed, Taounate, Guercif, Ain Aicha, Missouri et My yaakoub (Voir tableau 4)

Ville d'origine	Nombre de cas	Pourcentages (%)
Fès	8	26,66
Karyat Ba Mohammed	11	36,66
Taounate	7	23,33
Guercif	1	3,33
Ain Aicha	1	3,33
Missour	1	3,33
My yaakoub	1	3,33

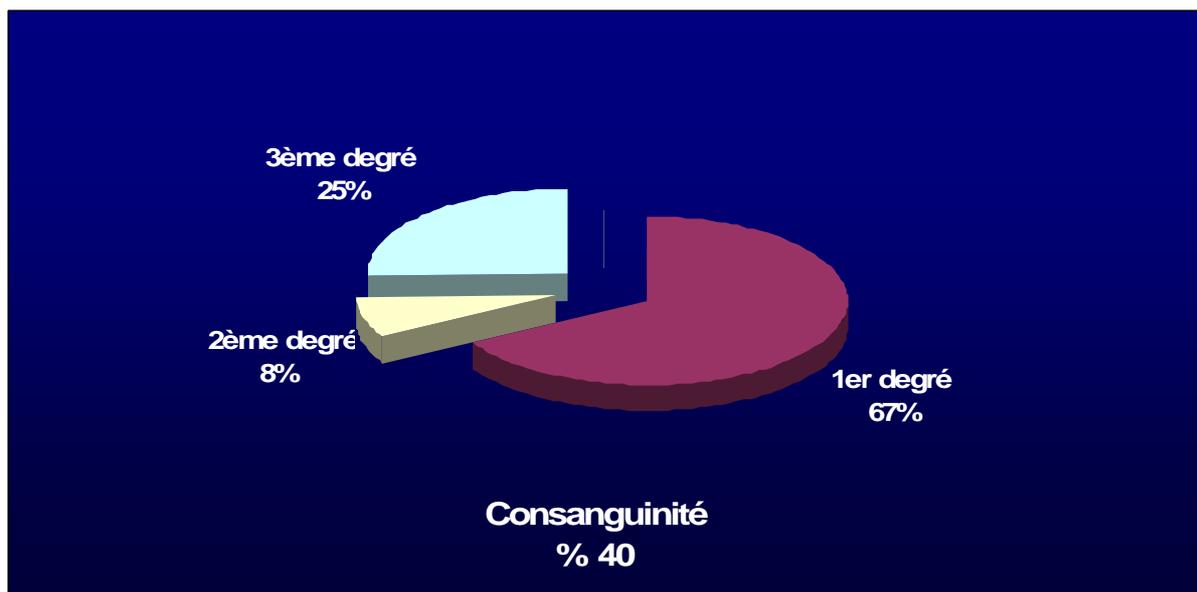
Tableau4 : Répartition des cas du déficit en G6PD selon l'origine.



GRAPHIQUE III : Répartition des cas du déficit en G6PD selon l'origine.

1.6. Consanguinité

La notion de consanguinité chez les parents a été retrouvée chez 12 cas soit 40% dont 8 cas (67%) sont consanguins du 1^{er} degré, un cas du 2^{ème} degré (8%) et 3 cas (25%) du 3^{ème} degré.



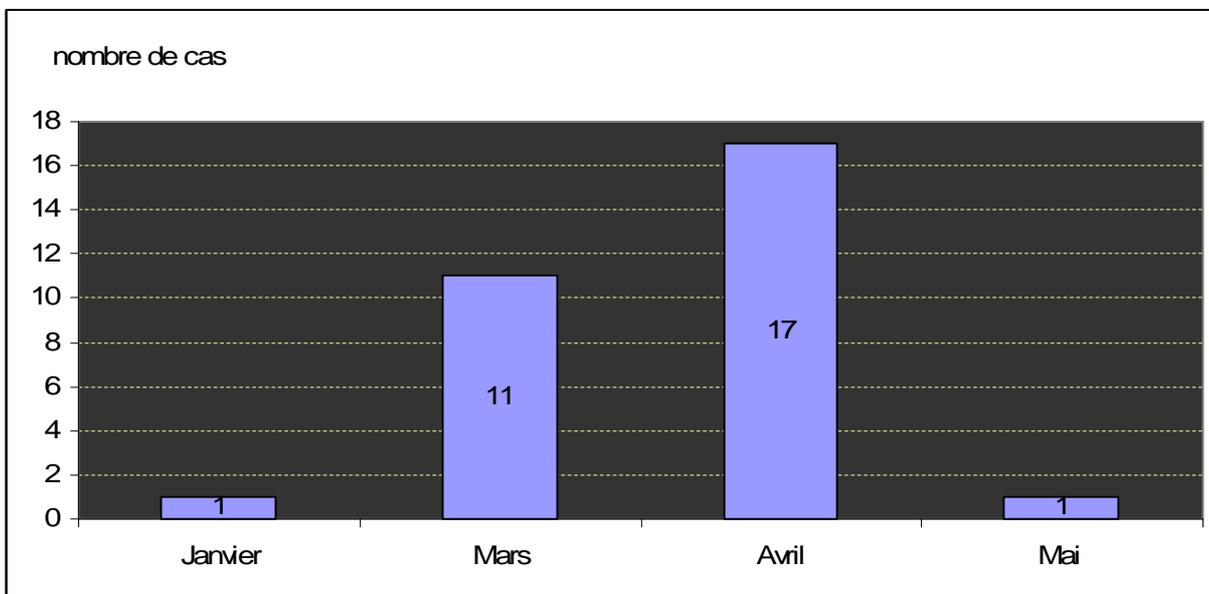
GRAPHIQUE IV: Pourcentage de consanguinité chez les parents répartie en trois degrés.

1.7. Répartition selon les mois

C'est une étude prospective fixée sur 3ans : 2005, 2006 et 2007

Ainsi, on a noté :

- 1cas pendant le mois de Janvier soit (3,33%)
- 11 cas pendant le mois de Mars soit (36,66%)
- 17 cas pendant le mois d'Avril soit (56,66%)
- 1 cas pendant le mois de soit (3,33%)



GRAPHIQUE V : Répartition des cas du déficit en G6PD en fonction des mois

1.8. Facteurs déclenchants

- Dans notre étude, nous avons constaté que le principal facteur déclenchant d'hémolyse et qui était retrouvé dans 16 cas était l'ingestion de quantités variables de fèves. Sept (23,33%) étaient dus à l'ingestion de fèves crues et 9 cas (30%) dus à des fèves cuites.

- Chez 10 malades, l'ingestion de fèves survenait sur un tableau d'infection, il s'agissait d'une pneumopathie dans 4 cas (13,33%), d'une rhinopharyngite dans 3 cas (10%), d'une otite dans 2 cas (6,66%) et d'angines dans un seul cas (3,33%). (Voir tableau (5)).

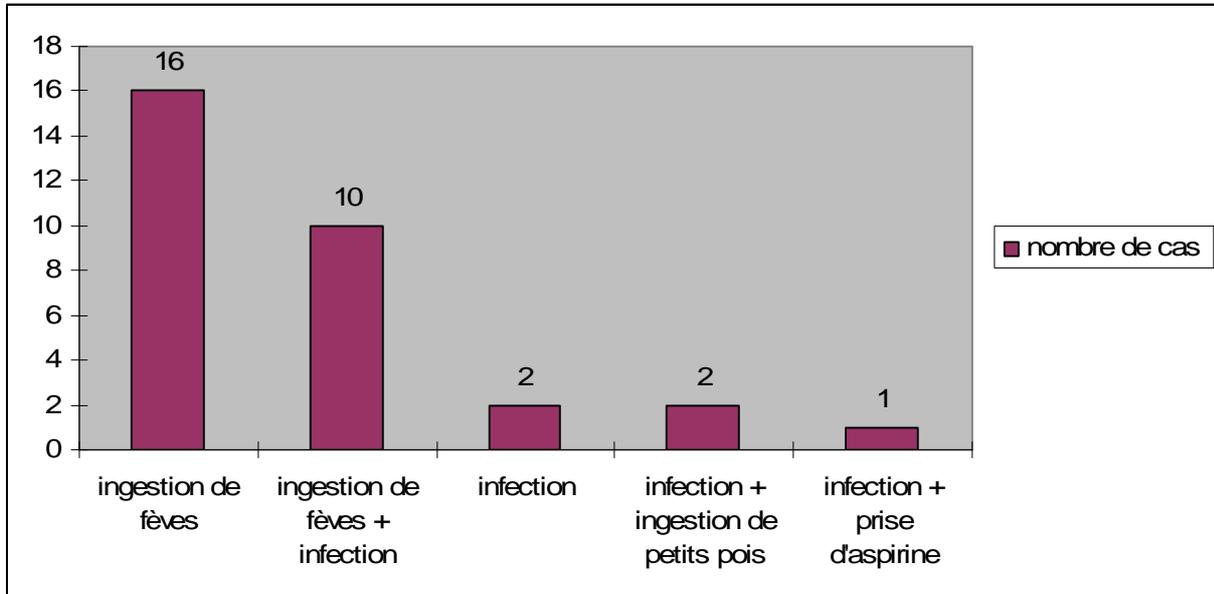
Numéro d'observation	Type d'infection
Cas n°13	pneumopathie
Cas n°15	Pneumopathie
Cas n°17	Rhinopharyngite
Cas n°18	Rhinopharyngite
Cas n°19	Otite
Cas n 24	Rhinopharyngite
Cas n 25	Pneumopathie
Cas n 26	Angines
Cas n 29	Pneumopathie
Cas n 30	Otite

Tableau 5: Répartition des cas du déficit en G6PD selon le type d'infection.

- On a étiqueté 2 cas de déficit en G6PD sans ingestion de fèves ni d'autres produits connus déclenchant la crise hémolytique.

Parmi ces deux enfants, un présentait une rhinopharyngite, et un des angines.

- On a noté deux cas d'ingestion de petits pois et un cas de déficit par prise d'aspirine pour angines.



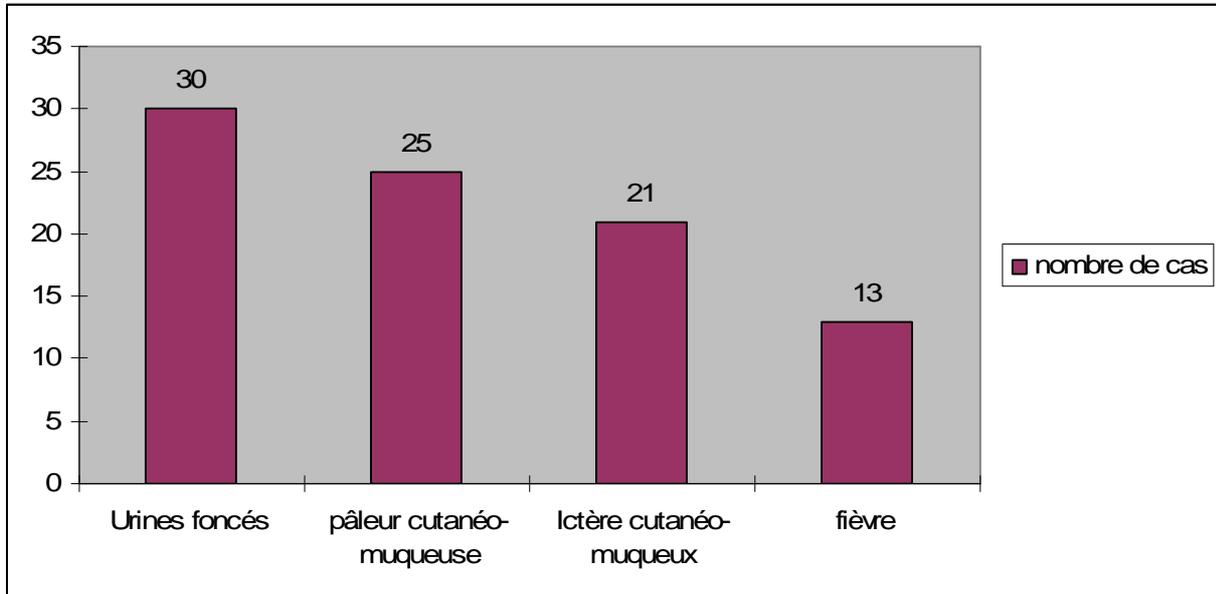
GRAPHIQUE VI: REPARTITION DES CAS DU DEFICIT EN G6PD EN FONCTION DES FACTEURS DECLENCHANTS.

2. Etude clinique

2.1. Motif d'hospitalisation

Les signes d'appel les plus retrouvés sont la pâleur cutanéomuqueuse constatée chez 25 malades (83,33%), l'ictère cutanéomuqueux chez 21 enfants (70%), et les urines foncées observées chez tous les patients.

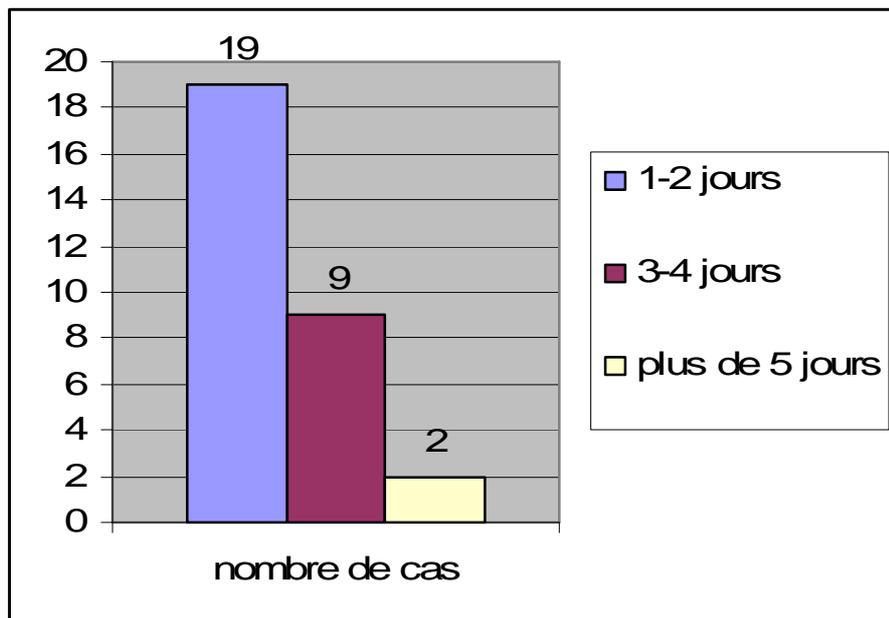
Chez certains patients, l'hémolyse était apparue dans un contexte fébrile, le nombre d'enfants ayant une température supérieure ou égale à 38 °C était de 13 soit 43,33% avec une moyenne de 38,5°C.



GRAPHIQUE VII: Répartition des cas du déficit EN G6PD selon le motif d'Hospitalisation.

2.2. Délai d'apparition de la symptomatologie

- 1 - 2 jours : 19 cas (63 ,33%)
- 3 - 4 jours : 9 cas (30%)
- Plus de 5 jours : 2 cas (6,66%)



GRAPHIQUE VIII: Nombre des enfants en fonction du délai d'apparition des symptômes.

Plus de la moitié des patients ont consulté dans un délai ne dépassant pas 2 jours. Seulement 6,66% ont consulté au delà d'une semaine.

2.3. Antécédents personnels

- Antécédents d'épisode d'hémolyse: 7 cas (23,33%)

Un épisode: 5 cas (16,66%) (Cas n° 2, 9, 16,17, 30).

Deux épisodes: 2 cas (6,66%) (Cas n° 15,19).

- Antécédents d'ictère: 20 cas (66,66%)

(Voir tableau6)

Numéro d'observation	Antécédent d'ictère
Cas n°1	A 2 ans
Cas n°2	A 1 an 1/2
Cas n°4	A J ₇ de vie puis à 6 mois
Cas n°5	A J ₃ de vie
Cas n°9	A 1 an
Cas n°12	A 1 an
Cas n°15	A 1 an
Cas n°16	A 2 ans
Cas n°17	A 1 an
Cas n°18	A 2 ans
Cas n°19	A 4 ans puis à 5 ans
Cas n°20	A 8 ans
Cas n 22	A 2 ans
Cas n 23	A 1 an
Cas n 24	A 10 ans
Cas n 25	A 1 an
Cas n 27	-
Cas n 28	A 3 ans
Cas n 29	A 1 an
Cas n 30	A 5 ans

Tableau 6: Répartition des cas du déficit en G6PD selon les antécédents d'ictère.

2.4. Antécédents familiaux

- Hémolyse : 2 cas (6,66%)
- Ictère: 4 cas (13,33%)
- Parents consanguins: 12 cas (40%)

Numéro d'observation	Antécédent d'ictère	Antécédent d'hémolyse
Cas n 3		<u>Frère</u>
Cas n 5	<u>père</u>	
Cas n 7		<u>Grand-mère paternelle</u>
Cas n 23	<u>grand-mère paternelle</u>	
Cas n 27	<u>tante maternelle</u>	
Cas n 29	<u>grand-mère paternelle</u>	

Tableau7 : Répartition des cas du déficit en G6PD selon les antécédents familiaux

2.5. Signes cliniques

<i>Signes cliniques</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentages (%)</i>
Urines foncées	30 cas	100
Pâleur cutanéomuqueuse	25 cas	83,33
Ictère cutanéomuqueux	21 cas	70
Douleur abdominale	15 cas	50
Vomissement	15 cas	50
Fièvre	13 cas	43,33
Asthénie Anorexie	9 cas	30
Céphalées	7 cas	23,33
Lipothymie Troubles de la conscience Somnolence	1 cas	3,33
Toux	4 cas	13,33
Hépatosplénomégalie	0 cas	0

Tableau 8: Signes cliniques lors de l'admission

Les signes de l'hémolyse aigue ont été fréquemment retrouvés.

