

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2010

THESE N° : 15

**DÉFICIT EN GLUCOSE 6-PHOSPHATE DÉSHYDROGÉNASE  
ÉRYTHROCYTAIRE DONNÉES DE LA LITTÉRATURE.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

**Mr. BOIKOUTA ISMAIL**

Né le 01 Decembre 1983 à AZILAL

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE**

MOTS CLES: Enzymes erythrocytaires – G6PD – Favisme

**MEMBRES DE JURY**

**Mr. A. BELMEKKI**

Professeur agrégé d'hématologie

**Mr. A. MASRAR**

Professeur agrégé d'hématologie biologique

**Mr. M. CHAKOUR**

Professeur agrégé d'hématologie biologique

**Mme. N. MESSAOUDI**

Professeur agrégé d'hématologie biologique

Pr. Azlani MASRAR  
Chef de Service  
Laboratoire d'Hématologie  
Fac. Médecine et Pharmacie Rabat

FACULTE DE MEDECINE ET  
DE PHARMACIE  
BIBLIOTHEQUE "B"

Classification : .....

Date d'Arrivée : 10/02/10

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

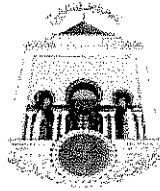
**JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie  
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

14. Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said\*  
16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid  
17. Pr. EL MANOUAR Mohamed  
18. Pr. HAMMANI Ahmed\*  
19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih  
20. Pr. SBIHI Ahmed  
21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Anatomie Pathologique  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali\*  
23. Pr. BENOMAR M'hammed  
24. Pr. BENSUDA Mohamed  
25. Pr. BENOSMAN Abdellatif  
26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim  
27. Pr. JIDAL Bouchaib\*  
28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*  
30. Pr. BALAFREJ Amina  
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad  
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia  
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*  
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil  
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
38. Pr. NAJI M'Barek \*  
39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima  
41. Pr. BENSALID Younes  
42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa  
43. Pr. IHRAI Hssain \*  
44. Pr. IRAQI Ghali  
45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali  
47. Pr. AMMAR Fanid  
48. Pr. CHAHED OUZZANI ép. TAOBANE Houria  
49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq  
50. Pr. EL HAITEM Naïma  
51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*  
52. Pr. EL YAACOUBI Moradh  
53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
54. Pr. LACHKAR Hassan  
55. Pr. OHAYON Victor\*

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Médecine Interne

56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

58. Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

59. Pr. FAIK Mohamed

Urologie

60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

61. Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia

Cardiologie

64. Pr. ACHOUR Ahmed\*

Chirurgicale

65. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

66. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*

Oto-Rhino-Laryngologie

68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*

Radiologie

69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

70. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

71. Pr. CHKOFF Rachid

Pathologie Chirurgicale

72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH

Pédiatrique

73. Pr. HACHIM Mohammed\*

Médecine-Interne

74. Pr. HACHIMI Mohamed

Urologie

75. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

76. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

78. Pr. SEDRATI Omar\*

Dermatologie

79. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

80. Pr. TERHZAZ Abdellah\*

Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

82. Pr. ATMANI Mohamed\*

Anesthésie Réanimation

83. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa

Néphrologie

85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif

Chirurgie Générale

88. Pr. BENSOUA Yahia

Pharmacie galénique

89. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

90. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

91. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

92. Pr. CHANA El Houssaine\*

Ophtalmologie

93. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

94. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

95. Pr. FAJRI Ahmed\*

Psychiatrie

96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*

Chirurgie Générale

97. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

98. Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

99. Pr. OUAALINE Mohammed\*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida

Pharmacologie

101. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

103. Pr. BENOUDA Amina  
 104. Pr. BENSOUA Adil  
 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
 106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
 107. Pr. CHAKIR Noureddine  
 108. Pr. CHRAIBI Chafiq  
 109. Pr. DAOUDI Rajae  
 110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
 113. Pr. FELLAT Rokaya  
 114. Pr. GHAFIR Driss\*  
 115. Pr. JIDDANE Mohamed  
 116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
 117. Pr. TAGHY Ahmed  
 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Neurochirurgie  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen  
 120. Pr. AL BAROUDI Saad  
 121. Pr. ARJI Moha\*  
 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
 123. Pr. BENJAAFAR Noureddine  
 124. Pr. BENJELLOUN Samir  
 125. Pr. BENRAIS Nozha  
 126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*  
 127. Pr. CAOUI Malika  
 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah  
 130. Pr. EL AOUAD Rajae  
 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
 132. Pr. EL HASSANI My Rachid  
 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
 136. Pr. ESSAKALI Malika  
 137. Pr. ETTAYEBI Fouad  
 138. Pr. HADRI Larbi\*  
 139. Pr. HDA Ali\*  
 140. Pr. HASSAM Badredine  
 141. Pr. IFRINE Lahssan  
 142. Pr. JELTHI Ahmed  
 143. Pr. MAHFOUD Mustapha  
 144. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid\*  
 146. Pr. OULBACHA Said  
 147. Pr. RHRAB Brahim  
 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima  
 149. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie Générale  
 Biophysique  
 Pédiatrie  
 Biophysique  
 Endocrinologie et Maladies Métabolique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Immunologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Cardio- Vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Immunologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Médecine Interne  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed\*  
 151. Pr. ABDELHAK M'barek  
 152. Pr. BELAIDI Halima  
 153. Pr. BARHMI Rida Slimane

Urologie  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Neurologie  
 Gynécologie Obstétrique

154. Pr. BENTAHILA Abdelali  
 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
 157. Pr. CHAMI Ilham  
 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
 159. Pr. EL ABBADI Najia  
 160. Pr. HANINE Ahmed\*  
 161. Pr. JALIL Abdelouahed  
 162. Pr. LAKHDAR Amina  
 163. Pr. MOUANE Nezha

Pédiatrie  
 Gynécologie -Obstétrique  
 Traumatologie -Orthopédie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Neurochirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane  
 165. Pr. AMRAOUI Mohamed  
 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
 167. Pr. BARGACH Samir  
 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria  
 169. Pr. BEDDOUCHE Amocrane\*  
 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha  
 171. Pr. CHAARI Jilali\*  
 172. Pr. DIMOU M'barek\*  
 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
 174. Pr. EL MESNAOUI Abbes  
 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
 176. Pr. FERHATI Driss  
 177. Pr. HASSOUNI Fadil  
 178. Pr. HDA Abdelhamid\*  
 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
 182. Pr. BENOMAR ALI  
 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
 184. Pr. ER RIHANI Hassan  
 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
 186. Pr. KABBAJ Najat  
 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)  
 188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Cardiologie  
 Urologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Chirurgie Générale  
 Oncologie Médicale  
 Néphrologie  
 Radiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya\*  
 190. Pr. BELKACEM Rachid  
 191. Pr. BELMAHI Amin  
 192. Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
 195. Pr. GAMRA Lamiae  
 196. Pr. GAOUZI Ahmed  
 197. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
 199. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
 200. Pr. MOULINE Soumaya  
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima  
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrie  
 Chirurgie réparatrice et plastique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Parasitologie  
 Anatomie Pathologique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Médecine Interne  
 Pneumo-phtisiologie  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Néphrologie  
 Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem  
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
207. Pr. BIROUK Nazha  
208. Pr. BOULAICH Mohamed  
209. Pr. CHAOUIR Souad\*  
210. Pr. DERRAZ Said  
211. Pr. ERREIMI Naima  
212. Pr. FELLAT Nadia  
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
214. Pr. HAIMEUR Charki\*  
215. Pr. KADDOURI Nouredine  
216. Pr. KANOUNI NAWAL  
217. Pr. KOUTANI Abdellatif  
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
220. Pr. NAZZI M'barek\*  
221. Pr. OUAHABI Hamid\*  
222. Pr. SAFI Lahcen\*  
223. Pr. TAOUFIQ Jallal  
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
O.RL.  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie – Pédiatrique  
Physiologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid\*  
226. Pr. KHATOURI Ali\*  
227. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA  
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
230. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
231. Pr. LACHKAR Azouz  
232. Pr. LAHLOU Abdou  
233. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
234. Pr. MAHASSINI Najat  
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
237. Pr. NASSIH Mohamed\*  
238. Pr. RIMANI Mouna  
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
Anatomie Pathologique  
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed\*  
241. Pr. AIT OUMAR Hassan  
242. Pr. BENCHERIF My Zahid  
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
245. Pr. CHAOUI Zineb  
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
248. Pr. EL FTOUH Mustapha  
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
250. Pr. EL OTMANY Azzedine  
251. Pr. GHANNAM Rachid

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

252. Pr. HAMMANI Lahcen  
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
 254. Pr. ISMAILI Hassane\*  
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
 257. Pr. TACHINANTE Rajae  
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Interne

**Novembre 2000**

259. Pr. AIDI Saadia  
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra  
 262. Pr. BENAMR Said  
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabihah  
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
 265. Pr. BOUTALEB Najib\*  
 266. Pr. CHERTI Mohammed  
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
 268. Pr. EL HASSANI Amine  
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
 270. Pr. EL KHADER Khalid  
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 273. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
 274. Pr. MANSOURI Aziz  
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
 276. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pédiatrie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Urologie  
 Rhumatologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Décembre 2001**

279. Pr. ABABOU Adil  
 280. Pr. AOUAD Aicha  
 281. Pr. BALKHI Hicham\*  
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria  
 284. Pr. BENAMAR Loubna  
 285. Pr. BENAMOR Jouda  
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane  
 287. Pr. BENNANI Rajae  
 288. Pr. BENOUACHANE Thami  
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
 290. Pr. BERRADA Rachid  
 291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 295. Pr. CHAT Latifa  
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 297. Pr. DAALI Mustapha\*  
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 299. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira  
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed  
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Anesthésie-Réanimation  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie

302. Pr. EL MADHI Tarik  
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 306. Pr. ETTAIR Saïd  
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 308. Pr. GOURINDA Hassan  
 309. Pr. HRORA Abdelmalek  
 310. Pr. KABBAJ Saad  
 311. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 313. Pr. LEKEHAL Brahim  
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 315. Pr. MEDARHRI Jalil  
 316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 317. Pr. MOHSINE Raouf  
 318. Pr. NABIL Samira  
 319. Pr. NOUINI Yassine  
 320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 321. Pr. SABBAH Farid  
 322. Pr. SEFIANI Yasser  
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
 327. Pr. AMRI Rachida  
 328. Pr. AOURARH Aziz\*  
 329. Pr. BAMOU Youssef \*  
 330. Pr. BELGHITI Laila  
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 333. Pr. BENZEKRI Laila  
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 335. Pr. BERADY Samy\*  
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya  
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 344. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 347. Pr. HADDOUR Leila  
 348. Pr. HAJJI Zakia  
 349. Pr. IKEN Ali  
 350. Pr. ISMAEL Farid  
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 352. Pr. KRIOULE Yamina  
 353. Pr. LAGHMARI Mina  
 354. Pr. MABROUK Hfid\*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro - Enterologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie

355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 360. Pr. RACHID Khalid \*  
 361. Pr. RAISS Mohamed  
 362. Pr. RGUIBI IDRISI Sidi Mustapha\*  
 363. Pr. RHOU Hakima  
 364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
 365. Pr. SIAH Samir \*  
 366. Pr. THIMOU Amal  
 367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Néphrologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 370. Pr. AMRANI Mariam  
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 372. Pr. BENKIRAN Ahmed\*  
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 375. Pr. BOULAADAS Malik  
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 377. Pr. CHERRADI Nadia  
 378. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 379. Pr. EL HANCHI Zaki  
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 382. Pr. HACHI Hafid  
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 385. Pr. KHABOUZE Samira  
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 387. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 388. Pr. MOUGHIL Said  
 389. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 390. Pr. SAADI Nozha  
 391. Pr. SASSENOU Ismail\*  
 392. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 393. Pr. TIJAMI Fouad  
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Ophthalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophthalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophthalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah  
 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 398. Pr. ALLALI fadoua  
 399. Pr. AMAR Yamama  
 400. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 401. Pr. AZIZ Nouredine\*  
 402. Pr. BAHIRI Rachid  
 403. Pr. BARAKAT Amina  
 404. Pr. BENHALIMA Hanane  
 405. Pr. BENHARBIT Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Néphrologie  
 Ophthalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
 Ophthalmologie

406. Pr. BENYASS Aatif  
 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 408. Pr. BOUKALATA Salwa  
 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
 412. Pr. HAJJI Leila  
 413. Pr. HESSISSEN Leila  
 414. Pr. JIDAL Mohamed\*  
 415. Pr. KARIM Abdelouahed  
 416. Pr. KENDOUSI Mohamed\*  
 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 418. Pr. LYACOUBI Mohammed  
 419. Pr. NIAMANE Radouane\*  
 420. Pr. RAGALA Abdelhak  
 421. Pr. REGRAGUI Asmaa  
 422. Pr. SBIHI Souad  
 423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
 424. Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Cardio Vasculaire  
 Parasitologie  
 Rgumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anatomie Pathologique  
 Histo Embryologie Cytogénétique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 426. Pr. AFIFI Yasser  
 427. Pr. AKJOUJ Said\*  
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 430. Pr. BENCHEIKH Razika  
 431. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 436. Pr. DOGHMI Nawal  
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 438. Pr. FELLAT Ibtissam  
 439. Pr. FAROUDY Mamoun  
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*  
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 444. Pr. JROUNDI Laila  
 445. Pr. KARMOUNI Tariq  
 446. Pr. KILI Amina  
 447. Pr. KISRA Hassan  
 448. Pr. KISRA Mounir  
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 451. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 452. Pr. NAZIH Naoual  
 453. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 454. Pr. SAFI Soumaya\*  
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 456. Pr. SEFIANI Sana  
 457. Pr. SOUALHI Mouna  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Radiologie  
 Dermatologie  
 Hematologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phtisiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

- |                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima         | Biochimie                              |
| 2. Pr. ALAOUI KATIM               | Pharmacologie                          |
| 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie – Embryologie               |
| 4. Pr. ANSAR M'hammed             | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz        | Applications Pharmaceutiques           |
| 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed         | Microbiologie                          |
| 7. Pr. DRAOUI Mustapha            | Chimie Analytique                      |
| 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen         | Pharmacognosie                         |
| 9. Pr. ETTAIB Abdelkader          | Zootchnie                              |
| 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas    | Pharmacologie                          |
| 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed         | Chimie Organique                       |
| 12. Pr. REDHA Ahlam               | Biochimie                              |
| 13. Pr. TELLAL Saïda*             | Biochimie                              |
| 14. Pr. TOUATI Driss              | Pharmacognosie                         |
| 15. Pr. ZELLOU Amina              | Chimie Organique                       |

*\* Enseignants Militaires*



*Dédicaces*





*A MES PARENTS*

*Vous m'avez appris à balbutier mes premières  
paroles,*

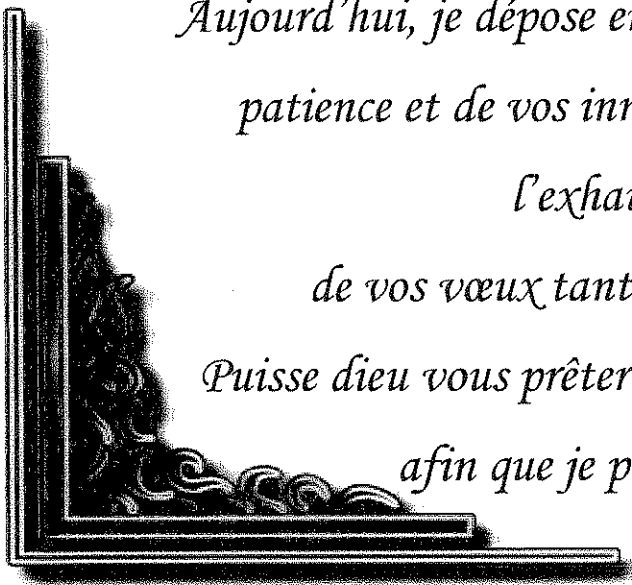
*à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.  
vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation  
et mes études.*

*Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.  
Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection  
et tout l'amour que je vous porte.*

*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre  
patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il  
l'exhaussement*

*de vos vœux tant formulés et vos prières.*

*Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé,  
afin que je puisse vous combler.*






*A mes très chères sœurs*

*Badia et Meryeme*

*A mon très*

*cher frère Saad*

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous  
mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.  
Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.  
Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout  
le bonheur qu'il faut pour vous combler.*