La symptomatologie digestive représentée par les douleurs abdominales et les vomissements n'était pas négligeable.

3. Etude biologique

3.1. Hémogramme

La valeur de l'hémoglobine variait de 2,3 à 9,4 g/dl avec une moyenne de 5,85g /dl.

Le taux du volume globulaire moyen variait de 72,9 à 123 μ^3 avec une moyenne de 97,95 μ^3 .

Le taux de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine oscillait de 22 à 36% avec une moyenne de 29 %.

Les paramètres	Moyenne	Min	Max
Hémoglobine g /dl	5,85	2,3	9,4
VGM μ 3	97,95	72,9	123
CCMH%	29	22	36

Tableau 9 : Répartition des premiers paramètres de l'hémogramme

Le taux de réticulocytes réalisé chez 23 patients variait entre 76000 à 320000/mm³ avec une moyenne de 198000. (Voir tableau 10)

Taux de réticulocytes	Nombre de cas	Pourcentages (%)
[76000-100040]	5	16,33
[102000-130000[6	20
[130000-320000]	12	40

Tableau 10: Nombre de cas du déficit en G6PD en fonction du taux de réticulocytes.

Plus de la moitié des enfants ont présenté une anémie très régénérative.

Les autres éléments de l'hémogramme sont répartis selon le tableau 11:

Eléments de l'hémogramme	Valeur
TCMH (pg)	[22-36] avec une moyenne de 29
Taux de GB/mm ³	[4500-52000] avec une moyenne de 28250
Taux de plaquettes/mm ³	[175000 – 678000] avec une moyenne de 426500

Tableau 11: Répartition des valeurs des autres éléments de l'hémogramme

Sur 30 hémogrammes effectués, 22 (soit 73,33%) ont présenté une hyperleucocytose supérieure ou égale à 13000/mm³ dont 19 étaient à prédominance de polynucléaires neutrophiles et 3 lymphocytaire.

Cette hyperleucocytose peut être expliquée par une régénération importante de la moelle, de même pour le taux de plaquettes dont la valeur moyenne était supérieure à 300000.

3.2. Taux de bilirubine

Sur 12 enfants ayant bénéficié du dosage de la bilirubine, 8 avaient une hyperbilirubinémie soit 26,66%, les quatre autres (13,33%) avaient une valeur normale de la bilirubine.

Le taux de bilirubine totale variait de 8 à 90 mg/l avec une moyenne de 49 mg/l et indirecte variant entre 5,46 et 68 mg/l avec une moyenne de 36,73.

<i>Numéro d'observation</i>	<i>Bilirubine totale (mg/l)</i>	<i>Bilirubine directe (mg/l)</i>	<i>Bilirubine indirecte (mg/l)</i>
Cas n°1	90	-	-
Cas n° 4	37	7	30
Cas n°5	8,32	2,86	5,46
Cas n° 11	47	31,7	15,8
Cas n° 14	8	2	6
Cas n° 17	28,1	7,1	21
Cas n° 18	84	16	68
Cas n° 20	31,4	15,5	15,9
Cas n 22	89	81	8
Cas n 25	58	33	-
Cas n 26	42	-	-
Cas n 28	46	31,8	14,7

Tableau 12: Résultats du dosage de la bilirubine.

3.3. Electrophorèse de l'hémoglobine

Les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine effectuée chez 13 patients ont révélé un profil électrophorétique normal.

Il s'agit de l'observation n° 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 27.

3.4. Test de coombs direct

Ce test a été réalisé chez tous les malades admis, il était négatif pour tous les enfants.

3.5. Dosage de la G6PD

Les résultats du dosage de l'activité enzymatique en G6PD ont révélé des valeurs diminuées.

La valeur variait de 0,28 et 3,3 UI/g Hb avec une moyenne de 1,79 UI/g Hb. (voir tableau 13). Le dosage a été réalisé le jour même ou le lendemain de l'hospitalisation de tous nos malades

Dosage de G6PD	Nombre de cas
< 1 UI / g Hb	3
] 1 - 2 [UI / g Hb	20
] 2 - 3,3] UI / g Hb	7

Tableau 13 : Répartition des cas en fonction de la valeur de la G6PD.

4. Traitement et évolution

4.1. Le traitement curatif

Tous les enfants inclus dans notre étude ont bénéficié d'une transfusion de culots globulaires suivant la formule suivante:

$$(\text{Hb désirée} - \text{Hb du malade}) \times 3 \times \text{poids}$$

La quantité administrée variait en fonction du poids de l'enfant et de la gravité de la crise d'hémolyse, elle était environ de 11823cc soit 30 pochettes de culot globulaire.

Le rythme de transfusion variait de 2 à 4 heures avec une surveillance stricte essentiellement de l'état hémodynamique et de la fièvre, ces malades étaient mis après transfusion sous diurétiques à raison de 2mg/kg en prise unique, on n'a noté aucun cas d'accident ou de problème post transfusionnel.

Huit cas nécessitaient la mise sous oxygénothérapie entre 1 à 3 l/min. Une antibiothérapie à base d'une amoxicilline simple ou associée à l'acide clavulanique était nécessaire dans les 12 cas d'infection.

4.2. Le traitement préventif

La prévention reste le meilleur traitement.

Une liste des produits particulièrement dangereux est remise aux parents des enfants afin d'en éviter l'emploi.(voir fiche annexe)

4.3. L'évolution

L'anémie a été corrigée après les transfusions sanguines chez tous les malades, aucune complication post-transfusionnelle n'a été notée. Un seul enfant était admis dans un état d'hémolyse aigue compliquée par un collapsus avec un état de mal convulsif.

Par ailleurs on n'a noté aucun cas de rechute, tous nos malades étaient de nouveaux cas.

IV. DISCUSSION

1. Discussion sur le plan épidémiologique

1.1. Fréquence de survenue

Dans notre étude, l'incidence du déficit en G6PD comparée au nombre total d'hospitalisation pendant la période indiquée est de 2,6%, ce qui montre qu'elle est assez fréquente dans la région de Fès, à la différence de certaines villes du Maroc. Nous citons les résultats d'une même étude faite à Kenitra, le déficit en G6PD y reste une cause minime d'hospitalisation : Il représente 4,04% du total d'hospitalisation pour anémie hémolytique et seulement 0,6% du nombre total de tous les cas hospitalisés au service de pédiatrie de l'hôpital provincial de Kenitra. (101)

1.2. Age de survenue

Dans notre série, l'âge de survenue de la crise d'hémolyse variait de 8 mois à 12 ans avec une atteinte plus fréquente avant 5 ans, environ 26,66% des patients sont des nourrissons âgés de moins de 2 ans, 46,66% des enfants de moins de 5 ans, et seulement 26,66% des patients sont âgés de plus de 5 ans. Ces résultats sont compatibles avec ceux décrits dans la littérature où on parle d'une fréquence d'atteinte plus élevée dans cette tranche d'âge. (102)

- Par ailleurs, dans notre étude, nous n'avons étiqueté aucun cas de déficit en G6PD chez le nouveau-né alors que dans la littérature, les auteurs portent un intérêt particulier aux formes néonatales et insistent sur l'importance de dépister ce déficit dans le bilan des hyperbilirubinémies du nouveau-né. (100, 76, 103)

- D'autre part, des cas de déficit en G6PD chez les prématurés ont été rapportés dans la littérature, ainsi à Jérusalem, le département de néonatalogie a décrit le cas de deux prématurées qui ont présenté une anémie hémolytique sévère,

toutes les deux portaient une mutation de la G6PD de type méditerranéen et qui a été détectée par biologie moléculaire. (100)

1.3. Atteinte selon le sexe

- L'anémie par déficit en G6PD, est une affection qui prédomine chez le sexe masculin.

- Dans notre étude, tous les patients admis étaient des garçons.

- Dans la littérature, quelques cas d'atteinte de sexe féminin ont été retrouvés (104); ainsi à Chicago, les auteurs décrivent le cas d'un ictère néo-natal chez une afro-américaine qui présente une association de maladie de Gilbert et de déficit en G6PD dans sa forme hétérozygote. (41)

- Un autre cas a été décrit en Espagne chez une femme de 32 ans, qui a présenté une anémie hémolytique sévère pendant la grossesse et chez laquelle une association de déficit en G6PD et en Pyruvate Kinase a été détectée. (105)

1.4. Saison de survenue

- Dans notre étude, la saison étudiée était le printemps où le déficit est plus fréquent avec 11 cas au mois de mars (36,66%) ,17 cas au mois d'avril (56,66%).On a noté 1 cas au mois de janvier (3,33%) et 1 cas au mois de mai (3,33%).

- Dans d'autres pays, l'incidence du déficit est également prédominante au printemps. (101)

Pays	Mois d'incidence
Chypre Iran	Mars - Avril
Sardaigne Sicile Grèce	Avril - Mai

Tableau 14 : Incidence du déficit dans d'autres pays.

- Le caractère saisonnier concerne particulièrement le favisme étant donné la période durant laquelle les fèves se trouvent en grande quantité et donc la fréquence d'ingestion qui est augmentée au printemps et en hiver principalement au Maroc sous forme d'une purée chaude est relevée. (101)

1.5. Facteurs déclenchants

Dans la littérature, plusieurs causes sont citées comme facteurs de déclenchement de la crise d'hémolyse chez les déficients en G6PD.

1.5.1. Le favisme [33-45-46-47]

Les fèves (fig. 16) sous toutes leurs formes; on a longtemps décrit une anémie qui survenait chez des individus ayant mangé des fèves, d'où le nom de favisme. On sait maintenant que tous les patients atteints de favisme ont un déficit en G6PD mais tous les déficitaires ne sont pas sensibles aux fèves. Cependant, tous les sujets atteints du déficit doivent s'abstenir de toute ingestion de fèves. Les familles de ces déficients et les déficitaires eux-mêmes devront s'appliquer à reconnaître les fèves et à les différencier des autres sortes de haricots. C'est une légumineuse de la famille des papilionacées. Il existe deux variétés de fèves, les deux pouvant être responsables de favisme: - la *vicia faba major* ou fève des marais, qui pousse au bord de la Méditerranée, de la mer Caspienne, en Syrie en Europe méridionale, en Afrique du Nord, en Égypte, mais aussi en France dans le marais vendéen et dans le Médoc. La fève est volumineuse, aplatie, à ombilic allongé; elle est de couleur claire, verte; - la *vicia faba minor* ou fève des champs, encore appelée févette, cultivée principalement en France en Picardie, en Lorraine et en Bourgogne. Elle est plus petite que la précédente, marron clair, ou jaune brunâtre ou noirâtre.

Ces deux variétés peuvent se consommer séchées ou bouillies ou sous forme de farine, ou bien crues. Les agents nocifs sont aussi présents dans les feuilles et dans le pollen des fleurs, et peuvent donc être dangereux par simple inhalation de pollen dans un champ de fèves.

La crise hémolytique est presque toujours déclenchée par l'absorption de fèves crues ou cuites, de farine de fèves ou par l'inhalation de pollen de fèves. Exceptionnellement, on peut décrire des crises apparaissant chez des nourrissons allaités au sein après absorption de fèves par la nourrice.

Dans notre étude le favisme reste le principal facteur hémolysant, sur les 30 cas étudiés, 16 cas d'atteinte, soit (53,33 %) ont été observés.

Le favisme est particulièrement retrouvé dans le déficit de type méditerranéen alors que les sujets présentant un déficit de type A- sont insensibles à l'action de fèves.



Fig. 16 : les fèves

1.5.2. Les médicaments [48-49]

Un grand nombre de médicaments ainsi que certaines substances chimiques sont considérées comme pouvant déclencher une hémolyse chez les déficients en G6PD.

Dans notre étude, on a identifié un seul cas (3,33%) de déclenchement de la crise d'hémolyse sous l'effet de l'aspirine.

NB : Le seul cas retrouvé relève de l'association d'une infection et de la prise de l'aspirine, de même, on ne peut faire la part des deux éléments.

1.5.2.1. Les antipaludéens [49-50]

Il est approprié de débiter par cette classe de produits, puisque c'est à partir d'observations sur des soldats prenant de la primaquine qu'a été découvert le déficit en G6PD.

En 1967, Brewer a entrepris une étude chez 24 sujets atteints de déficit en G6PD et 20 sujets sains, sur les manifestations hémolytiques consécutives à l'administration de primaquine (45 mg) associée à la chloroquine (300mg) selon trois schémas thérapeutiques différents : une dose hebdomadaire, une bihebdomadaire et une dose hebdomadaire pendant quatre semaines puis une bihebdomadaire. Chez les sujets sains, aucun signe d'hémolyse n'est apparu, alors que chez les carencés, un effet hémolytique modéré a été observé après administration hebdomadaire, plus sévère après administration bihebdomadaire et intermédiaire pour le troisième type d'administration.

Par ailleurs, l'amodiaquine (flavoquine), la pyriméthamine (fansidar) et la quinine ont été testées dans cette étude sans que ne soit observée d'influence sur l'activité des enzymes érythrocytaires. De même, une dose unique de 15mg de primaquine associées à 150 mg de chloroquine n'a entraîné aucun problème hématologique chez 20 000 Guinéens.

Le proguanil (paludrine) quant à lui, n'est pas un oxydant et peut être utilisé sans problème chez les sujets carencés.

Pour la méfloquine (lariam) et l'halofantrine (halfan) des études cliniques sur des sujets déficitaires n'ont pas retrouvé de retentissement hématologique.

Au total, parmi tous les antipaludéens, seule la primaquine doit être évitée chez les déficients en G6PD.

1.5.2.2. Les sulfamides

a. Cotrimoxazole [51]

Plusieurs publications ont établi le lien entre le cotrimoxazole (sulfaméthoxazole et triméthoprime) et la survenue d'une anémie hémolytique chez les déficitaires en G6PD , donc mieux vaut éviter la prescription de ce produit chez un déficient connu surtout à fortes doses

b. Sulfasalazine (Salazopyrine)

Ce produit doit être évité chez les déficitaires en G6PD

1.5.2.3. Autres anti- bactériens [52]

a. Les quinolones

Comme l'indique le dictionnaire Vidal , toutes les quinolones doivent être contre-indiquées en cas de déficit en G6PD .Des cas d'anémies hémolytiques après ingestion de l'acide nalidixique (Negram) ont été décrits dans la littérature .

b. Nitrofurantoïne

Les directives d'utilisation de la nitrofurantoïne spécifient que les patients carencés sont susceptibles de développer une anémie hémolytique suite à l'usage de ce produit. Il est donc recommandé de l'éviter chez l'enzymopénique.

c. chloramphénicol

Il est présent dans plusieurs listes de produits à éviter chez les déficitaires en G6PD.

1.5.2.4. Analgésiques et antipyrétiques

a. Acide acétylsalicylique [53]

Du fait de son utilisation très répandue, de nombreux sujets atteints de déficit en G6PD ont un jour ou l'autre utilisé ce produit, pourtant, très peu de cas d'hémolyse ont été rapportés. Une étude menée chez 44 patients porteurs de déficit

en G6PD de type B-(méditerranéen) n'a retrouvé aucun cas d'hémolyse lors d'un suivi clinique de trois mois avec 250 mg d'aspirine par jour.

Une autre étude portant sur 28 sujets déficients (noirs et caucasiens), traités par aspirine à raison de 50 mg /kg/j pour une durée de 4 jours n'a montré aucune hémolyse.

On retiendra donc que l'acide acétylsalicylique peut être utilisé sans problème chez les déficients en G6PD à dose thérapeutique.

b. Paracétamol [54]

Quelques publications ont rapporté des cas d'hémolyse survenue après utilisation de paracétamol pour un problème infectieux. Selon les auteurs il serait plus logique de retenir l'infection comme facteur déclenchant.

Le paracétamol peut donc être utilisé à dose thérapeutique chez les déficients en G6PD.

c. Noramidopyrine

Cet antalgique et antipyrétique a fait l'objet de plusieurs publications de cas d'anémie hémolytique dans le cadre de déficit en G6PD. Par conséquent, et comme le signale le dictionnaire Vidal, ce produit est contre-indiqué chez les carencés en G6PD.

1.5.2.5. Autres médicaments [52]

a. L'acide ascorbique

Dans la littérature, les publications concernant l'acide ascorbique sont limitées, cependant, elles permettent de conclure que ce médicament peut être prescrit sans crainte de voir survenir une hémolyse s'il est utilisé à dose thérapeutique même chez les déficients sévère.

b. Doxorubicine (Adriblastine)

Dans les hématies carencées en G6PD, la doxorubicine, agent oxydant, entraîne la formation de peroxydes d'hydrogène et un épuisement du glutathion réduit. Ce produit est donc à éviter chez déficients en G6PD.

c. Vitamine K hydrosoluble

Les préparations hydrosolubles de vitamine K ont été incriminées dans les hémolyses chez les nouveaux-nés atteints de déficit en G6PD, mais tous les médecins ne sont pas du même avis. Donc, en raison de ces incertitudes, il semble préférable d'éviter, chez les déficients en G6PD, la forme hydrosoluble, et d'avoir plutôt recours à la forme liposoluble de vitamine K (phytoménadione) alternative plus sûre et largement utilisée.