*A mes meilleurs amis*

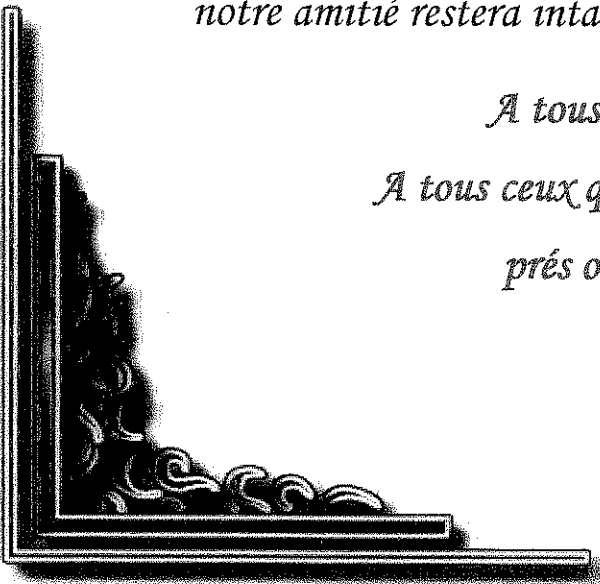
C. NOUREDIN, H. AISSA, A. HOSSEIN, M.  
ABDELHADI, B. MOSTAPHA, B. OMAR,  
D. YOUSSEF, J. ABDESSAMAD, B.  
ABDHFID, D. SLIMAN. M. KAMAL, B.  
RACHID, M. MOSTAPHA, A. LHSEN,  
B. MOHAMED, B. MOHAMED, B. ADIL ...

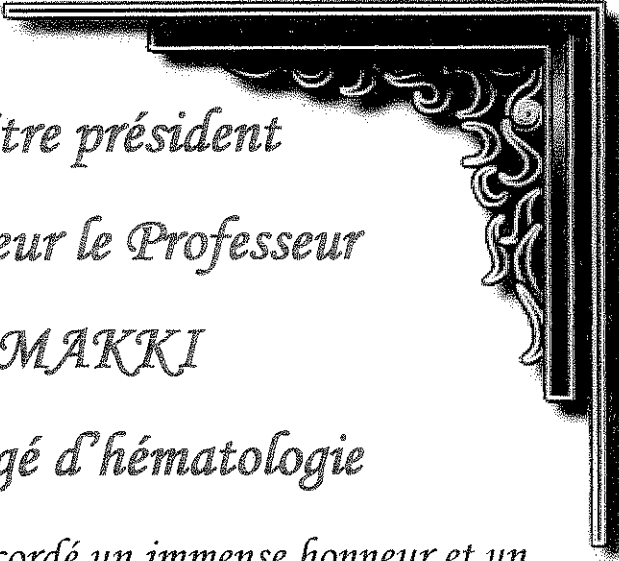
*En souvenir d'agréables moments passés ensemble,  
et en témoignage de notre amitié.*

*Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que  
notre amitié restera intacte et durera pour toujours.*

*A tous mes amis*

*A tous ceux qui m'ont aidé de  
prés ou de loin*






*À notre maître président  
de thèse Monsieur le Professeur  
A. BELMAKKI*

*Professeur agrégé d'hématologie*

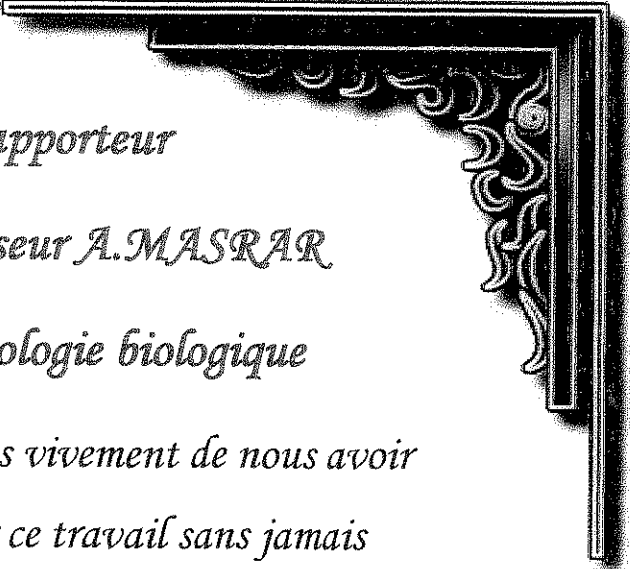
*Vous nous avez accordé un immense honneur et un  
grand privilège*

*en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la  
spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu  
diriger ce travail.*



*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter  
dans ce travail le témoignage de notre  
haute considération, de notre profonde  
reconnaissance et de notre sincère respect*

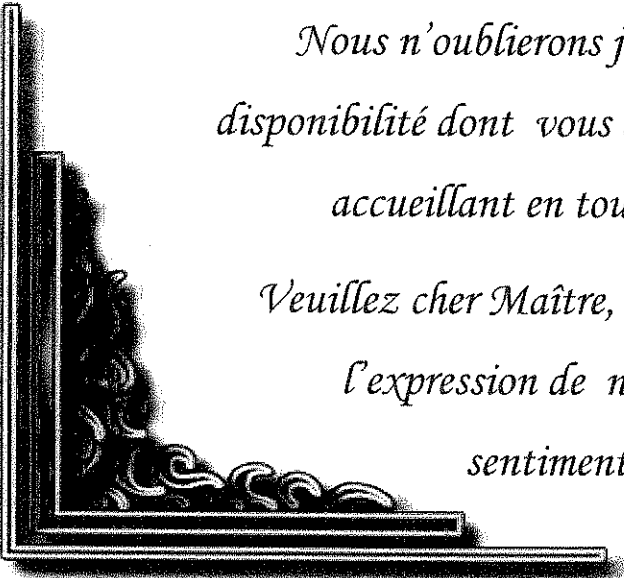


*A notre maitre et rapporteur  
de thèse Monsieur le Professeur A.MASRAR  
Professeur agrégé d'Hématologie biologique*

*Nous vous remercions vivement de nous avoir  
fait l'honneur de diriger ce travail sans jamais  
épargner aucun effort pour nous guider dans le  
chemin sinueux de la recherche.*