D'autres produits ont été cités dans plusieurs listes de médicaments à proscrire chez les déficients en G6PD tels que : le naphthalène, le probénécide, le bleu de méthylène.

1.5.2.6. Liste des médicaments TOUJOURS dangereux en cas de déficit en G6PD [52]

Les produits cités ci-dessous peuvent être dangereux sous toutes leurs formes: collyre, intraveineux, intramusculaire, par la bouche, en suppositoire quelle que soit la dose.

Cette liste comporte certains médicaments qui ont été retirés de la vente, compte tenu de leurs effets indésirables sévères. Ils ont été conservés dans la liste des médicaments dangereux en cas de déficit en G6PD, car le déficitaire peut tomber malade à l'étranger, où ces substances peuvent être encore en vente et risqueraient de lui être prescrites.

Acétanilide	Glibornuride	****
Acide pipémidique (quinolone)	Gliclazide (sulfamide hypoglycémiant)	Phénazopyridine chlorhydrate
Acide piromidique (quinolone)	Glipizide (sulfamide hypoglycémique)	Primaquine diphosphate
Acide nalidixique (quinolone)	Glycyclamide (sulfamide hypoglycémiant)	Rosoxacine (ou rosaxine) (quinolone)
Acide oxolinique (quinolone)	Glybuzole (sulfamide hypoglycémiant)	Sparfloxacin
Anthracyclines	Glymidine sodique Carbutamide (sulfamides hypoglycémiant)	Sulfacétamide sodique
Bleu de méthylène (ou méthylthionium chlorure)	Glucosulfone (sulfamide hypoglycémiant)	Sulfadimidine
Ciprofloxacine (quinolone)	Loméfloxacine (quinolone)	Sulfadoxine Pyriméthamin
Cotrimoxazole ou sulfaméthoxazole ou triméthoprine	Monoxyde d'azote	Sulfafurazole
Dapsone (maloprim)	Niridazole	Sulfaguanidine
Les dérivés nitrés ex: trinitrotoluène Isosorbide nitrate	Nitrofurantoïne (ou Nitrofurazone)	Sulfaméthoxazole
Doxorubicine (anthracycline)	Nitroprussiate de Sodium	Sulfamétole
Enoxacin (quinolone)		Sulfanilamide
Fève de Saint Ignass	Ofloxacine (quinolone)	Sulfonamide
Fluoroquinolones	Péfloxacine (quinolone)	Sulfasalazine
Fluméquine	Péfloxacine Mésilate (quinolone)	Sulfapyridine
Furazolidone (ou furoxone)	Pamaquine	Urate oxydase
Glibenclamide ou Glibencyclamide ou Gliburide ou Maninil	Phénazone et phénazone thymonucléate	Chlorpropamide

Tableau 15 : Médicaments dangereux en cas de déficit en G6PD.

Certains produits chimiques sont impérativement à éviter:

Naphtalène (ou naphtaline)	Thiazolesulfone
Bleu de Toluidine	Phénylhydrazine

1.5.2.7. Liste de médicaments qui en théorie ne seraient dangereux, en cas de déficit en G6PD, que lorsque l'on dépasse les doses thérapeutiques usuelles [52]

NB : Les médicaments de cette liste sont classés selon leurs Dénominations Communes Internationales (DCI).

<u>Acétaminophène (paracétamol)</u>	Colchicine	***	Quinine sulfate basique
Acide Acétylsalicylique (aspirine)	Diacéfylline diphénhydramine	***	Quinine sulfate neutre
Acétaminosalol	Diéthylamine salicylate	Phénylbutazone	Quinine résorcine bichlorhydrate
Acétylsalicylate basique d'aluminium	Dihydroquinidine	Phénulbutazone ester triméthylgallique	Salicylamide
Acétylsalicylate carbonate de Na	Dimenhydrinate	Phénylbutazone pipérazine	Salazosulfapyridine
Acétylsalicylate de lysine	Dimercaprol	Phénylbutazone sodique	Salicylate d'aluminium
Aloxiptine	Diphénylhydramine chorhydrate	Phénytoïne	Salicylate de choline
Acide ascorbique (vitamineC)	Diphénylhydramine mesilate	Phénytoïne sodique	Salicylate de gaiacol

Aminophénazone	Floctafénine	Phytoménadione (Vitamine K1) : vitamine K1 Roche, lofenelac Mead Johnson, vitalipide adulte et enfant	Salicylate de manganèse
Antazoline chlorhydrate	Glafénine	Probénecide	Salicylate de méthoxyméthyle
Antazoline mésilate	Hydroxychloroquine sulfate	Procainamide chlorhydrate	Salicylate de méthyle
Antazoline phosphate	Isoniazide	Proguanil chlorhydr	Salicylate de phénylpropyle
Ascorbate de calcium	Lévodopa	Propylène glycol salicylate	Salicylate de picolamine
Ascorbate de cystéine	Lithium salicylate	Propyphénazone	Salicylate de sodium
Ascorbate de lysine	Mafénine chlorhydrate	***	Streptomycine pantothénate
Ascorbate de magnésium	Méfénidramium méthylsulfate	Quinine	Streptomycine sulfate
Ascorbate de potassium	Ménadione	Quinidine	Succinyl sulfathiazol
Ascorbopyridoxine complexe	Ménadione bisulfite sodique (Vitamine K3)	Quinidine arabogalactane sulfate	Succinyl sulfathiazol dibismuthique
Anesthésiques locaux: Prilocaine Ethidocaine Marcaine Bupivacaine Chloroprocaine Mépivacaine Propicaine	Menthyle salicylate	Quinidine bisulfate	Spiramycine
B.A.L. (British Anti Lewisite)	Mépacrine dichlorhydrate	Quinidine Phénylethylbarbiburate	Sulfadiazine
Bénorilate	Mestranol	Quinidine Polygalacturonate	Sulfadiazine argentique
Benpropérine	Méthahexamide	Quinidine Sulfate	Sulfafurazol acétate

Benzamidosalicylate de calcium	Méthamizole sodique (ou Noramidopyrine)	Quinine sous toutes ses formes Quinine acetamidophenylarsinate	Sulfalène Sulfaguanidine
Benzamidosalicylate sodique	Morpholine salicylate	Quinine ascorbate	Sulfamérazine
Bornyle salicylate	Néoarsphénamine	Quinine benzoate basique	Sulfaméthizol
Carbasalate calcique	Nifurfoline	Quinine bromhydrate basique	Sulfaméthoxy pyridazine
Chloramphénicol	Novobiocine calcique	Quinine camsilate neutre	Sulfoxone
Chloramphénicol hémisuccinate sodique	Novobiocine sodique	Quinine chlorhydrate basique	Thiamphénicol
Chloramphénicol palmitate	P.A.S. alumino calcique	Quinine chlorhydrate neutre	Thiamphénicol aminoacétate acétylcystéinate
Chloramphénicol stéarate	P.A.S. sodique	Quinine et urée chlorhydrate double	Thiamphénicol aminoacétate chlorhydrate
Chloroquine diphosphate	Paracétamol	Quinine éthylcarbonate	Tolbutamide
Chloroquine gentisate	Pentaquine	Quinine formiate basique	Trihexyphenidyle chlorhydrate
Chloroquine salicylate	Pasiniazide	Quinine gluconate	Trimethoprime
Chloroquine sulfate	Phénacétine	Quinine phénylethylbarbiturate	Tripelennamine chlorhydrate

Tableau 16 : Médicaments dangereux en cas de déficit en G6PD, une fois la dose thérapeutique dépassée

1.5.3. Les végétaux [55]

Autres produits seraient susceptibles de déclencher la crise d'hémolyse chez les déficients en G6PD, parmi lesquels on note : petits pois, asperge, haricot, fougères males, figue de barbarie.

Dans notre étude, on a noté deux cas (soit 6,66%) de survenue d'une crise d'hémolyse déclenchée par la prise de petits pois

1.5.4. Les infections [56-57]

Les mêmes études menées par « Beutler » et ses collaborateurs ont permis de confirmer que les infections peuvent déclencher des crises hémolytiques graves chez les déficients en G6PD.

Les hépatites virales et la fièvre typhoïde constituent les principales infections entraînant une hémolyse sévère. Les infections respiratoires virales et les pneumonies bactériennes peuvent également induire une hémolyse modérée.

Selon les auteurs, les sujets enzymopéniques ont une sensibilité particulière aux infections. Il a été rapporté dans la littérature des cas d'association : déficit en G6PD-fièvre typhoïde [66-67], et déficit en G6PD-hépatites infectieuses [64-65-99].

Dans notre étude, nous avons noté 10 cas (soit 33,33%) de survenue de crise d'hémolyse par ingestion de fève survenant sur un tableau d'infection, mais il nous est impossible de faire la part des deux éléments.

Seulement deux cas (soit 6,66%) d'hémolyse est survenue à la suite d'une infection sans association avec un autre facteur.

Il s'agissait surtout d'infections respiratoires et pulmonaires rejoignant ainsi ce qu'on a rapporté dans la littérature.

1.5.5. L'acido- cétose diabétique [58-59]

Dans la littérature médicale, l'acidocétose diabétique a été considérée comme facteur capable de déclencher une crise d'hémolyse chez les déficients en G6PD.

1.5.6. L'hypoxie et le stress [21]

Ce sont des facteurs susceptibles également de provoquer une hémolyse chez les carencés par un mécanisme oxydant entraînant la formation de peroxydes d'hydrogènes dans le globule rouge.

1.5.7. Autres facteurs

- Les teintures au henné utilisées en cosmétiques ou comme thérapeutiques traditionnelles sont une cause non exceptionnelle d'accidents hémolytiques [60]. L'analyse chimique de ce produit a montré qu'il contient un ingrédient appelé « Lawsone » (2 hydroxy- 1,4 naphthoquinone) qui est un métabolite du naphthalène, agent oxydant déjà connu [28-61].
- Les boules de naphthalène imprégnant les vêtements.
- Des colorants alimentaires artificiels, dérivés de l'aniline parfois utilisée dans certains pays sont aussi capables de provoquer des crises hémolytiques.
- Plus rarement, il s'agit d'intoxications aiguës :

+ Intoxications accidentelles par :

- ◇ Eau de Javel
- ◇ Sulfate de cuivre
- ◇ Chlorate de soude

+ Ingestion ou exposition à des insecticides.

+ Ingestion ou exposition à des produits chimiques comme le Nitrobenzène utilisé lors de la fabrication des colorants à l'aniline, comme solvant dans la fabrication des esters ou acétates de cellulose, pour donner une odeur d'amande à des savons, ou encore dans l'industrie du caoutchouc. Un cas typique a été rapporté en Inde.

Signalons des causes plus exceptionnelles comme :

+ La pose de prothèses cardiaques valvulaires en circulation extra- corporelle.

+ Certaines plantes médicinales comme « L'Acalypha Inica », ou « la coptis sinesis »

+ Les poppers à base de Nitrite d'amyle.

2. Discussion sur le plan clinique

2.1. Antécédents

- Dans les dossiers étudiés, 7 cas (23,33%) présentaient des antécédents personnels d'hémolyse aigue, et 20 cas (66,66%) qui ont déjà développé un ictère cutané- muqueux.

- Pour les antécédents familiaux, 2 cas (6,66%) d'atteinte familiale ont été retrouvés sous forme d'hémolyse et 4 cas (13,33%) sous forme d'ictère cutané- muqueux.

- Nous avons noté aussi 12 cas (40%) de consanguinité chez les parents, chez 26,66% elle est du 1^{er} degré, 10% du 3^{ème} degré et 3,33% du 2^{ème} degré.

- Dans la littérature, il a été rapporté le cas de deux jumeaux asymptomatiques pour le déficit en G6PD et qui ont présenté une crise d'hémolyse

aigue à la suite d'une acido- cétose diabétique inaugurale. Après avoir éliminé d'autres causes telles l'infection et la prise de médicaments, la correction de l'hyperglycémie a été retenue comme facteur de déclenchement de la crise. (58)

- Nous citons également le cas d'atteinte familiale chez une famille italienne. Il s'agit d'un enfant de 5 ans qui a présenté une anémie hémolytique après ingestion de fèves. La recherche du déficit dans la famille a retrouvé une atteinte chez son frère. (71)

L'étude cinétique de l'enzyme chez la mère montre la présence de deux variantes enzymatiques ainsi qu'un trait drépanocytaire à l'électrophorèse de l'hémoglobine

2.2. Manifestations cliniques du déficit en G6PD

Dans la littérature, les manifestations cliniques du déficit en G6PD diffèrent selon les variantes enzymatiques, ainsi l'anémie peut être épisodique secondaire à un facteur déclenchant ou chronique tout au long de la vie.

2.2.1. Anémie hémolytique aigue

La plupart des variantes de la G6PD ne s'accompagnent d'une hyperhémolyse qu'en cas d'exposition à certains agents toxiques ; en dehors de ces épisodes, on ne note ni anémie, ni modification morphologique érythrocytaire.

Les crises d'hémolyse aigue de type B- (ou déficit de type blanc ou méditerranéen) [27]

C'est la manifestation de loin la plus fréquente dans le bassin méditerranéen. Elle est caractérisée par sa sévérité plus grande que lors des crises A- ; le déficit B- est toujours plus accentué (activité enzymatique <à 5% le plus souvent) que le déficit de type noir (activité enzymatique entre 5 et 15 %.

Les crises sont presque toujours déclenchées par l'absorption de fève, par des infections microbiennes ou des médicaments. Elles apparaissent et évoluent

de façon stéréotypée : il s'agit le plus souvent d' un garçon qui, 24 à 72 heures après absorption de la substance déclenchante, présente des troubles parfois sévère : fièvre, céphalées, douleurs abdominales et lombaires, en même temps apparaît une pâleur, un ictère plus ou moins intense et une hémoglobinurie, élément caractéristique qui permet d'affirmer la crise d'hémolyse intra vasculaire, elle apparaît de façon constante quand l'hémolyse est importante, elle est toujours brève et n'est parfois retrouvée qu'à l'interrogatoire. Quand elle est constatée par le médecin, l'hémoglobinurie constitue un élément sémiologique essentiel ; son identification est facile par le simple examen des urines qui présentent une coloration porto ou rouge cerise avec une translucidité caractéristique, bien différente de l'aspect opaque des urines hématurique.

La crise d'hémolyse est toujours de durée très brève, la guérison se fait très rapidement en trois à six jours, l'ictère disparaît et les urines reprennent leur coloration normale .Malgré la sévérité des symptômes, l'évolution vers la mort est rarissime du moins quand le patient peut recevoir dans les délais requis les soins nécessaires.

Les crises d'hémolyse de type A- (type noir)

C'est le type d'hémolyse observé chez les noirs, recevant certains antipaludéens de synthèse, la crise hémolytique se type A- ressemble par ses signes à la crise de type B-, mais sur un mode généralement moins sévère ; les sujets de type A- sont généralement insensibles à l'action de fèves ; l'évolution est identique à celle de type B-.

Les anémies hémolytiques aiguës peuvent être séparées en plusieurs catégories selon les facteurs déclenchants :

2.2.1.1. Le favisme : [47-62]

Il réalise trois tableaux cliniques de gravité variable :

a. La forme ictéro-hémoglobinurique

Accident aigu de déclenchement précoce, se produisant dans les 24 à 48 heures après ingestion de fève, le tableau clinique associe des douleurs abdominales, une pâleur et un ictère cutanéomuqueux, suivi d'urines foncées, une fièvre modérée est fréquente de même que la présence de céphalées. L'examen clinique peut retrouver une splénomégalie au 2^o ou 3^o jour.

Concernant l'évolution, dans la littérature, la résolution de la symptomatologie est spontanée et se fait au bout d'une semaine.

b. La forme hémolytique suraiguë

Le tableau s'installe de quelques minutes à quelques heures après l'ingestion de fève. Les troubles digestifs sont plus sévères, et aux douleurs abdominales s'associent des vomissements intenses et une diarrhée. En outre, il peut exister des signes généraux alarmants : hyperthermie à 39°- 40°C, tachycardie, polypnée superficielle. L'atteinte rénale est fréquente dans cette forme, se traduisant par une oligurie, voire une anurie ; le décès peut survenir en quelques jours si l'anémie n'est pas corrigée.

c. Les formes mineures

Ce sont les plus fréquentes, elles passent souvent inaperçues, se traduisant par des états migraineux sans hémoglobinurie ; la biologie révèle une anémie discrète avec réticulocytose modérée, une hyperbilirubinémie indirecte, mais pas de présence de corps de Heinz.

2.2.1.2. Hémolyses d'origine médicamenteuse

Un certain nombre de médicaments est susceptible de déclencher des crises d'hémolyse chez les déficients en G6PD.

(Voir : facteurs déclenchants dans le chapitre de diagnostic clinique du déficit)

2.2.1.3. Hémolyses d'origine infectieuse

De nombreuses publications relatent des cas de déclenchement des crises d'hémolyse aiguë au cours d'infections diverses chez les déficients en G6PD.

Plusieurs agents infectieux ont été impliqués tels que : Escherichia coli, streptocoque B hémolytique, klebsiella-pneumoniae, virus de la grippe A [52-63].