*Sans votre Clairvoyance, vos corrections  
méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et  
dirigé dans des conditions favorables.*

*Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la  
disponibilité dont vous avez fait preuve en nous  
accueillant en toutes circonstances.*



*Veillez cher Maître, trouvez dans ce travail  
l'expression de notre grande estime et nos  
sentiments les plus sincères*



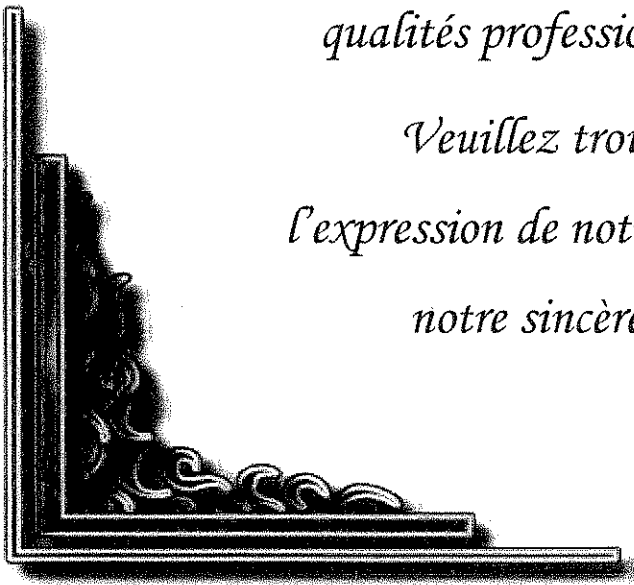
*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur N.MESSAOUDI*

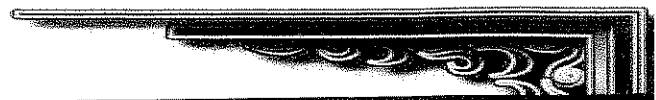
*Professeur agrégée d'hématologie et biologie*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que  
vous nous faites en acceptant de juger ce  
travail.*

*Nous portons une grande considération tant  
pour votre extrême gentillesse que pour vos  
qualités professionnelles.*



*Veillez trouvez ici, cher Maître,  
l'expression de notre profond respect et de  
notre sincère reconnaissance.*





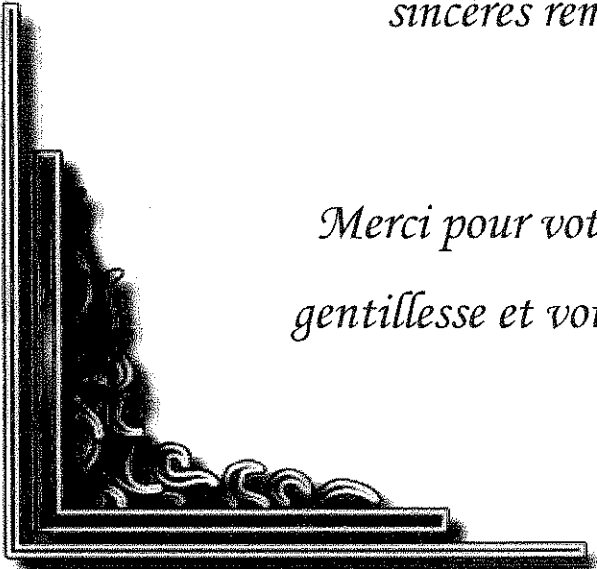
*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur M. CHAKOUR*

*Professeur agrégé d'hématologie*

*Je vous remercie, Monsieur, de m'avoir  
fait l'honneur d'accepter de faire partie de  
mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, Monsieur, de vous  
exprimer ma profonde gratitude et mes  
sincères remerciements.*



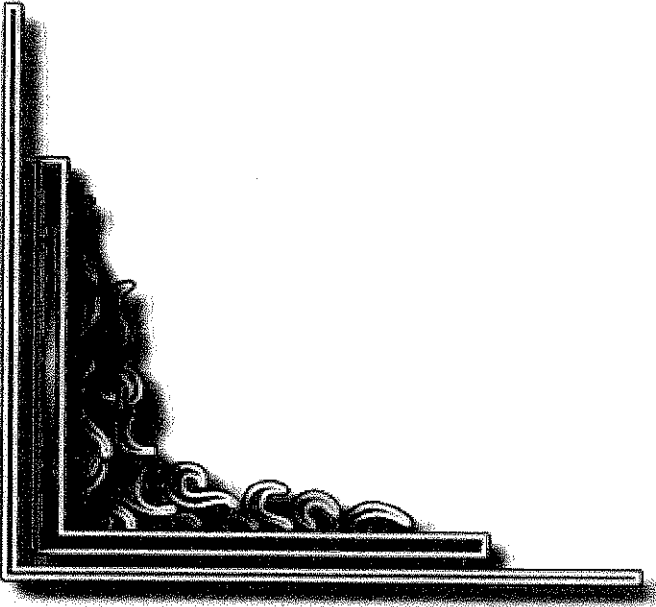
*Merci pour votre sympathie, votre  
gentillesse et votre disponibilité.*



*A Madame S. BENKIRANE*

*Professeur assistante d'hématologie biologique*

*À qui je dois ma reconnaissance et mon profond  
respect pour ses conseils constructifs et sa  
gentillesse durant la réalisation de ce travail.  
Veuillez agréer ma sincère admiration de votre  
sympathie et votre sérieux.*



*Liste des abréviations,  
Figures et Tableaux*

### Liste d'abréviations

ADP	Adénosine diphosphate
ANC	Apports Nutritionnels Conseillés
ATP	Adénosine triphosphate
DPG	Diphosphoglycérate
F1-6dP	Fructose diphosphate
G6PD	Glucose 6-phosphate déshydrogenase
G6P	Glucose 6-phosphate
GSH	Gluthation réduit
INCA	Enquête individuelle de consommation alimentaire
NADP	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit
PEP	Phosphoénol pyruvate
PK	Pyruvate kinase
PK-R	Pyruvate kinase erythrocytaire
UMPH1	Pyrimidine 5' nucléotidase, type I
UMPH2	pyrimidine 5' nucléotidase, type II