L'hémolyse est particulièrement importante en cas d'hépatites virales A et E [64-65]. L'hyper destruction érythrocytaire impose une surcharge en bilirubine à un foie déjà lésé, entraînant une augmentation exagérée de la bilirubinémie ; par ailleurs, les salmonellas typhi sont des agents susceptibles de déclencher une crise d'hémolyse [66-67] : une étude portant sur 79 enfants atteints de fièvre typhoïde dont 45 garçons et 34 filles : 9 des 45 garçons (soit 20%) ont un déficit en G6PD, dont 3 ont présenté une crise hémolytique intra vasculaire et qui ont un déficit permanent, par contre, les 6 autres ont présenté une baisse de l'activité en G6PD de quelques semaines avec une réticulopénie (action centrale du salmonella typhi sur l'érythropoïèse) et qui ont normalisé par la suite leur taux de G6PD et leur taux de réticulocytes.

Au total, la fièvre typhoïde peut entraîner une crise d'hémolyse aussi bien chez l'enzymopénique que chez le sujet normal, toutefois, chez ce dernier la baisse est transitoire comme le démontre la normalisation ultérieure de la G6PD. Les hémolyses d'origine infectieuses sont en général minimales, cependant des épisodes d'insuffisance rénale aiguë, secondaires à une hémolyse intra vasculaire massive ont été rapportés chez certains déficients en G6PD [65].

2.2.1.4. Hémolyses par acidocétose diabétique

Elle pourrait être provoquée par des modifications du PH sanguin, de la glycémie et du taux d'acide pyruvique [68].

2.2.2. Hémolyse chronique ou anémie hémolytique congénitale non sphérocytaire [69-70]

Des variantes de la G6PD responsables d'hyper hémolyse chronique ont été identifiées chez les Noirs Américains et chez des Caucasiens. Quoiqu'entraînant habituellement une hémolyse intermittente, la G6PD méditerranéenne puisse parfois

s'accompagner d'une anémie hémolytique chronique. Classiquement, l'hémolyse apparaît en l'absence de facteur déclenchant connu, bien que l'exposition à certains médicaments ayant un potentiel oxydant puisse majorer une hémolyse préexistante.

L'anémie et l'ictère sont souvent reconnus chez le nourrisson, l'hyperbilirubinémie peut parfois nécessiter une exsanguino-transfusion. La prédominance de l'ictère les premiers jours de la vie peut s'expliquer en partie par la capacité limitée du foie du nouveau-né à détoxifier les substances oxydantes.

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.

L'évolution peut être compliquée de crises érythroblastopéniques. 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.

L'anémie hémolytique chronique non sphérocytaire n'a été retrouvée chez aucun de nos malades.

2.2.3. Ictère néonatal par déficit en G6PD [68-71]

Selon les auteurs, l'association déficit en G6PD-ictère néo-natal est fréquente cependant, dans notre étude cette association n'a été retrouvée chez aucun cas.

Certaines variantes de la G6PD responsables d'une anémie hémolytique aigue acquise chez l'enfants et l'adulte sont fréquemment associées à une hyper bilirubinémie néo-natale, l'augmentation de la fréquence de cette dernière chez les nouveaux-nés atteints de déficit en G6PD a été rapportée dans

plusieurs pays comme : la Grèce, l'Italie, la Thaïlande, la chine... [44-72-73] ; dans ces régions, la G6PD méditerranéenne est la variante prédominante.

De même, le risque d'hyper bilirubinémie est moins élevé chez les nouveaux-nés Noires Américains porteurs de la variante A- que chez les noirs africains porteurs de la même variante.

L'ictère néo-natal chez les déficients en G6PD apparaît le 2° ou le 3° jour de vie, un peu plus tard que l'ictère par incompatibilité des groupes sanguins, mais à la même date que l'ictère par immaturité hépatique ;il faut souligner que l'hépatosplénomégalie y est inhabituelle.

L'évolution spontanée se fait vers la régression en quelques jours, les signes persistent rarement après la deuxième semaine. Exceptionnellement, cet ictère peut être la première manifestation d'une anémie hémolytique chronique, dans ce cas, les signes d'anémie hémolytique persistent après l'épisode initial [52].

Dans notre étude, les manifestations cliniques présentées par nos patients rejoignent ce qui est décrit dans la forme ictéro-hémoglobinurique du favisme :

- La pâleur cutanéomuqueuse a été retrouvée chez 25 cas soit 83,33% du total, cette symptomatologie constitue le principal motif de consultation chez nos patients particulièrement à la suite de l'absorption des fèves.
- L'ictère cutanéomuqueux a été présent chez 21cas de nos malades soit 70%, %, c'est un symptôme qui existait également dans l'atteinte familiale.
- La pâleur et l'ictère sont souvent suivis de l'apparition des urines foncées, tous les enfants ont présenté cette symptomatologie
- Il faut noter que les troubles digestifs sont décrits dans la forme ictéro-hémoglobinurique, ce qui est compatible avec nos

résultats, 15 garçons ont présenté une symptomatologie digestive, environ 50% du total.

- La fièvre est également fréquente dans cette forme, elle a été retrouvée chez 13 cas (43,33%).
- D'autres signes tels les céphalées, décrits aussi dans cette forme ont été retrouvés chez 7 cas (23,33%) parmi nos malades.
- Neufs cas (30%) ont présenté une asthénie avec anorexie.
- Un seul cas (3,33%) a présenté des troubles de la conscience (le taux d'Hb était à 4,1 g/dl).
- Quatre enfants ont présenté une toux (13, 33%).
- La splénomégalie n'a été retrouvée chez aucun cas.

Concernant le délai d'apparition de la symptomatologie, 28 cas ont présenté la crise hémolytique aigue après 1 à 4 jours, ce qui rejoint ce qui est décrit dans la littérature (28, 29). Seulement 2 cas l'ont présenté plus tard.

Et concernant l'évolution, dans la littérature, le rétablissement est fréquemment spontané, en rapport essentiellement avec les types du déficit qui sont variés d'un pays à l'autre (31). Dans notre étude, la résolution de la symptomatologie n'a été faite qu'après des transfusions sanguines.

2.3. Diagnostic différentiel clinique d'une anémie hémolytique [78-79].

2.3.1. Anamnèse : c'est une étape essentielle du diagnostic.

& Antécédents familiaux : d'anémie, d'ictère et notamment d'ictère néo-natal.

& Histoire de la maladie

2.3.2. Examen clinique :

- la pâleur cutanéomuqueuse
- l'ictère conjonctival et cutané

-la polypnée, la tachycardie et le souffle cardiaque sont en faveur d'une anémie profonde récente.

- l'hémoglobinurie

- l'hépatosplénomégalie : la splénomégalie est modérément dure.

2.3.3. Orientation diagnostique :

2.3.3.1. Diagnostic différentiel d'une anémie hémolytique aigue

& Origine infectieuse : contexte clinique, hémoculture, goutte épaisse.

& Anémie hémolytique auto- immune : Négativité du test de coombs direct.

& Hémolyse médicamenteuse immunoallergique suspectée sur la prise de médicaments suspects :

§ β -Lactamines, Anticonvulsivants (Hydantoine chlorpromazine),

Anti-inflammatoires et antalgiques ;

→ Mécanisme de type haptène / cellule.

§ Mécanisme de type complexe immun.

& une microangiopathie thrombotique : Négativité à la recherche des schizocytes.

& une hémoglobinopathie à hémoglobine instable.

2.3.3.2. Diagnostic différentiel d'une anémie hémolytique chronique

& Anémie hémolytique auto- immune chronique : Négativité du test de coombs direct.

& Hémoglobinopathie : Antécédents personnels ou familiaux de poussées d'ictère ou de splénomégalie ou de splénectomie :

- Drépanocytose

- sujet noir ou métis.

- premiers signes entre 6 mois et 18 mois.
- Anémie chronique régénérative.
- Crises douloureuses, articulaires ou abdominales déclenchées par l'effort, la déshydratation, l'hypoxie et l'infection.
- Infections sévères : Pneumonie, Ostéite, sépticémie...
- Séquestration splénique : douleurs abdominales avec augmentation brutale du volume de la rate et état de choc.

- Thalassémie

- Contexte familial : notion de mort dans l'enfance ou l'adolescence.
- Ictère récidivant léger à modéré.
- Retard de croissance, anomalies squelettiques, déformations du crâne.

& microangiopathie thrombotique.

& Sphérocytose héréditaire

2.3.3.3. Diagnostic différentiel d'un ictère néonatal [79-80]

L'ictère néonatal répond à de multiples étiologies, sa fréquence est élevée surtout chez le prématuré. Sa reconnaissance, son évaluation et sa prise en charge thérapeutique sont nécessaires pour éviter les conséquences de l'encéphalopathie bilirubinémique.

§ Infection materno- foetale : contexte infectieux.

§ Ictère à bilirubine libre :

Ø Incompatibilités foeto- maternelles : dans le système ABO, Rhésus et sous groupes.

Ø Hypothyroïdie.

Ø Maladie de crigler – Najjar.

§ Ictère à bilirubine mixte ou conjuguée ou ictères cholestatiques :

Ø Atrésie des voies biliaires extra- hépatiques : décoloration complète des selles avec hépatomégalie importante et ferme. Elle nécessite une porto- entérostomie appelée intervention de « Kasai » dans les 45 premiers jours de vie.

Ø Paucité des voies biliaires intra- hépatiques : il existe une forme non syndromique et une forme syndromique ou syndrome d'Alagille.

Ø Hépatites néonatales

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de problèmes de diagnostic différentiel vu le contexte très évocateur : triade classique d'anémie hémolytique apparaissant 24 à 48 heures après l'ingestion de fèves.

2.4. Formes associées

Quelques cas de déficit en G6PD associés à d'autres pathologies ont été décrits dans la littérature :

2.4.1. Association drépanocytose- déficit en G6PD [85]

Ce sont deux anomalies génétiques du globule rouge, responsables d'anémie hémolytique. Leur association chez le même patient mérite d'être reconnue afin de mieux adapter la prise en charge.

En 2000, une étude a été effectuée au Sénégal sur ces deux pathologies, son objectif était de déterminer la prévalence du déficit en G6PD et de rechercher une influence éventuelle sur le profil évolutif de la drépanocytose. C'est une étude prospective menée sur 319 patients porteurs de HbS et 318 sujets normaux appariés selon l'âge et le sexe. Elle a ensuite comparé le profil évolutif chez les drépanocytaires SS déficients en G6PD et non déficients. (86)

Les résultats ont trouvé que le déficit est significativement plus élevé chez les drépanocytaires avec un pourcentage de 21,6% que chez les témoins (12,3%) mais aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant le nombre de crises vaso-occlusives, le nombre de transfusions, le nombre d'épisodes infectieux, de complications chroniques, le retentissement sur l'activité du patient et enfin l'index de sévérité globale. (86)

Des résultats similaires ont été également retrouvés au Ghana, au Kenya, en Arabie Saoudite et en Turquie. (87, 88, 89)

« Piomelli » a retrouvé dans sa série que la prévalence du déficit en G6PD était identique chez les drépanocytaires SS et les sujets normaux à la naissance, et que la plus grande fréquence des déficients se retrouvait surtout après la naissance due probablement aux interactions survenant sous l'influence de facteurs environnementaux. (61)

La prévalence du déficit en fonction du phénotype a retrouvé une plus grande fréquence respectivement chez les sujets SS, AS et enfin SC. [86]

La comparaison du profil évolutif des drépanocytaires SS déficients ou non a permis de retrouver une absence d'influence de l'enzymopathie sur la sévérité de la maladie chez les patients testés. Beaucoup d'auteurs se sont intéressés à cet aspect du problème, « Znaidi » a rapporté un cas d'hémolyse survenant chez un enfant tunisien de 7 ans, un drépanocytaire hétérozygote AS chez qui on a découvert un déficit en G6PD associé. [90]

« Piomelli » avance que ces deux anomalies semblent s'atténuer mutuellement : la drépanocytose rendant le déficit enzymatique moins apparent à tel point que le génotype déficient semble être masqué. [61]

L'association drépanocytose- déficit en G6PD comporte des risques potentiels évidents. En effet, la plupart des médicaments utilisés par les sujets drépanocytaires sont oxydants et donc susceptibles d'entraîner une hémolyse chez les déficients.

Il s'avère donc utile de dépister le déficit en G6PD chez les drépanocytaires afin d'en déduire des mesures préventives et thérapeutiques.

Dans notre étude, nous ne notons aucun cas d'association de déficit en G6PD et de drépanocytose vu que l'électrophorèse de l'hémoglobine est revenu normal pour certains cas et n'a pas été réalisé pour d'autres.

2.4.2. Association thalassémie- déficit en G6PD [91]

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%, la β thalassémie 4,4%.

242 hommes et 256 femmes ont été examinés par le 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.

De même, on n'a noté aucun cas d'association de déficit en G6PD et de thalassémie.

2.4.3. Association Xeroderma- pigmentosum- déficit en G6PD [92]

Cette association a été décrite chez un enfant de 2 ans né en Arabie Saoudite, de parents consanguins et ayant dans ses antécédents familiaux un cousin décédé à l'âge de 18 ans d'un carcinome de la langue.

L'enfant présentait des éphélides (tâches 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 U.V.

Ø 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.

3. Discussion sur le plan biologique

3.1. Diagnostic positif du déficit en G6PD

Le diagnostic de déficit en G6PD peut se poser en diverses circonstances, selon qu'il s'agit d'une forme à manifestations aiguës épisodiques ou au contraire, d'une affection chronique ; l'origine ethnique du patient, le plus souvent de sexe masculin, sera un élément d'orientation important, une origine méditerranéenne, africaine ou asiatique orientera vers ce type de déficit, mais il faut néanmoins garder à l'esprit que des déficits ont été décrits dans pratiquement toutes les populations du monde.

Le diagnostic du déficit en G6PD se base sur des éléments d'orientation et des éléments de certitude.

3.1.1. Les examens d'orientation

3.1.1.1. L'hémogramme

- Dans notre étude, les valeurs de l'hémoglobine variaient entre 2,3 et 9,4 g/dl avec une moyenne de 5,85 g/dl témoignant d'une anémie aigue.

- Le caractère normocytaire de l'anémie par déficit en G6PD a été retrouvé chez 22 cas avec une moyenne de $91,45 \mu^3$; six seulement ont présenté une macrocytose (100 ; 111 ; 111,9 ; 114,8 ; 109,3 et $123\mu^3$) probablement due à une fausse macrocytose vu le caractère régénératif associé (taux de réticulocytes: 180.10^3 , 184.10^3 , $128,62.10^3$, 76.10^3 , $276,06.10^3$, $246.10^3 /\text{mm}^3$)
- Le caractère normochrome a été noté chez 20 cas avec une moyenne de 30,45%. Chez 5 cas seulement, l'anémie est hypochrome avec une moyenne de 27,6%; cette hypochromie serait en rapport avec une carence martiale associée au déficit en G6PD.
- Le taux de réticulocytes a été déterminé chez 23 cas et témoignait d'une anémie régénérative.

Ces résultats sont compatibles avec ceux décrits dans la littérature, on parle de déglobulisation sévère avec un chiffre de GR qui peut s'abaisser au dessous de $1000\ 000/\text{mm}^3$. Il s'agit évidemment d'une anémie sévère normochrome normocytaire avec une forte réticulocytose pouvant dépasser 40% des hématies circulantes. (74 ; 102)

3.1.1.2. Dosage de bilirubine

Dans notre étude, 12 cas seulement ont bénéficié du dosage de la bilirubinémie, 8 d'entre eux ont présenté une hyper bilirubinémie témoignant du caractère hémolytique biologique de l'anémie, ce qui est semblable à la littérature; les taux variaient entre 8 – 90 mg/l de bilirubine totale, 2 – 81 mg/l de bilirubine directe et 5,46 – 68 mg/l de bilirubine indirecte, les autres cas avaient une valeur normale de la bilirubine.

Dans la littérature, l'anémie hémolytique par déficit en G6PD s'accompagne d'une augmentation de la bilirubinémie pouvant atteindre dans certains cas 700umol /l [60].

3.1.1.3. Recherche des corps de Heinz [52]

La mise en évidence de corps de Heinz (fig. 17) dans les GR peut être utile ; mais n'est pas spécifique puisqu'elle révèle aussi bien d'autres anomalies enzymatiques ou encore la présence d'une hémoglobine instable, les corps de Heinz sont visibles rapidement après l'administration des agents inducteurs, ils précèdent l'hémolyse ou n'existent qu'à son début, parfois une sphérocytose et des fragmentations cellulaires peuvent être observées si l'hémolyse est sévère.

Avec la coloration de nouveau Bleu de Méthylène, le corps de Heinz devient foncé et se distingue facilement.