## Liste des figures

Figure	Titre de la figure	Page
Figure 1	Les diverses étapes de la voie d'Embden-Meyerhof	9
Figure 2	voie pentose phosphate.	10
Figure 3	A : Structure tridimensionnelle d'un tétramère de G6PD. B : Vue stéréoscopique de ce tétramère.	13
Figure 4	Schéma montrant le site de fixation du coenzyme (région I), le site catalytique (région IV) et la zone de contact entre les sous-unités A et B stabilisées par la molécule de NADP+.	15
Figure 5	Vue de la région où se fixe la molécule de NADP+ structurelle.	15
Figure 6	Rôle biochimique de la G6PD à l'entrée de la voie des pentoses phosphates.	20
Figure 7	voie de pentose.	23
Figure 8	Métabolisme du glutathion.	24
Figure 9	Métabolisme de glutathion et voie de pentose phosphate en association contre les agents oxydants	25
Figure 10	Formation corps de Heinz.	26
Figure 11	Globules rouges avec corps de Heinz.	26
Figure 12	lors d'une crise hémolytique aiguë, l'hémoglobine des globules rouges précipite en formant des corps de Heinz, visibles au microscope optique (à gauche - coloration a méthyl violet) ou électronique (à droite).	27
Figure 13	Représentation du chromosome X et position du gène de la G6PD au locus Xq28	29
Figure 14	Localisation du gène de G6PD au niveau chromosome X.	29
Figure 15	Le gène de la G6PD est localisé dans la région q28 du chromosome X.	30
Figure 16	La transmission du déficit est héréditaire et familiale.	34

Figure	Titre de la figure	Page
Figure 17	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.	35
Figure 18	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 transmettrice. Cela veut dire que les filles d'un mâle déficitaire pourront avoir des enfants déficitaires.	36
Figure 19	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.	37
Figure 20	Variantes de la G6PD.	43
Figure 21	Diminution de l'activité G6PD en fonction de l'âge de l'érythrocyte pour les formes normale, A- et méditerranéenne de l'enzyme.	46
Figure 22	La représentation tridimensionnelle de la G6PD nous montre que les deux modifications structurales présentes dans la plus fréquente des formes A- sont très proches l'une de l'autre dans l'espace.	46
Figure 23	La représentation tridimensionnelle de la G6PD nous montre que l'anomalie de structure, à l'origine de la forme méditerranéenne située à distance du site catalytique.	47
Figure 24	Répartition – exprimée en pourcentage de la population mondiale –.	49
Figure 25	Répartition mondiale du déficit en G6PD, pays par pays.	51
Figure 26	le paludisme dans l'Ancien Monde au XIXe siècle. Noter la similarité avec la répartition du déficit en G6PD (voir figure 25). Les seules exceptions où le déficit en G6PD est fréquent mais où le paludisme ne sévit pas (Europe du Sud et Amérique du Nord) s'expliquent aisément.	53
Figure 27	Mécanisme de réduction de la méthémoglobine par le bleu de méthylène administré au cours des intoxications par les produits méthémoglobinisants.	66
Figure 28	Les fèves sont consommées séchées ou fraîches.	72

<p><b>Figure 29</b></p>	<p>A. Monomère de pyruvate kinase (PK) : le site catalytique fixant une molécule de phosphoénol pyruvate (PEP) (en rouge) se situe entre les domaines A et B. Un ion <math>Mn^{++}</math> (en vert) et un ion <math>K^+</math> (en bleu) interviennent dans le site actif. Le site régulateur est visualisé par la molécule de fructose diphosphate (F1-6dP) (en jaune).</p> <p>B. La forme active de l'enzyme est un homotétramère.</p>	<p>79</p>
<p><b>Figure 30</b></p>	<p>isouramil et divicine seules <i>deux molécules</i> de type pyrimidinique sont reconnues comme molécules à risque chez les personnes déficitaires en G6PD.</p>	<p>97</p>

## Liste des tableaux

Tableau	Nom du tableau	Page
Tableau I	Localisation et fonction des 12 régions conservées dans la molécule de G6PD	17
Tableau II	Corrélations structure-fonction et nombre de variantes des divers types identifiées dans chaque région	40
Tableau III	produit susceptibles d'occasionner un accident hémolytique chez un sujet déficient en G6PD ..	68

# SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	2
HISTORIQUE.....	4
Première Partie : Physiopathologie des déficits en G6PD érythrocytaire .....	6
I- METABOLISME ERYTHROCYTAIRE : PLACE DE LA G6PD .....	7
1- spécificités du métabolisme énergétique du globule rouge.....	7
2- Voie des pentoses phosphate et G6PD.....	10
2-1 Catabolisme du glucose : voie du pentose phosphate.....	10
2-2 Régulation de la voie des pentoses phosphates.....	11
3- Caractérisation de G6PD.....	11
3-1 Structure de G6PD.....	11
3-2 Fonction de G6PD.....	18
II- PHYSIOPATHOLOGIE DE DEFICIT EN G6PD ET CONSEQUENCE MOLECULAIRE.....	21
1- Généralités.....	21
2- Génétique du déficit en G6PD.....	28
2-1 Gène de G6PD.....	28
2-2 Aspects génétiques.....	31
2-3 Mécanismes de transmission.....	32
3- Notion de variantes et mutations identifiées au niveau de la G6PD.....	38
3-1 Mécanisme de mutations.....	38
3-2 Les variantes de G6PD.....	41
a- Classification en types.....	42

b- Classification de l'OMS.....	44
3-3 Exemple de déficit en G6PD de classe II :	
La forme « méditerranéenne » .....	45
III- REPARTITIONS GEOGRAPHIQUES DU DEFICIT EN G6PD ET	
PALUDISME.....	4
8	
Deuxieme partie : diagnostic des deficits en G6PD erythrocytaires de la clinique à l'attitude therapeutique.....	56
I- MANIFESTATION CLINIQUE DU DEFICIT EN G6PD.....	57
1-Manifestations cliniques du déficit en G6PD.....	57
1-1 Anémie hémolytique aigue.....	57
1-2 Les crises d'hémolyse de type A- (type noir) .....	58
1-2-1 Le favisme.....	58
a-La forme ictéro-hémoglobinurique.....	58
b- La forme hémolytique suraiguë.....	59
c-Les formes mineures.....	59
1-2-2 Hémolyses d'origine médicamenteuse.....	59
1-2-3 Hémolyses d'origine infectieuse.....	59
1-2-4 Hémolyses par acidocétose diabétique.....	60
1-3 Hémolyse chronique ou anémie hémolytique congénitale non	
Sphérocytaire.....	61
1-4 Ictère néonatal par déficit en G6PD.....	62
2-Facteur de déclenchement.....	63
2-1 Facteurs influençant la gravité du déficit en G6PD.....	63
2-2 Médicament.....	65

2-3 Les fèves.....	71
II- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU DEFICIT EN G6PD.....	73
1- Diagnostic positif du déficit en G6PD.....	73
2- Les examens d'orientation.....	73
2-1 L'hémogramme.....	73
2-2 Dosage de bilirubine.....	73
2-3 Recherche des corps de Heinz.....	74
3- Les examens de certitude.....	74
3-1 Tests de réduction de la méthémoglobine.....	74
3-2 Tests de réduction des colorants.....	74
3-3 Tests de stabilité du glutathion réduit ou test de Beutler.....	75
3-4 Le fluorescent spot test ou spot test de Beutler.....	75
3-5 Dosage enzymatique de la G6PD.....	75
3-6 L'électrophorèse de l'hémoglobine.....	76
3-7 Test de biologie moléculaire par l'étude de l'ADN.....	76
4- Diagnostic différentiel du déficit en G6PD.....	76
4-1 La voie de la glycolyse érythrocytaire.....	77
a- Cas du déficit en Pyruvate Kinase.....	77
b- Conséquences du déficit en Pyruvate Kinase.....	80
4-2 Déficiences enzymatiques intéressant le système d'oxydoréduction du glutathion.....	81
4-2-1 Déficit en glutathion synthétase.....	81
4-2-2 Déficit en glutathion réductase.....	81
4-2-3 Déficit en glutathion peroxydase.....	82
4-3 Métabolisme nucléotidique érythrocytaire : déficit en pyrimidine 5' nucléotidase.....	84

III- ATTITUDES THERAPEUTIQUE.....	84
1-Généralité.....	84
2- Grands principes thérapeutiques.....	86
2-1 Transfusion.....	86
2-2 Splénectomie.....	86
2-3 Supplémentation.....	86
2-4 Vaccination.....	86
2-5 Traitement des surcharges en fer.....	86
2-6 Traitement chirurgical.....	86
3- Surveillance.....	86
3-1 La rate et voies biliaires (clinique et échographique).....	86
3-2 Surcharge en fer.....	87
3-3 Avertir du risque d'accident érythroblastopénique.....	87
3-4 À fournir au patient.....	87
IV RECOMMANDATION.....	88
1-Médicament.....	88
a-Contre-indiqué.....	89
b-Déconseillée (sauf situation particulière) en raison de cas observés d'hémolyse aiguë.....	89
c- Déconseillée (sauf situation particulière) en raison de l'appartenance à une classe pharmacologique à risque, ou d'un risque potentiel d'hémolyse.....	90
d- Déconseillée à posologie élevée.....	90
e- Utilisation possible après analyse des données disponibles.....	91
2- Les aliments impliquent dans les accidents hémolytiques.....	93
2-1 Fèves.....	93

a-Les différentes espèces de légumineuses à graines qui ont été signalées dans la littérature appartiennent au genre Vicia.....	93
b-Les molécules à risque contenues dans les fèves chez les personnes présentant un déficit en G6PD.....	96
c-Les formes de consommation ne présentent cependant pas toutes le même degré de risque.....	98
2-2 Les autres substances.....	100
CONCLUSION.....	103

*Première partie:*  
**PHYSIOPATHOLOGIE DES  
DEFICITS EN G6PD  
ERYTHROCYTAIRE**

# **Déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase érythrocytaire**

## **Données de la littérature**

# *INTRODUCTION*

## INTRODUCTION

La glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD) catalyse la première étape de la voie des pentoses et permet, dans le globule rouge, la réduction du NADP en NADPH, coenzyme essentiel à la lutte contre les agressions oxydantes [1].

Le déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) est l'enzymopathie la plus fréquente chez l'homme : il concerne 420 millions de personnes [2].

Il s'agit d'une maladie génétique liée X portée par le chromosome X, touchant plus particulièrement les populations africaines (pouvant toucher jusqu'à 25 % de la population), méditerranéennes et d'Extrême Orient [2.3].

La principale manifestation clinique du déficit en G6PD est l'hémolyse qui peut se traduire selon trois tableaux cliniques :

- ✓ L'anémie hémolytique aiguë, induite par l'ingestion de certains médicaments ou aliments, ou au cours d'une infection ;
- ✓ L'anémie hémolytique chronique ;
- ✓ L'ictère néonatal, avec dans les cas les plus sévères et non traités des séquelles neurologiques.

Le plus souvent, en dehors des formes d'anémie hémolytique chronique qui sont rares, le patient déficitaire ne présente aucun symptôme particulier [4].