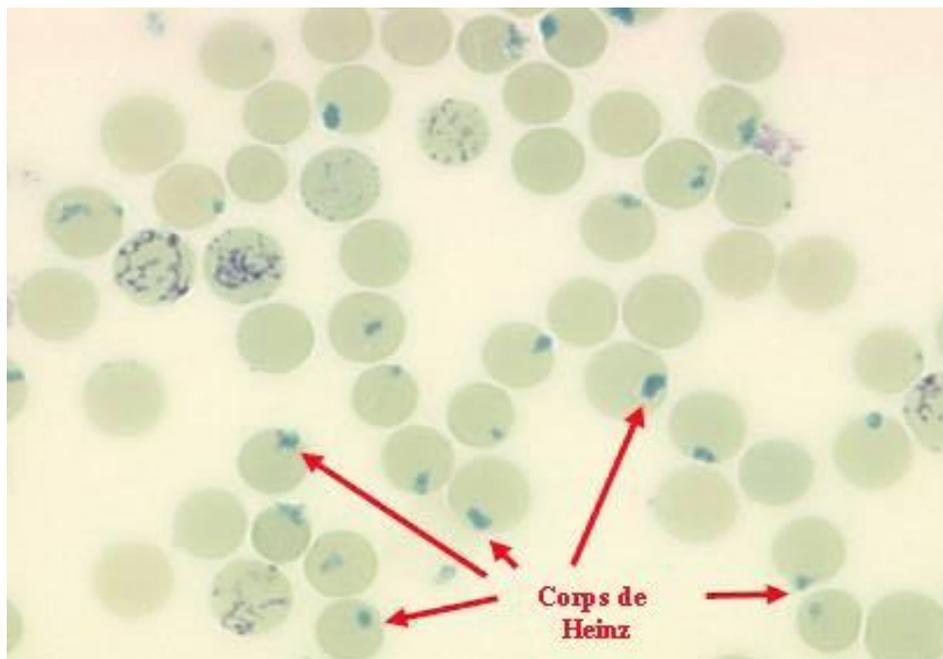


Fig. 17 : Les corps de Heinz

3.1.2. Les examens de certitude

Plusieurs méthodes utilisées pour affirmer le diagnostic du déficit en G6PD sont décrites dans la littérature [52.74.75]

3.1.2.1 Tests de réduction de la méthémoglobine [76]

Ils s'appuient sur la propriété du NADPH de réduire la méthémoglobine, les GR enzymopéniques ne possèdent pas cette propriété ; ces tests comportent deux épreuves : test de Brewer-test de Sansone.

3.1.2.2. Tests de réduction des colorants

Ils reposent sur la propriété que possède le NADPH de réduire un certain nombre de colorants ; le principe commun de ces méthodes est de faire incuber l'hémolysat à étudier avec du glucose 6 phosphate et un colorant dont la réduction se manifeste par une décoloration ou un changement de coloration, leur réalisation étant aisée, ils permettent de mener des études à grand échelle. Parmi ces tests nous citons :

- Méthode de Motulsky : utilise comme colorant le bleu crésyl brillant ; la présence d'un déficit entraîne un retard à la décoloration.
- Méthode de Fairbanks-Beutler : utilise un sel de tétrazolium dont la réduction s'accompagne d'un virage au bleu.

3.1.2.3. Tests de stabilité du glutathion réduit ou test de Beutler

Se base sur la disparition du glutathion réduit au cours de l'incubation des érythrocytes pendant 4 heures à 37°C en présence d'oxygène, de glucose et d'acétyl phényl hydrazine.

3.1.2.4. Le fluorescent spot test ou spot test de Beutler

Méthode fiable et spécifique pour les campagnes de dépistage, cette technique repose sur le fait que le NADPH est fluorescent à la lumière UV alors que le NADP ne l'est pas ; l'échantillon de sang est additionné d'un mélange de saponine (pour lyser les GR), de G6P, de NADP et de tampon ; après 5 à 10

minutes, ce mélange est déposé en spots sur un papier filtre, puis mis à sécher et enfin, examiné à la lumière UV.

3.1.2.5. Dosage enzymatique de la G6PD :

Reste cependant la meilleure méthode pour affirmer le diagnostic.

a. Prélèvement, son transport, sa conservation :

Bien que cela soit élémentaire, il faut toujours se rappeler que si le malade a été transfusé en abondance dans un passé proche, c'est toujours l'activité enzymatique des hématies des donneurs que l'on évaluera. Dans de nombreux cas, et ceci est un handicap important, le diagnostic ne pourra de ce fait, être établi qu'à distance d'une crise hémolytique et en principe seulement deux mois au minimum après la dernière transfusion à moins que le clinicien ait pensé à faire un prélèvement avant de transfuser.

Le prélèvement est recueilli dans un tube contenant un anticoagulant, il est alors immédiatement placé au froid (par exemple à l'aide d'un béccher contenant de la glace) et transporté au laboratoire dans les meilleurs délais. Ces deux précautions, froid et rapidité de transport, étant destinées respectivement à freiner la glycolyse érythrocytaire et à lutter contre l'instabilité relative de l'enzyme.

En raison de cette fragilité de l'enzyme, l'activité doit être mesurée dans les meilleurs délais et normalement dans les heures qui suivent le prélèvement. Si cette façon de faire toujours décrite dans la littérature, doit constituer l'attitude normale du biologiste, l'expérience montre qu'il est encore possible de déterminer une activité G6PD à la recherche d'un déficit sur un prélèvement vieux de 24 ou même 36 heures à condition de conserver le prélèvement sous forme de sang total recueilli sur héparine à + 4°C, la perte d'activité G6PD est négligeable pendant 24 heures. Cette possibilité, parfois intéressante (week-end, transport long) n'est pas transposable à la conservation d'un hémolysat.

b. Technique de dosage de la G6PD :

- Principe : [77]

Sous l'action du glucose -6- phosphate déshydrogénase, le glucose 6 phosphate est oxydé en phosphogluconate en présence de NADP⁺ (nicotinamide adénine- dinucléotide phosphate), celui-ci est réduit en NADPH, H⁺.

La production du NADPH, H⁺ est proportionnelle à l'activité de l'enzyme.

On réalise une mesure cinétique à 340 nm pendant 3 minutes. L'activité enzymatique est ensuite exprimée en mU/10(9) GR.

Pour la détermination de l'activité de la G6PD, il est nécessaire de suivre les démarches suivantes :

1^{ère} étape : Lavage des globules rouges (GR)

- Laver à trois reprises 0,2 ml de sang avec 2 ml de solution physiologique.

2^{ème} étape : Lyse des GR

Remettre le culot globulaire en suspension dans 0,5 ml de solution digitonique, centrifuger pour récupérer le surnageant.

3^{ème} étape : dosage

Le surnageant d'hémolysat est incubé en présence du NADP⁺ pendant 5 mn au bain - marie à 25°C, puis le G6P est ajouté.

- On procède par la suite à la lecture de la densité optique à exactement T0 mn, T1 mn T2 mn et T3 mn. (D00, D01, D02, D03).

- on calcule la moyenne (\bar{m}) des élévations de la densité optique par minute :

$$\left. \begin{array}{l} \text{DO3} - \text{DO2} \\ \text{DO2} - \text{DO1} \\ \text{DO1} - \text{DO0} \end{array} \right\} m \Delta \text{DO}$$

Cette valeur est utilisée pour le calcul de l'activité enzymatique.

4ème étape : Calcul de l'activité enzymatique

- 1^{ère} méthode

$$\text{Activité enzymatique} : \frac{m\Delta\text{DO} \times 30476}{\text{GR/ml}} \times 10^9$$

(30476 : Coefficient utilisé pour une longueur d'onde de 340 nm).

La valeur normale : 131 ± 13 mU/10⁹ GR

- 2^{ème} méthode

$$\text{Activité en UI/g Hb} : \frac{\Delta\text{DO} \times 30476}{\text{Hb(eng/l)}}$$

La valeur normale : 3,5 à 5,5 U/g Hb

Dans notre étude, la confirmation du déficit a été basée sur le dosage de l'activité enzymatique de la G6PD et qui a révélé une activité faible chez tous les cas étudiés variant entre 0,28 et 3,3 UI/g Hb. Cependant on n'a pas pu évaluer les résultats du dosage de la G6PD après la période d'hémolyse, vu qu'on n'a disposé d'aucun suivi de nos malades.

Ce dosage est devenu obligatoire dans certains pays telle la France permettant un dépistage néonatal du déficit en G6PD.

A Paris, au centre hospitalier Delafontaine, le dépistage se fait sur sang de cordon. Les résultats ont montré que la fréquence génique du déficit est de 6% chez les nouveaux-nés de sexe masculin et de 1% chez ceux de sexe féminin. (106)

Dans la ville de Marseille, et depuis 1986, le même dépistage est organisé dans les maternités publiques. Son objectif est de déterminer la prévalence du déficit en G6PD et calculer le risque relatif de survenue d'un ictère néonatal en cas de déficit. Un échantillon de 7779 nouveaux-nés ayant bénéficié du dépistage a été étudié rétrospectivement. La survenue d'un ictère néonatal a été étudiée sur un groupe de 85 enfants déficitaires apparié à un groupe de 85 enfants non déficitaires.(93)

La fréquence du déficit en G6PD était de 2,1% et le risque relatif de survenue d'un ictère pathologique était de 2,6% dans la population déficiente. (93)

Au Cambodge, une même étude a été faite sur 151 enfants dont 82 garçons et 69 filles, âgés de 8 à 69 mois. Le dosage de la G6PD a révélé un déficit en cette enzyme chez 14 cas (13,4 garçons et 4,3 filles) soit 9,27% du total (8,87% des garçons et 2,84% des filles). Le déficit était complet pour 7,3 des enfants et partiel dans 2 des cas. [107]

3.1.3. L'électrophorèse de l'hémoglobine

Elle ne constitue pas un élément de diagnostic du déficit en G6PD , mais elle nous permet d'éliminer une hémoglobinopathie qui représente une autre cause d'hémolyse.

Dans la littérature, des cas d'association de déficit en G6PD et d'hémoglobinopathies notamment de drépanocytose sont décrits. (Voir : formes associées).

Dans notre étude, l'électrophorèse de l'hémoglobine réalisée chez 13 malades est revenue normale.

3.1.4. Test de biologie moléculaire par l'étude de l'ADN

Il décèle la ou les mutations génétiques sur l'ADN, montre le génotype de l'individu et permet la connaissance de la variante en cause. Il a un intérêt diagnostique pour les variants de la classe IV du déficit, c'est un examen permettant le dépistage néonatal du déficit.

Ce test est très coûteux, rarement pratiqué, réservé seulement à des laboratoires spécialisés, et ne peut être automatisé pour le moment.

3.2. Diagnostic différentiel du déficit en G6PD

3.2.1. Les autres enzymopathies :

Les enzymopathies considérées comme responsables d'anémies hémolytiques sont nombreuses.

La plupart des enzymes touchés font partie de la voie de la glycolyse, mais d'autres voies métaboliques, lorsqu'elles sont atteintes par un déficit, peuvent également être à l'origine d'anémies hémolytiques.

Déficit enzymatique	Transmission	Anomalies hématologiques	Autres anomalies associés
- Glutathion synthétase	Autosomique récessive	Anémie hémolytique modérée	-
- Glutathion réductase	Autosomique dominante	Anémie hémolytique modérée	-
- Glutathion peroxydase	-	Anémie hémolytique modérée	-
- Hexokinase	Autosomique récessive	Anémie hémolytique modérée	-
- Glucose phosphate isomérase	Autosomique récessive	Anémie hémolytique modérée	-
- Phosphofructo-kinase	Autosomique complexe	Anémie hémolytique polyglobulie	Myopathie
-Fructose diphosphate aldolase	Autosomique récessive	Anémie hémolytique	Retard mental
-Triose phosphate isomérase	Autosomique récessive	Anémie hémolytique modérée à sévère	Anomalies neuro-musculaires
-Phosphoglycérate Kinase	Transmission liée à L'x	Anémie hémolytique	Troubles neurologiques et retard mental
-Diphospho glycérate mutase et phosphatase	Autosomique récessive	Polyglobulie	-
- Enolase	-	Non décrite	-
- Pyruvate Kinase	Autosomique récessive	Anémie hémolytique	-

Tableau 17 : Autres enzymopathies érythrocytaires [78-79]

Dans ce chapitre nous abordons le déficit de certaines enzymes les plus fréquentes.

3.2.1.1. La voie de la glycolyse érythrocytaire

Dans cette voie, le déficit enzymatique le plus fréquent est le déficit en Pyruvate Kinase. Les autres déficits sont beaucoup plus rares.

Ø Le déficit en Pyruvate Kinase [59-82-83]

C'est la 2^{ème} enzymopathie en terme de fréquence après le déficit en G6PD, plus de 300 cas sont décrits, avec une répartition très ubiquitaire, ce déficit existe principalement dans le bassin méditerranéen et l'Europe du nord.

La Pyruvate Kinase est un tétramère composé de 4 sous- unités de 50 à 60 kb, avec 4 isoenzymes : la forme L hépatique, la forme M1 musculaire, la forme M2 plaquettaire et leucocytaire, la forme R érythrocytaire avec deux bandes R1 et R2 en électrophorèse séparative.

Elle intervient dans la seconde étape de production de l'ATP au sein de la voie glycolytique en transformant le phosphoénol pyruvate en pyruvate, son déficit induit une diminution de l'ATP intra érythrocytaire avec accumulation du Glucose 2-3 diphosphate provoquant une baisse d'affinité pour l'hémoglobine.

Le déficit en Pyruvate Kinase est de transmission autosomique récessive, de nombreux variants sont décrits en se basant sur certains critères : Réduction de l'activité, diminution d'affinité pour le phosphoénol positif repose sur la mise en évidence d'une anémie hémolytique chronique de degré variable, remontant à la très petite enfance avec la notion d'ictère néo- natal sans incompatibilité fœto-maternelle. Ces hémolyses chroniques sont entrecoupées de poussées d'hémolyse au décours d'épisodes infectieux.

Les examens biologiques révèlent une anémie normochrome normocytaire régénérative, aspect parfois crénelé des hématies avec absence de microsphérocytes, et absence des corps de Heinz qui constitue un élément d'orientation.

Le signe confirmant ce déficit est l'activité très abaissée du pyruvate kinase érythrocytaire qu'il faut savoir détecter en présence d'une forte réticulocytose.

Certains cas sont dus à une anomalie fonctionnelle de l'enzyme. L'activité du Pyruvate Kinase (PK) mesurée in vitro peut être normale alors qu'elle fonctionne mal dans la cellule. Dans ce cas, une étude fonctionnelle de l'enzyme permet de déceler cette anomalie.

En raison de l'hémolyse, des transfusions sont souvent nécessaires. Cependant, dans quelques cas, la splénectomie peut être efficace lorsqu'il existe une splénomégalie avec hypersplénisme.

3.2.1.2. Déficits enzymatiques intéressant le système d'oxydo-réduction du glutathion [84]

Ø Déficit en glutathion synthétase

Ce déficit est responsable de l'anémie hémolytique congénitale non sphérocytaire avec absence isolée de glutathion réduit. Le chiffre des GR est habituellement entre 3 et 4 millions. Il n'y a pas de déformations globulaires. La résistance osmotique est normale. L'incubation des hématies avec l'acétylphénylhydrazine fait apparaître de nombreux corps de Heinz. L'hémoglobine est qualitativement normale. Il n'y a pas de méthémoglobine.

L'élément biochimique essentiel est l'absence totale ou la diminution considérable du taux du glutathion réduit (GSH) érythrocytaire.

Ø Déficit en glutathion réductase

Un tel déficit a été décrit dans diverses circonstances :

Au cours d'anémies hémolytiques congénitales non sphérocytaires, d'hémolyses aiguës médicamenteuses ou d'états héréditaires associant des troubles neurologiques à des manifestations hématologiques isolées.

Le déficit est d'intensité variable, souvent de l'ordre de 50% du taux normal.

Certains cas de ce déficit ne sont pas de véritables enzymopénies congénitales : la glutathion réductase a pour coenzyme le flavine - adénine - dinucléotide ; toute carence en riboflavine entraîne une diminution apparente de l'activité enzymatique réversible par le traitement à la riboflavine. Le taux de la glutathion réductase est donc influencé par l'état nutritionnel du sujet et par d'éventuels troubles du métabolisme des flavines - nucléotides.

Ø Déficit en glutathion peroxydase

La glutathion peroxydase est l'enzyme qui physiologiquement sert à la détoxification des peroxydes. Son déficit a été décrit dans plusieurs circonstances :

- Chez le nouveau-né où il est responsable d'une anémie hémolytique néonatale avec sensibilité médicamenteuse, présence de corps de Heinz, méthémoglobinémie, taux normal et stable du glutathion réduit. L'hémolyse s'arrête spontanément au bout de quelques semaines et l'état hématologique redevient normal vers le 3^{ème} mois. Le taux de la glutathion peroxydase est d'environ 50% de la normale lors de l'épisode hémolytique ; il reste diminué mais moins sévèrement par la suite.
- Au cours d'anémies hémolytiques congénitales non sphérocytaires d'importance modérée, ainsi qu'au cours d'hémolyses aiguës médicamenteuses chez l'adulte.

- Au cours des cirrhoses du foie où le déficit est certainement acquis, mais de mécanisme inconnu.

4. Traitement et pronostic

Dans la plupart des cas, le déficit en G6PD ne pose pas de problème pour un individu, à moins qu'il soit exposé aux agents oxydants qui peuvent endommager ses globules rouges. Les sujets avec ce déficit peuvent tolérer un peu de ces expositions, selon le défaut spécifique dans le gène.

La plupart des personnes atteintes n'ont pas besoin de traitement régulier, l'anomalie génétique ne peut pas être traitée. Si une crise hémolytique se produit, une personne a besoin habituellement de traitement à court terme, cependant, la prise en charge des sujets enzymopéniques est essentiellement prophylactique.

4.1. Traitement curatif

Le traitement consiste d'abord à l'identification puis l'arrêt des facteurs potentiellement hémolysants, une antibiothérapie est nécessaire s'il s'agit d'une infection. Lors de déglobulisation sévère, les transfusions sanguines sont toujours nécessaires. Rarement, la gravité de l'hémolyse peut induire un état de choc avec insuffisance rénale nécessitant une prise en charge dans un secteur de réanimation [21].

Chez les nouveaux-nés déficients présentant un ictère néo-natal, la photothérapie par lumière artificielle reste le meilleur traitement. En cas d'ictère hémolytique sévère, on a recourt à l'exanguino-transfusion mais cette procédure est très rare actuellement. [93,94]

L'administration de l'acide folique à une dose de 5 mg/j est réservée aux formes chroniques et durant la période post-hémolytique pendant deux à trois semaines.

Le traitement alternatif avec la vitamine E peut être utile pour diminuer l'hémolyse [95].

Dans les pays où le paludisme est endémique, les patients présentant un déficit en G6PD peuvent être traités par la primaquine à une dose de 0,6 mg/kg une fois par semaine pendant huit semaines, il est préférable d'éviter l'association de ce médicament avec un autre produit antipaludéen [96-97]

Dans notre étude, tous les enfants ont bénéficié d'une transfusion de culots globulaires. Huit cas nécessitaient la mise sous oxygénothérapie entre 1 à 3 l/min. Une antibiothérapie à base d'une amoxiciline simple ou associée à l'acide clavulinique était nécessaire dans les 12 cas d'infection ce qui rejoint la littérature.

4.2. Traitement préventif

Dans le cas particulier du déficit en G6PD, en dehors des formes d'anémies hémolytiques chroniques relativement rares, le patient déficitaire n'est pas malade. Il le deviendra en mangeant des fèves ou étant soigné par des médicaments, ou encore en étant exposé à certains produits chimiques qui vont entraîner chez lui une hémolyse aigue.

Contrairement aux modes de prévention difficiles à faire suivre dans certains domaines de santé publique, la prévention du risque de maladie est facile à observer pour les déficients en G6PD, à la différence des autres maladies génétiques comme la myopathie et la phénylcétonurie.

La prévention passe obligatoirement par le dépistage de l'anomalie génétique. Ce test devrait être pratiqué chez tous les nouveaux-nés, dans les populations à risque, c'est un test spécifique, fiable et peu coûteux, et lorsque le déficit est dépisté, la prévention des accidents est facile.

Pour les mères transmettrices, elles sauront qu'elles ne peuvent avoir elles-mêmes d'incident, mais qu'elles doivent faire doser à la naissance l'activité enzymatique de tous leurs enfants en particulier les garçons, afin de rechercher un déficit.

La prévention adéquate de cette anomalie génétique est surtout éviter de prescrire des médicaments susceptibles de déclencher des crises hémolytiques, la consommation de fèves sous toutes ses formes est également interdite.

Au total, en pratique médicale, il faut:

- Rechercher un déficit en G6PD devant toute anémie hémolytique aigue.
- Hospitaliser toute suspicion de crise hémolytique aigue, vu le risque de choc et la fréquence de l'insuffisance rénale aigue.
- Remettre une liste de produits hémolysants confirmés ou suspects, et rappeler que l'association de produits non hémolysants à doses thérapeutiques peut provoquer une hémolyse.
- Etudier le pouvoir hémolysant éventuel de tout nouveau médicament, avant d'affirmer qu'il peut être prescrit en toute sécurité à un déficient en G6PD.

Dans notre étude, une liste de produits particulièrement dangereux pour les déficients a été remise à leurs parents, afin d'éviter toute récurrence.

4.3. Difficultés de prise en charge dans notre contexte

La plupart des patients sont vus dans un état d'hémolyse aigue qui nécessite une transfusion sanguine d'urgence, ce qui retarde le diagnostic de certitude, prive d'une part les patients d'un traitement préventif et d'autre part les expose aux hémolyses aiguës et aux transfusions répétées.

On note aussi l'absence de notion du dépistage.

4.4. Pronostic et complications [98]

Le rétablissement spontané des crises hémolytiques est le résultat normal dans la plupart des cas de déficit en G6PD. Rarement, des complications ou parfois le décès peuvent se produire à la suite d'un événement hémolytique grave.

Les enfants présentant une forme sévère du déficit peuvent avoir des problèmes de croissance et auront besoin alors d'une surveillance à long terme.

Dans la forme méditerranéenne principalement, l'hémolyse ne cède pas même après l'arrêt complet de l'agresseur en cause, les transfusions sanguines sont toujours nécessaires mais peuvent être à l'origine de réactions allergiques, leur répétition expose les patients à des infections et peuvent également entraîner une hémochromatose.

Les principales complications du déficit en G6PD et des crises hémolytiques qui surviennent sont le choc septique et l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Celle-ci est due à une tubulo-néphrite aiguë, sa fréquence est élevée, de l'ordre de 50% en Asie et 35% en Afrique. Elle nécessite l'épuration extra rénale ou, à défaut, une diurèse forcée au Furosémide.

Un travail a été fourni au Centre Hospitalier Universitaire de Lomé en France dont le but était d'étudier les facteurs précipitants de l'hémolyse aiguë et de l'insuffisance rénale anurique post- hémolytique chez l'enfant déficient en G6PD. Tous les enfants ayant eu une hémoglobinurie durant la période d'étude ont été évalués de façon prospective [98].

Des 230 enfants admis, 32,1% ont eu une hémoglobinurie et un déficit confirmé de l'activité de la G6PD. Chez 35,1% de ces derniers (21 garçons et 5 filles âgés de 30 mois à 13 ans), est survenue une insuffisance rénale anurique. L'hémolyse aiguë est apparue au cours de l'infection non traitée chez 53,8%, du

traitement hospitalier chez 46,1% et en cas d'association de médicaments réputés non hémolysants entre eux ou à d'autres chez 84,6% [98].

L'insuffisance rénale est survenue dans tous les cas sous traitement, a été sévère en cas d'infections à germes multiples (30,7%) ou d'associations médicamenteuses (84,6%), réversible chez 80,7% des enfants et fatale chez 19,2% [98].

L'infection à germes multiples et les associations médicamenteuses sont apparues comme les facteurs majeurs précipitant cette insuffisance rénale post-hémolytique chez le déficient en G6PD dont la fréquence très élevée en milieu tropical fait suspecter une participation des infections endémiques locales.

Dans notre étude, l'évolution des malades a été bonne après transfusion en dehors d'un seul cas : Il s'agit de l'enfant Siffeddine A (observation n° 20), âgé de 15 mois, unique de sa famille, sans antécédents personnels ni familiaux particuliers, hospitalisé au service pour pâleur cutanéomuqueuse et troubles de la conscience. Il a présenté 48 heures après ingestion de petits pois une crise d'hémolyse aigue avec pâleur sévère, urines foncées et fièvre à 39,5°C, accompagnée d'un état d'obnubilation et compliquée quelques heures plus tard d'un état de mal convulsif auquel l'enfant a gardé un déficit hémi-corporel gauche. Il n'avait pas d'hépatosplénomégalie. Son bilan a montré une Hb à 4,1 g/100ml, un VGM à 92 μm^3 , une CCMH à 32% et un taux de GB à 14000/mm³, son ionogramme sanguin n'a objectivé aucune anomalie, on avait effectué une ponction lombaire dont le résultat était normal.

Le dosage de la G6PD a montré une valeur diminuée : 2,7 UI/gHb.

La radiographie thoracique avait révélé une pneumopathie gauche.

Une TDM cérébrale était réalisée montrant des images hypodenses faisant évoquer des accidents vasculaires cérébraux d'allure ischémique du territoire jonctionnel postérieur.

L'association du déficit en G6PD à une drépanocytose était discutée vu la notion d'hémolyse et d'AVC ischémique. Une électrophorèse de l'hémoglobine est en cours.

L'enfant était mis sous oxygénothérapie, antibiothérapie avec antipyrétiques, il a bénéficié également d'une aspiration avec remplissage et d'une transfusion de 200cc de culots globulaires en 3heures. Son évolution était très lente, l'examen du malade à sa sortie avait trouvé un syndrome cérébelleux associé à un syndrome pyramidal.

5. Surveillance des sujets déficitaires

5.1. Diététique et suppléments de vitamines dans les cas d'hémolyses chroniques

- L'alimentation doit être équilibrée, particulièrement en ce qui concerne l'apport protéique. Cette considération vaut surtout pour les formes hémolytiques au cours des grossesses, en l'absence de besoin transfusionnel.

- Le supplément en acide folique (vitamine B9) ne doit pas être systématique. Le risque de carence est cependant plus important chez les déficitaires que dans la population générale, et un apport de 5 à 10 mg/j est recommandé de façon systématique à chaque fois que l'hémolyse chronique est notable.

- Le supplément en tocophérol (vit E) est d'une utilité encore mal connue; mais se justifie quand l'hémolyse oxydative est évidente.

- Le supplément en fer (par médicament) est à éviter systématiquement tant que la carence n'en a pas été démontrée car il peut avoir un pouvoir oxydant.

5.2. Surveillance clinique et biologique

Après le diagnostic et l'évaluation clinique de la sévérité de l'hémolyse, il n'y a plus de raisons d'effectuer des contrôles biologiques réguliers. C'est la situation clinique qui doit guider la décision d'investigation.

- ✓ Les parents du patient ou lui-même, doivent savoir reconnaître les principaux symptômes amenant à consulter:
 - Pâleur, fièvre, ictère, un trouble de transit.
 - Fatigue ou anorexie inexpliquées, émission d'urines foncées, malaise après la prise d'un médicament.

- ✓ La recherche par échographie de calculs de la vésicule et des voies biliaires sera faite en cas de crise de coliques hépatiques ou de réapparition d'un ictère.

- ✓ Transfusion: le don du sang de la part d'un sujet déficitaire est interdit, et l'autotransfusion est déconseillée.

- ✓ Anesthésie locale ou générale: très peu de produits utilisés à cette fin posent un problème.

- ✓ Dans les pathologies susceptibles de donner lieu à des accidents hémolytiques et ictériques à la naissance, il faut avertir l'obstétricien et le pédiatre.

V. PREVENTION ET RECOMMANDATION

1. Recommandations

Les sujets atteints du déficit enzymatique en G6PD doivent éviter les substances pouvant induire des accidents hémolytiques. Toute prescription de ces produits est également à éviter formellement chez les déficitaires même s'il existe des variations importantes individuelles.

Ces produits peuvent être dangereux sous toutes les formes: Collyre, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, pommade, etc....

Les produits qui ne sont théoriquement dangereux que lorsque l'on dépasse les doses thérapeutiques habituelles sont également à utiliser avec précaution. Cependant, le sujet déficient, avant d'en prendre un, devrait discuter avec son médecin afin de s'assurer qu'il n'existe pas d'autre traitement aussi efficace et qui ne serait aucunement dangereux.

Les tableaux 18 et 20 donnent une liste des principaux produits nocifs chez les sujets enzymopéniques. La liste des médicaments ne peut être exhaustive. Elle a été établie en avril 2004 à partir des listes de médicaments dangereux (liste Biam 2004; site Rialto, USA, 99) et les listes éditées et publiées par:

- L'OMS en 1989
- Le professeur Beutler en 1991, 1994.
- Le professeur Dreyfus en 1992.
- Le professeur Luzatto en 1998.
- Le Docteur Vulliamy en 2000.
- Le centre régional de Pharmacovigilance et de renseignements sur les médicaments de Haute Normandie.

Cette liste devrait être complétée chaque année, par l'intermédiaire des médecins traitants, qui se renseigneront auprès des spécialistes hospitaliers, pour savoir si des produits nouveaux ou anciens doivent être ajoutés parce qu'ils ont entraîné une hémolyse chez un déficitaire en G6PD.

Antipaludéens	<p><u>Très hémolytiques:</u> Primaquine</p> <p><u>Faiblement hémolytique:</u> Plasmoquine, Chloroquine, Quinine, Pentaquine Pamaquine, Mépacrine</p>
Sulfamides	<p>Cotrimoxazol (Sulfaméthoxazole et triméthoprime). Sulfasalazine (Salazopyrine) Sulfapyridine, Sulfacétamide Sulfanilamide, Thiazolsulfone, sulfoxone</p>
Autres anti- bactériens	<p>Quinolones Chloramphénicol, Nitrofurantoïne Furazolidone , Nitrofurazone Acide para-aminosalicylique</p>
Analgésiques	<p><u>Très hémolytiques:</u> Phénacétine, Acétanilide</p> <p><u>Faiblement hémolytique</u> Acide Acétylsalicylique Noramidopyrine, Antipyrine Pyramidon, Glaphénine</p>
Médicaments divers	<p>Acide ascorbique Probénicide Vitamine K hydrosoluble Naphtalène Bleu de méthylène Bleu de Toluidine Bisulfate de ménadione sodique néosolvarsan, Isoniazide Streptomycine, Gliclazide Glipizide, Glibenclamide</p>

Tableau 18: Médicaments susceptibles d'occasionner des accidents hémolytiques chez les déficients en G6PD.

Arabic	Fool
Berbère(rifi, amazigh)	Ibawen
Catalan	Fava
Chinese	Tzan-doo
Dutch	Tuinboon
English	Fava or Broad Bean
Farsi (persian)	Ba-ghe-leh
French	Fève
German	Favabohnen
Greek	koukia
Italian	Fava (pl fave)
Kurdish	Paqla
Malay	Kacang Kuda
Spanish	Haba
Turkish	Bakla
Urdo (pakistan and India)	Loubhiya, Rajma, Jheam

Tableau 19 : La dénomination des fèves dans différentes langues

Dénomination en français	Dénomination en arabe
Les fèves	الفول
Les petits pois	الجلبانة
Les figes de barbarie	الهندية
Les haricots	اللوبياء الخضراء
Les artichaux	القوق
Les figes	الكرموس
Les figes sèches	الشريحة
Les asperges	البوبال
Les épinards	السبانخ البقوليات (الرجلة، الزرنيج)

Tableau20: Aliments à éviter en cas de déficit en G6PD

- Avant d'autoriser l'allaitement maternel, il faut s'assurer que la mère n'a reçu aucun produit potentiellement hémolysant.
- La supplémentation du nouveau-né en vitamine K hydrosoluble est à éviter, il est plus approprié de la remplacer par la forme liposoluble de vitamine K (Vitamine K1 ou phytoménadione).

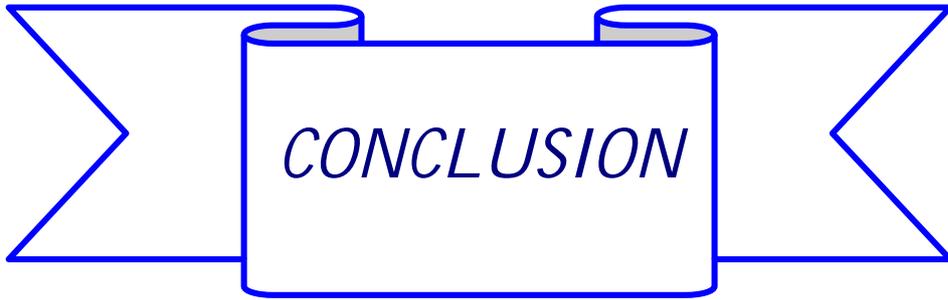
2. Conseil génétique

Lorsque le déficit en G6PD est découvert puis confirmé chez un sujet, il est préférable de faire le dosage de l'activité enzymatique en G6PD chez tous les garçons de la famille, il serait aussi souhaitable d'étendre l'étude aux sœurs et aux cousines susceptibles d'être transmettrices, voire déficitaires. L'intérêt de ce dépistage est la mise en évidence des sujets enzymopéniques n'ayant jamais eu de crises hémolytiques ou ayant présenté des symptômes discrets passés inaperçus.

Le tableau 21 donne des médicaments qui peuvent être prescrits sans aucun danger chez les personnes enzymopéniques.

Anti- coagulants	Vitamine K® liposoluble Sintrom®, Calciparine
Pénicillines Macrolides Amoxicillines Sérum physiologique	Colimycine®, Néomycine® Oracilline®, Clamoxyl®, Augmentin® Rovamycine®, Erythrocyne® Tétracyclines Tergynan®, Mycolog®
Anesthésiques locaux	Lidocaïne® Famille des esters- procaine, Xilocaine®, Xilocard®, Otoralgyl® Articaïne® dentaire
Anesthésiques généraux Analgésiques Curarisants Narcotiques - Au réveil on peut neutraliser si besoin les curares par atropine et prostigmine®, et les analgésiques par du Narcan® - Equivalent plasmique utilisable: elocs ou autre amidon - Prémédication: Atarax®	Sulfenta®, Fentanyl® Flaxedil®, Mercuron® Diprivan®
Divers Antidiarrhéiques Anti- inflammatoires non stéroïdiens non salicylés Collyres ophtalmiques Somnifères Anti- acides Psychotropes Hypolipémiant Antispasmodiques Anti- inflammatoires	Imodium®, Ercéfuril® Surgam®, Voltarène®, Profénid® Brufen®, Kétoprofène® Bacicoline® à la bacitracine Immovane®, Stilnox® Phosphalugel®, Magnésie® bismurée Valium®, Témesta® Lipanthyl® Atropine®, Buscopan® Cortancyl®
Sclérosants de varices	Lauromacrojol 400®

Tableau 21 : Proposition de médicaments qui ne semblent pas dangereux et qui pourraient être prescrits dans toutes les variantes



Le groupe des anémies hémolytiques par déficit enzymatique est dominé par le déficit en G6PD. Ces anémies sont dues à un trouble intrinsèque de l'hématie mais ne sont le plus souvent révélées que par l'intervention d'un facteur exogène : fève, médicaments, infections, autres

Plusieurs listes d'agents pharmacologiques susceptibles de déclencher une crise d'hémolyse chez les déficients en G6PD ont été publiées. Ces substances ne sont pas nécessairement dangereuses pour tous les déficients en raison du polymorphisme que revêt cette affection, mais elles sont cependant à éviter, la tolérance de ces sujets étant imprévisibles à l'avance.

L'intensité de la crise dépend du produit incriminé, du type génétique du déficit et d'autres facteurs individuels mal définis. Dans la forme observée chez les Noirs, le déficit est surtout important dans les GR les plus âgés ; le processus hémolytique est autolimité : le taux d'hémoglobine se stabilise même si la substance en cause est toujours administrée ; à l'inverse, chez les méditerranéen, le déficit touche l'ensemble de la population érythrocytaire ; l'hémolyse est plus sévère et ne cesse qu'après arrêt du produit incriminé.

Au cours de notre étude prospective effectuée au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, sur une période portant sur 3 ans, nous avons pu relever 30 cas de déficit en G6PD, tous de sexe masculin. L'incidence de cette anémie d'origine enzymopénique comparée aux autres anémies hémolytiques (68 cas pendant la même période) est de 44,11%.

Le diagnostic de ce déficit était fortement suspecté devant le déclenchement d'une crise d'hémolyse aigue dans les 24 à 48 h après ingestion de fèves, et confirmé biologiquement par le dosage de l'activité enzymatique de la G6PD.

Au terme de ce travail, nous insistons sur l'intérêt de la prévention qui reste le meilleur traitement et qui consiste à écarter tous les produits dangereux dont la liste est remise aux parents de l'enfant à sa sortie de l'hôpital.



Le déficit en G6PD est l'enzymopathie érythrocytaire la plus répandue dans le monde. C'est une maladie héréditaire liée au sexe, portée par le chromosome X. Cette enzymopathie est polymorphe, revêtant des aspects cliniques très variés : formes latentes, anémies hémolytiques aiguës acquises, anémie hémolytique congénitale non sphérocytaire et favisme.

L'objectif de ce travail est d'étudier les paramètres : épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs, d'évaluer l'intérêt de dosage enzymatique, au cours et après la période d'hémolyse et d'identifier les difficultés de prise en charge dans notre contexte.

Au cours de notre étude prospective effectuée au service de pédiatrie du CHU Hassan II sur une période du 1^{er} mars 2005 au 30 mai 2007, nous avons analysé les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques, préventifs et évolutifs du déficit en G6PD, et nous nous sommes intéressés à tous les enfants hospitalisés pour anémie hémolytique avec notion de prise d'un agent oxydant d'hémoglobine dans les quelques jours précédant la crise d'hémolyse. Pendant cette période nous avons relevé 68 cas hospitalisés pour anémie hémolytique dont 30 cas de déficit en G6PD soit une incidence hospitalière de 2,6%.

On a noté une prédominance du sexe masculin à 100% l'âge de survenue variait entre 8 mois et 12 ans, la saison de notre étude était le printemps avec 11 cas au mois de mars et 17 cas au mois d'avril. Le favisme était le principal facteur déclenchant (53,33%), l'infection a été notée dans 33,33%

L'anémie était sévère normochrome normocytaire avec une forte réticulocytose (le taux d'Hb variait entre 2,3 et 9,4 g/dl). Le dosage enzymatique de la G6PD était bas chez tous les malades.

La transfusion a été réalisée chez tous les enfants et l'antibiothérapie à base d'amoxicilline a été administrée chez 12 malades qui avaient une infection.

L'évolution était favorable chez tous les malades.

Au terme de ce travail, nous insistons sur le traitement préventif qui reste un volet thérapeutique important et consiste à proscrire tous les produits dangereux figurant sur une liste remise aux parents des enfants à leur sortie de l'hôpital.

ABSTRACT

The glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficit is the most widespread erythrocytic enzymopathy all over the world. It is an inherited disease related to sex, and it is borne by the X chromosome. This enzymopathy is polymorphous, covering a variety of clinical aspects: latent forms, a cute Abrami's disease, non spherocytic hereditary hemolytic anemia, and fabism.

The goal behind this work is: to study epidemiological, clinical, paraclinical, therapy and evolutive parameters, to evaluate the enzyme assay and its interest during and after the hemolysis stage, and to identify the difficulties of care in our context.

During our prospective study done in the pediatric service of CHU Hassan II along a period going from March 1st, 2005 to May 30th, 2007, we analyzed the epidemiological, clinical, biological, therapeutic, preventive and evolutive features concerning G6PD deficit, and we had been interested in all hospitalized children admitted for hemolytic anemia and who had taken a hemoglobin oxidizer days before the hemolysis seizure. During this period, we raised 68 cases hospitalized for hemolytic anemia, among which 30 cases suffered from G6PD deficit, thus representing an impact of 2,6%.

We noted a 100% male predominance. The age of onset varied between eight months and twelve years. Spring was the season in which our study was carried, treating 11 cases in March and 17 cases in April. The fabism was the principal triggering factor (53,33%), and infection was noted in 33,33% of the cases.

Anemia was a rash normocytic with a high rate of reticulocytosis (hemoglobin rate varied between 2,3 and 9,4 g/dl). However, G6PD enzyme assay was low within all the patients.

The transfusion was achieved for all the children and twelve patients, who suffered from an infection, were administered an antibiotic therapy based on amoxicillin.

All the patients showed a positive evolution.

At the end of the work, we insist on the preventive treatment which is an important component of the therapy and which consists on outlawing all the dangerous products. These latter are gathered in a list and given to the infants' parents as they leave the hospital.

ملخص

إن النقص في الأنزيم G6PD داخل الكريات الحمراء يعد من الأمراض الوراثية التي تنتقل بواسطة الجسيم الصبغي المؤنث (الكروموزوم X).
هناك عدة عاهات متعلقة بنقصان أنزيمات الكريات الحمراء، لكن النقص في G6PD يبقى هو الأكثر انتشارا عبر العالم.

الحالات السريرية التي يمكن أن يكتسبها هذا النقص متعددة و متنوعة : حالات عديمة الأعراض، فقر دم انحلاي وراثي غير متعلق بالخلايا الكروية، فقر دم انحلاي حاد مكتسب و التسمم بالفول (فافيزم).

الهدف من هذا العمل هو دراسة المؤشرات : الوبائية، السريرية، التكميلية، العلاجية و التطورية، تقييم فائدة قياس نشاط الأنزيم G6PD خلال وبعد الفترة الإنحلاية. و تحديد صعوبات إستراتيجية التدبير في نطاقنا.

خلال تناولنا للبحث داخل مصلحة طب الأطفال بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس خلال 3 سنوات (من 1 يناير 2005 إلى 30 مايو 2007) ، حللنا الخصائص الوبائية، السريرية، البيولوجية، العلاجية، الوقائية و التطورية للنقص في الأنزيم G6PD واهتمينا بكل حالات نقص الدم الانحلاي التي ظهرت عند الأطفال وذلك أيما قليلة بعد استهلاكهم مادة مؤكسدة للهيموجلوبين.

خلال هذه الفترة أحصينا 68 حالة لفقر الدم الانحلاي، في 30 حالة منها فقر الدم ناتج عن نقص في الأنزيم G6PD ومنه فالنسبة المئوية الاستشفائية لهذا الداء هي ... و قد لاحظنا أن جميع المصابين كانوا ذكورا و سنهم يتراوح ما بين 8 شهور و 12 سنة.
اهتم بحثنا بفصل الربيع حيث سجلنا 11 حالة في شهر مارس و 17 حالة خلال شهر ابريل كان التسمم بالفول (اوفافيزم) السبب الرئيسي المؤدي لظهور الإصابات و كانت نسبته 33,33 في المائة ، أما بالنسبة للتعففات فتمثلت في 33,33 في المائة.
فقر الدم كان حادا و تراوحت نسبة الهيمولوجين بين 2,3 و 9,4 غ/ل.
قياس نشاط الأنزيم ج، س، ب، د كان منخفضا عند جميع المرضى.
لعلاج الحالات المدروسة تمت عملية حقن الدم لدى جميع الأطفال و اضافة المضادات الحيوية المكونة من الاموكسيسيلين لفائدة 12 حالة كانت تعاني من التعففات.

تطور الحالات المرضية كان ايجابيا عند جميع المرضى.

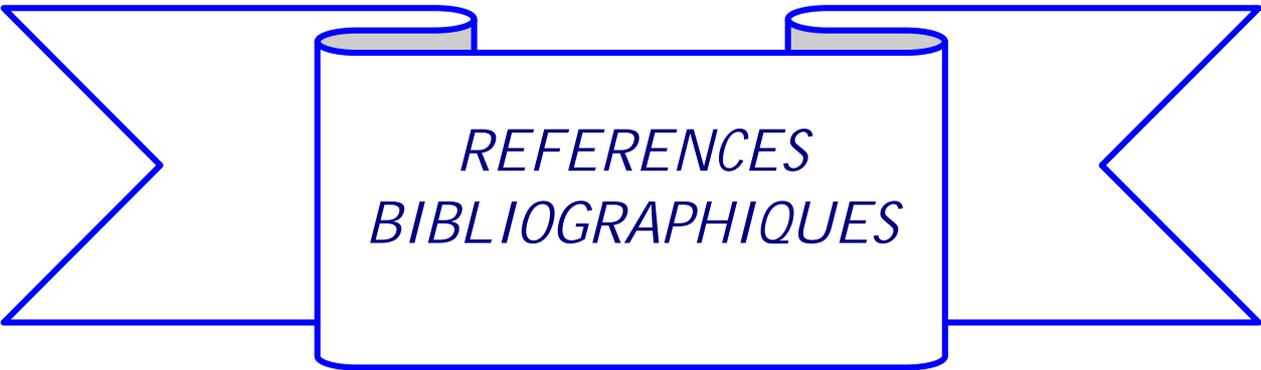
في نهاية هذه الدراسة، نؤكد على ضرورة و أهمية الوقاية التي تبقى الدواء الأنجع وتقتضي

إبعاد جميع المواد الخطيرة التي توصف على شكل لائحة يتم تقديمها لأباء الأطفال عند خروجهم من

المستشفى.

ABREVIATIONS

Arg	Arginine
Asn	Asparagine
Asp	Acide aspartique
ADN	Acide désoxyribonucléique
ATP	Adénosine triphosphate
AVC	Accident vasculaire cérébral
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
DNA	Deoxyribonucleic acid
Fig	Figure
G6P	Glucose 6 phosphate
G6PD	Glucose 6 phosphate déshydrogénase
GSH	Glutathion réduit
GSSG	Glutathion oxydé
GB	Globule blanc
GR	Globule rouge
Hb	Hémoglobine
Hte	Hématocrite
Kb	Kilobases
Leu	Leucine
Max	Maximum
Met	Méthionine
Min	Minimum
NADP	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NFS	Numération formule sanguine
OMS	Organisation mondiale de la santé
P	Pour
Phe	Phénylalanine
PK	Pyruvate Kinase
PLQ	Plaquettes
Pl	Pluriel
Pro	Pronine
Ser	Serine
TCMH	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TDM	Tomodensitométrie
UV	Ultra violet
Val	Valine
VGM	Volume globulaire moyen



*REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES*

[1]. Beutler E.

G6PD deficiency

Blood 1994; 84: 31613-3636

[2]. Meletis J., Konstantopoulos K.

Favism

From the "avoid fava beans" of Pythagoras to the present Haema 2004; 7: 17-21

[3]. Manuel Pereira de Mira Franco Favas verdes produzindo ictericia Lisbonese

Revista Universal; 1843.

[4]. Carson P.E., Flanagan C.L., Ickes C.E., Alving A.S.

Enzymatic deficiency in Primaquine-sensitive erythrocytes

Science 1956; 124: 484-485

[5]. [www.gs-im3.fr /G6PD /G6PDaspclin.html](http://www.gs-im3.fr/G6PD/G6PDaspclin.html)

[6]. H.wajcman,

Deficit en G6PD

Hématologie, 2006; 13-006-D-10

[7]. Chen E.Y., Cheng A., Lee A., Kuang W.J., Hillier L., Green P., et al.

Sequence of human glucose-6-phosphate dehydrogenase cloned in plasmids and a yeast artificial chromosome Genomics 1991 ; 10 : 792-800 [[cross-ref](#)]

[8]. Notaro R., Afolayan A., Luzzatto L.

Human mutations in glucose-6-phosphate dehydrogenase reflect evolutionary history

FASEB J. 2000 ; 14 : 485-494

[9]. Rowland P., Basak A.K., Gover S., Levy H.R., Adams M.J.

The three-dimensional structure of glucose-6-phosphate dehydrogenase from *Leuconostoc mesenteroides* refined at 2.0 Å resolution Structure 1994 ; 2 : 1073-1087 [[cross-ref](#)]

- [10]. Naylor C.E., Rowland P., Basak A.K., Gover S., Mason P.J., Bautista J.M., et al.
Glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations causing enzyme deficiency in a
model of the tertiary structure of the human enzyme
Blood 1996; 87: 2974-2982
- [11]. Au S.W., Gover S., Lam V.M., Adams M.J.
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 [\[cross-ref\]](#)
- [12]. Kotaka M., Gover S., Vandeputte-Rutten L., Au S.W., Lam V.M., Adams M.J.
Structural studies of glucose-6-phosphate and NADP+ binding to human glucose-
6-phosphate dehydrogenase Acta Crystallogr.
D. Biol. Crystallogr. 2005; 61 (Pt5): 495-504 [\[cross-ref\]](#)
- [13]. JEFFREY J, PERSSON B, WOOD I, BENGEMAN T, JORNVALL H.
G6PD: Structure, function, relation ships
Eur. J Biochen 1993; 212: 41-49.
- [14]. LUZATTO LUCIO, ATUL MEHTA.
Déficit en G6PD, "dans les bases métaboliques et moléculaires de la maladie héritée"
7ème édition, New York: MC Gr- MC Graw-Hill, inc, 1995
- [15]. [www .gs-im3.fr/G6PD/G6PDTests.html](http://www.gs-im3.fr/G6PD/G6PDTests.html)
- [16]. Rossi R., Milzani A., Dalle-Donne I., Giustarini D., Lusini L., Colombo R., et al.
Blood glutathione disulfide: in vivo factor or in vitro artifact?
Clin. Chem. 2002; 48: 742-753 (8)
- [17]. Piomelli S., Corash L.M., Davenport D.D., Miraglia J., Amorosi E.L.
In vivo lability of glucose-6-phosphate dehydrogenase in GdA- and
GdMediterranean deficiency
J. Clin. Invest. 1968; 47: 940-948 (9)

[18]. Salvador A., Savageau M.A.

Quantitative evolutionary design of glucose-6-phosphate dehydrogenase expression in human erythrocytes

Proc. Natl. Acad. Sci. États-Unis 2003; 100: 14463-14468 [[cross-ref](#)] (10)

[19]. YOSHIDA, BEUTLER E

Glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency

n.p: Edition Académique(1986).

[20]. JOHNSON RM, RAVINDRANAIIH Y, EL- ALGY M: GOYETTE GJR.

Oxidant damage to erythrocyte membrane in glucose-6-phosphate deshydrogénase deficiency: correlation with in vivo reduced glutathione concentration and membrane protein oxydation. Blood, 1994, 83(4): 1117-1123.

[21]. HAMBURGER. J, LHERMITTE. F.

Pathologie hématologique

Flammarion- Med- Sciences. P.: 263- 66

[22]. BEUTLER E.

Biologie moléculaire des variantes de G6PD

Biomed. Biochim. Acta 49: 5236-5241. (1990).

[23]. WAJCMAN Henri, GALACTEROS Frédéric.

Unité de génétique du globule rouge, hôpital Henri- Mondor. Comptes rendus. Biologies, 2004, vol 237, N°8, PP 711-720.

[24]. BEUTLER. E.

The genetics of glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency.

Seminars in heamatology, 1990, 27 (2); 140-149.

[25]. MARTINI G, TONIOLO. D, VULLIAMY. T.

Structural analysis of the x- linked gene encoding human glucose-6-phosphate deshydrogenase

EBM BO Journal 1986; 5: 1849-1855

[26]. www.gs-im3.fr/G6PD/G6PD.essl.html

[27]. PIETRAPETOSA A, PALMA A, CAMPANALE D, DELIOS. G. VITUCCIA, TANNOIA N.
Genotype and phenotype correlation in glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency.

Haematologica, 2001, 86(1): 30-35.

[28]. BEUTLER E.

G6PD deficiency

Blood 1994 Dec1; 84 (11): 3613-3636

[29]. BEUTLER E

Glucose-6-phosphate deshydrogénase deficiency

Engl J Med 1991: 169-174

[30]. MEHTA. A, MASON PJ, VULLIAMY T.J.

G6PD deficiency.

Baillieres Best Pract Res clin Haematol, 2000, 13 (1): 21-28

[31]. DEMAIN PIERONNE, CHRISINE.

Déficit en G6PD chez l'enfant à l'île de la réunion: Etude rétrospective portant sur 80 dossiers pendant une période de trois années à l'hôpital d'enfants de saint- Denis.

Thèse N° 2M240 Lille (France) 1992.

[32]. BEUTLER E, WESTWOOD B, PRCHAL JT.

New G6PD mutations in various ethnic groups

Blood 1992 Jul 1; 80 (1): 255-256.

[33]. FRANCO DAHAN, PATRICIA.

Déficit en G6PD et favisme

Thèse de médecine N° A072180 France 1988.

[34]. MESBAH- NAMIN SA, SANATI MH, MOWJOU DI A, MASON PJ, VULLIAMY TJ, NOORI- DALOI I. MR.

There major glucose-6-phosphate deshydrogenase deficient polymorphic variants identified in manzadaran state of Iran

Br.J. Haematol 2002, 117 (3): 763-764.

[35]. H.Wajcman, F. Galactéros

Le déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase : protection contre le paludisme et risque d'accidents hémolytiques.

C. R. Biologies 327 (2004) 711-720.

[37]. AL NAAMA MM. , AL NAAMA LM. , AL SAADOON TA.

Glucose -6- phosphate déshydrogénase, hexokinase and pyruvate Kinase activities in erythrocytes of neonates and adults in Basrah.

Ann Trop. Paediatr, 1994, 14(3), 195-200.

[38]. TANPHAICHITR VS.

Glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency in Thailand, its significance in the new- born Southeast Asin

J Trop med Public Health, 1999, 30 (2): 75-78.

[39]. NUCHPRAYOON I., SANPAVAT S, NUCHPRAYOON. S.

Glucose-6-phosphate deshydrogenase mutations in Thailand: G6PD viangchan is the most common deficiency in the Tailand population

Hum. Mutat, 2002, 19 (2): 184-185.

[40]. MUTTON P., HARLEY JD.

G6PD deficiency in Asian Children

Med J, 1980, 1 (8): 382.

[41]. HERSCHEL M, PYAN M, GELBART T., KAPLAN. M.

Hemolysis and hyperbilirubinemia in an African American neonate heterozygous for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

J Perinatol, 2002, 22 (7): 577-579

[42]. GILES . HM, FLETCHER KA. HENDRICKESE RG., LINDR R., REDDY S.,ALLA N.

Glucose -6- phosphate dehydrogénase deficiency sickling and Malaria in African children in south western Nigeria.

Lancet, 1997, 1 (7482), 138-40.

[43]. ANDOKA G., THILOEMBA MOUSSOKI J., DJEMBO-TATY M, GALACTEROS F.

Evaluation of the incidence of glucose -6- phosphate dehydrogénase deficiency in children with sickle cell anemia in Brazaville (congo).

Med Trop , 1988, 48 (3) : 249-51.

[44]. DIATEWA. M, GANGA ZANZOU. SP, GANGOU. N, MIEHA KANDA. J.

L'ictère néonatal et le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase érythrocytaire chez les nouveaux- nés congolais à Brazzaville.

Archives françaises de pédiatrie, 1992, 49 (10): 939-40

[45]. CHEVION M, NAVOK T, GLASER G, MAGEI. J.

The chemistry of favism.

Eur. J. Biochem, 1982; 127; 405-409.

[46]. CECIL K

Manuel de médecine 19ème édition philadelphie: Saunders. (1992).

[47]. BOUSSEMART T, NASIMI A, MILLOT F, BERTHIER. M, ORIOT D, BOUSSEMART T.

Déficit en G6PD révélé par une consommation de fèves et la prise de sulfaméthoxazole

La presse médicale, 1995, vol 24 N°20.

[48]. BENSOUDA L, JARRY C, JONVILLE- BERRA A.P, AUTRET- LECHE.

Médicaments à risque en cas de déficit en G6PD

Archives de Pédiatrie (Paris), 2002, vol. 9, N°3, pp 316-319.

[49]. ABEYARTNE KP, HALPE NL.

Sensitivity to Primaquine in Ceylonese children due to deficiency of erythrocytic glucose-6-phosphate deshydrogenase.

Ceylon med J, 1986, 13(3): 134-138.

[50]. CHOUDHRY VP, GHAFARY A, ZAHER M, QURESHI MA, FAZEL I, GHANI R.

Drung-induced heamolysis and renal failure in children with glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency in Afghanistan

Ann Trop. Paediatr, 1990, 10(4): 335-338.

[51]. MARKOWITZ N., SARAVOLTAZ L.

Use of triméthoprim sulfaméthoxazole in a G6PD deficient population.

Reviews of infections diseases, 1987, 9: 218-25

[52]. PHILIPPE GUSTOVIC

Déficit en G6PD et médicaments

Thèse de médecine, N 6554, Nice ,1993.

[53]. MELONI T, FORTELEONI. G, OGANNA A. FRANCA V.

Aspirin induced acute haemolytic anemia in G6PD deficient children with systemic arthritis

Acta haematol, 1989, 81(4): 208-209.

[54]. MANUELA OLIVER, THIERRY COTON, CATHERINE BADENS, CELINE DEHAN, DANIELLE LENA-RUSSO, JEAN LUC MOALIC

Déficit en G6PD et hémolyse induit par le paracétamol. MD,

Laboratoire de Biochimie, des Armées A. Laveran, Marseille. (2001).

[55]. FARID A, M. d. Entrevue personnelle.

Université de la Californie à Los Angeles, Centre pour les sciences de santé. Février 10, 1996

[56]. CHAN TK, CHESTERMAN CJ, MC FADZEAN AJS, TODD. D.

The survival of G6PD deficient erythrocytes in patients with typhoid fever
1971; 77: 177- 184.

[57]. CHAN TK, TODD. D.

Haemolysis complicating viral hepatitis with G6PD deficiency.

BMJ 1975; 1: 131-133

[58]. GALLI- TSINOPOULOU A, NOUSIA- AR VANITAKIS. S,

G6PD deficiency- induced hemolysis in newly diagnosed diabetic monozygote twins.
J. Pediatr Endocrinol metab. 2000, 13 (6), 669-672

[59]. BERNARD. J, LEXY. JP, VARET. B, CLAUVEL. JP, RAIN. JD, SULTAN. Y.

Abrégés hématology,

7° édition, p: 96-97

[60]. RAUPP P, HASSAN JA, VARUGHESE M, KRISTIANSOON.

Henna causes life threatening hemolysis in glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency.

Arch dis child, 2001, 85(5), 411-412

[61]. PIOMELLI.S, RENDORF.CA, ARZANAN MT, CORASH.

Clinical and biochemical interactions of G6PD deficiency and sickle cell anemia N.
Engl. Med, 1972, 286: 213-217.

[62]. TANAPHAICHIR. VS, CHONLASIN .R , SUWANTOL.L, PUNG-AMRITT.P,
TACHAVANICH.K, YOGSAN.S,

Effect of red blood cell glucose-6-phosphate dehydrogénase deficiency On patients
with dengue hemorrhagic fever

Med assoc Thai,2000,85 (2):522-9

[63]. AHMAD.AM,ABOU-OSBA.YK

Bacterial infections in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.

J Pedit, 1987, 111:850-2

[64]. GOTSMAN I, MUSZKAT M.

Glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency in associated with increased initial clinical severity of acute viral hepatitis A.

J Gastroenterol hepatol, 2001, 16(11), 1239-1243.

[65]. ABID. S, KHAN HS.

Severe hemolysis and renal failure in glucose-6-phosphate deshydrogenase deficient patient with hépatitis E

Ann J. Gastroenterol, 2002, 97(6): 1544-1547.

[66]. LAMPE. RM, KIRDPON.S, MANSUWAN. P,BENESON. MW.

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Thai children with typhoid fever.

J Pediatr, 1985, 85 (4): 576-8.

[67]. TANPHAICHITR. VS, SUVATTE. V, MAHASANDAMA. C, TUCHINDA.S

Transient, acquired glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Thai children with typhoid fever.

South east Asian J trop med public health, 1982, 13(1): 105-9.

[68]. GALLI- TSINOPOULOU A, NOUSIA- AR VANITAKIS. S,

G6PD deficiency- induced hemolysis in newly diagnosed diabetic monozygote twins.

J. Pediatr Endocrinol metab. 2000, 13 (6), 669-672

[69]. MASSON PJ, SONATI MF, MACDONALD D.

New glucose-6-phosphate deshydrogenase mutations associated with chronic anemia.

Blood 1995; 85: 1377- 1380.

[70]. HUNDSTREFER P, VETTER B, KULOZIC AE.

Chronic haemolytic anemia and glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency.
Case report and review of the literature.

Acta haematol, 2002, 108 (2): 102-105

[71]. VOVAN L, VAILLAND JC, MANASSEROJ, VALLADA MJ, ORISSINI A.

Déficit en G6PD- étude cinétique de l'enzyme d'une famille d'ascendance italienne et
noire américaine

Pédiatrie, 1973, 28(7): 745-753

[72]. KAPLAN M, HAMMERMAN C.

Glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency: a potential source of severe
neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus

Semin Neonat, 2002, 7(2): 121-128.

[73]. CHIANG. SH, WU. SJ, WU, KF, HSIAO. KJ.

Neonatal screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Taiwan.
South east Asian

J trop Med Public Health, 1999, 30(2):72-4

[74]. ORSINI.A, PERRIMOND.H, VOVAN.L, MALTEL.M.

Hématologie pédiatrique.

Flammarion Médecine-science, 1982. Chapitre 11, page : 178-188.

[75]. AMRANI OMARI ASMAA

Les anémies hémolytiques par déficit en glucose-6-phosphate dehydrogénase.
Expérience de l'hôpital d'enfant de rabat : 1978-85

Thèse de médecine N°/308.Rabat.1986.

[76]. SANPAVAT S, NUCHPRAYOON I, KITTIKALAWONG. A., UNGBUMMET. W.

The value of methemoglobin reduction test as screening test for neonatal glucose-6-
phosphate deshydrogenase deficiency

J med Assoc Thai, 2001, 84 (1): 591-598.

[77]. LOHR.GW ;

WALLER.HD Methoden der enzymatischen analyse , 3 édition verlag chemie
Weinhein, 1974, 1 : 673.

[78]. FERLINZ. R.

Diagnostic différentiel en médecine interne.

Ed. Masson, 1987, pages: 423-32.

[79]. PLOYET. JL, BREMOND. M, PAPOIN. J.

La consultation pédiatrique du premier mois à l'entrée au collège.

Ed. Masson, 2001, pages: 186-192.

[80]. ROLAND. M, REGNIER. C

Diagnostic de l'ictère du nouveau-né

Ecycl. Méd. Chi. (Paris, France), Pédiatrie, 4002 R³⁰, 2-1986, 6p.

[81]. YANNIC AUJARD, ANTOINE BOURILLON, JOEL GAUDELUS.

Pédiatrie,

Edition Marketing (Ellipses, 1989 pp: 297-300).

[82]. ZANELLA. A, BIANCHI. P.

Red cell pyruvate kinase deficiency: from genetics to clinical manifestations.

Clinical hematology, 2000, 13(1):57-81.

[83]. MAY. J, MEYER. CG, GROSSTERLINDEN. L, ADEMOWO. OG, MOCKENHAUPT. FP,
OLUMESE. PE, et al.

Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase status and pyruvate kinase activity a
Nigerian population.

Trop Med Int Health, 2000, 5(2): 119-23.

[84]. PIETRAPETOSA A, PALMA A, CAMPANALE D, DELIOS. G. VITUCCIA, TANNIOIA N.

Genotype and phenotype correlation in glucose-6-phosphate deshydrogenase
deficiency

Haematologica, 2001, 86(1): 30-35.

[85]. NATHAN KEMEN TCHUAMEN.

Interaction entre la drépanocytose et le déficit en G6PD

Thèse N° P014. ROUEN (France) 2001.

[86]. GAYE.A.K.

Contribution à l'étude médico-sociale de la drépanocytose en milieu scolaire sénégalais.

Thèse médecine N°45, Dakar, 1986.

[87]. AKOGLUT., OZER FL. AKOGLU E.

The coincidence of G6PD deficiency and HbS gene in Cukoroya Province, Turkey. Am. J. Epidemiol, 1986, 123: 677-680.

[88]. EL HAZMI MAF. , WARSY AS.

Interaction between G6PD and Sickle cell gene in Saudi Arabia Trop. Geogr . Med, 1987, 3932-35.

[89]. WARSY AS. and AL HAZMI M.

Frequency of G6PD deficiency in sickle cell disease : a study in Saudi Arabia. Hum. Hered. 1986, 35: 143-145.

[90]. ZNAIDI R, MAFSIA.R, MRAD A, KASTALLY R, HAFSIA A.

Association d'une drépanocytose hétérozygote et d'un déficit en G6PD à propos d'un cas.

La Tunisie médicale, 1995, 73: 415-417.

[91]. ELAINE SK, CHOI M.D, FENG YU., NADINE WU., ROSLINDA J. ott, et PHILIP R. DAOUST.

Centre du sud de santé, centre médical de la nouvelle Angleterre, Ecole de médecine, Boston.

[92]. HARPER. JI, COPEMAN. PW.

A child with xeroderma pigmentosum and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.

Clinical and experimental dermatology, 1982, 7:213-16.

[93]. BADENS C, LECLAIRE.M, COLLOMB J, AUQUIER P, SOYER P, MICHEL G, MATTEI J. F, LENA- RUSSO D.

Déficit en G6PD et ictère neonatal

La Presse médicale 2001, vol 30, N°11, pp524-526.

[94]. LOYS, LU. CC, CHION SS, CHEN BH, CHANG TT, CHANG. JG.

Molecular Characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in infants with or without severe neonatal hyperbilirubinaemia.

Br J Haematol 1994; 86: 858-862.

[95]. POURARIAN SH., KHALILI H.A

Département de la pédiatrie, école de médecine, université de Chiraz des sciences médicales, Chiraz, Iran.

[96]. PENE P., SANKALE M., LINHARD J., BERNOU J.C, DIEBOLT G., GUEYE I.

Etude de l'évolution du paludisme rural africain en fonction des glucoses-6-phosphates deshydrogénases. Med. Afr. Noire, 1967, 6: 257-259.

[97]. ROTH EF, REVENTOS-SUAREZ C., RINALDI A.

G6PD deficiency inhibits in vitro growth of plasmodium falciprum Proc.

Nat. Acad. Sci. USA, 1980, 80: 298-302.

[98]. BALAKA B, AGBERE D, BOUKOUNGOU P, GNAMEY D KESSIE K, ASSIMADI K.

Insuffisance rénale post- hémolytique chez l'enfant déficient en G6PD au centre hospitalier de Lomé.

Med. Trop, 2003, 63, N°2, 151-154.

[99]. CHOUDHRY.VP, BAGGA.A, DESAI.N,

Increased morbidity following acute viral hepatitis in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.

J trop Pediatr, 1992, 38 (3) : 139-140

[100.] KAPLAN. M, HAMMERMAN C, VREMAN HJ, STEVANSON DK, BEUTLER E.,

Acute hemolysis and severe neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate deshydrogenase deficient heterozygotes.

J Pediatr, 2001, 139 (1): 137-140.

[101]. HANANE ZAKI,

Le déficit en G6PD. Expérience de l'hôpital provincial de Kenitra.

Thèse de médecine N°/347 Rabat 2003.

[102]. CARAYON – DYRAND, ALEXANDRA.

Anémie Hémolytique avec un déficit en glucose -6- phosphate déshydrogénase.

Thèse de pharmacie N° / 055 50 67 78 x. Université de Montpellier, France 2001.

[103]. MASSON P, RIGOT A, CECILE W.,

Anasarque fœto placentaire et déficit en G6PD Hop. Victor- Fouche ;

Archives de Pédiatrie, 1995, vol 2, N°6, pp. 541-544.

[104]. RECLOS GJ, MATZIDAKIS CJ, SHCHULPIS KH.

G6PD deficiency neonatal screening: Preliminary evidence that a high percentage of partially deficient female neonates are missed during routine screening

J med Screen, 2000, 7(1), 46-51

[105]. VIVES CORRONS JL., GARCIA A., SOSA A., PUJADES A, CLOMER D., LINARES M.

Heterozygote pyruvate cinase deficiency and severe hemolytic anemia in a pregnant woman with concomittent glucose -6- phosphate deshydrogenase deficiency.

Ann . Hematol, 1991, 62 (5): 190-3.

[106]. KADDARI F, SAWADOGO M, SANCHO J, LELONG M, JABY D, PAULIN C, NKANA K, CAILLIEZ M.

Dépistage néonatal du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase sur sang de cordon, centre hospitalier Delafontaine.

Annales de biologie clinique: (Paris), 2004, Vol 62, N°4, pp 446-450.

[107]. MONCHY. D, BABIN F. X, SREYCT, INGP.N, VONXYLANDER S, LYV, HALLEN J. BUSH. ,

Déficit en G6PD, fréquence dans un groupe d'enfants d'âge préscolaire d'une région centrale du Cambodge ; Institut Pasteur du Cambodge ;

Médecine Tropicale, 2004, vol 64, N° 4, pp 355-358.