La suspicion de déficit en G6PD est basée sur les crises d'hémolyse (parfois connues du patient comme épisodes de pâleur accompagnés de fièvre), la présence d'un facteur déclenchant médicamenteux ou infectieux ainsi que les origines du patient (africaine, méditerranéenne ou asiatique). Au cours d'un « accès », les signes biologiques d'hémolyse (diminution de l'haptoglobine, hyperbilirubinémie non-conjuguée, baisse modérée de l'hémoglobine sans modification des plaquettes ou de la formule leucocytaire, réticulocytose, voire

érythroblastose) s'accompagne de corps de Heinz nombreux et de petite taille. Ceux-ci sont visualisés grâce à des colorants supravitaux comme le cristal violet. Ils ne sont généralement plus retrouvés le lendemain de la crise, car les hématies sont rapidement détruites par la rate. Leur épuration aboutit à la formation de bite-cells (globules rouges ayant perdu une extrémité), de cellules fantomatiques (Ghost cells) et de sphérocytes [5].

Le diagnostic de déficit en G6PD peut s'obtenir par une technique rapide de détection (*spot test de Beutler* en fluorescence) ou par une technique de quantification (spectrophotométrie) [6].

L'accident hémolytique lié au déficit en G6PD guérit habituellement de façon spontanée. Un traitement par vitamine E ou acide folique a été proposé [7,8]. Une transfusion est rarement nécessaire, sauf dans les cas graves comme le favisme. Dans les formes les plus sévères du type méditerranéen, l'exsanguino-transfusion peut représenter le recours ultime. En cas d'hémolyse chronique, aucun traitement n'est utile, y compris la splénectomie [9].

L'objectif de notre travail est de rapporter les données de la littérature sur la physiopathologie, les manifestations cliniques, le diagnostic biologique et les attitudes thérapeutiques du déficit en G6PD en insistant sur les recommandations concernant cette pathologie.

# *HISTORIQUE*

## HISTORIQUE

Cela fait des siècles que le déficit en G6PD est connu, tout au moins par ses conséquences. Dès l'Antiquité, le philosophe grec Pythagore déconseille à ses élèves de manger des fèves (*Vicia faba*), probablement pour leur effet potentiellement pathogène [10]. Lucrèce, en 65 avant notre ère, écrit à ce propos : « Ce qui est bon pour certains hommes peut être du poison pour d'autres » (*De Natura Rerum*). Au début du XXe siècle, des médecins du sud de l'Italie et de Sardaigne décrivent chez plusieurs patients une crise d'anémie aiguë consécutive à l'ingestion de fèves, qu'ils nomment « favisme » [11]. On remarque déjà le caractère familial de ces incidents ; toutefois, ce caractère familial n'apparaît pas systématiquement. On pense alors plutôt à un mécanisme toxique ou à une allergie [12].

En 1952, lors de campagnes militaires américaines en Asie, Hockwald constate chez plusieurs soldats noirs américains une anémie hémolytique aiguë. Il parvient à identifier l'agent déclenchant : la prise de primaquine, un antipaludéen.

Puis, en 1956, Carson découvre que, dans les globules rouges de ces patients, le taux d'activité de la G6PD est extrêmement bas [13]. La même année, après un voyage en Sardaigne, Crosby remarque une étonnante similarité entre l'anémie hémolytique provoquée par l'ingestion de fèves et l'anémie hémolytique provoquée par l'ingestion de primaquine [14].

Toujours en 1956, la transmission héréditaire de cette maladie est établie.

En 1958, Childs détecte l'anomalie génétique responsable sur le chromosome X, expliquant pourquoi la transmission de ce déficit touche principalement les hommes.

Harks (1959) : Individualisation de 2 formes cliniques :

- ✓ Forme moins sévère chez les noirs américains ;
- ✓ Forme plus sévère dans le Bassin méditerranéen.

En 1959, Beutler décrit le mécanisme biochimique de l'anémie hémolytique après la prise de médicaments oxydants [15].

En 1966, l'OMS réunit un groupe de travail pour étudier cette maladie et ses différentes variantes. Les vingt années suivantes, on croit découvrir environ 400 variants biochimiques.

Dès 1967, on publie les premières listes de médicaments néfastes, dont les sulfamides.

En 1980 : Plus de 400 variants décrits.

En 1986, le gène du déficit en G6PD est cloné et séquencé.

En 1989, l'OMS publie dans son bulletin la première étude synthétique de ce déficit, réalisée avec le concours de biochimistes, d'hématologues et de pédiatres. Cette étude décrit les aspects, la répartition géographique mondiale, le polymorphisme, les mécanismes et la prévention de la maladie [16].

En 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 établis sa structure tridimensionnelle ouvrant ainsi la voie à la compréhension des relations entre la structure et la fonction de cette molécule [17].

Aussi, en 2006, l'AFSSA édite-t-elle des recommandations alimentaires destinées aux personnes atteintes de déficit en G6PD [18].

En février 2008, l'AFSSAPS publie un Référentiel « Médicaments et Déficit en G6PD » [4].

**Première partie**

**Physiopathologie des déficits en**

**G6PD érythrocytaire**

# I- METABOLISME ERYTHROCYTAIRE : PLACE DE LA G6PD

## 1-Spécificités du métabolisme énergétique du globule rouge

L'érythrocyte est une cellule « simplifiée » où n'existe aucun organe. Il ne s'y trouve ni noyau, ni ribosomes, ce qui empêche toute nouvelle synthèse protéique. Sa survie dépend donc d'un équipement enzymatique non renouvelable. De même, le système mitochondrial – donc la chaîne des cytochromes respiratoires – et les enzymes du cycle de Krebs lui font défaut [19].

Cette cellule est dans une situation apparemment paradoxale : riche en oxygène, elle est pratiquement incapable de l'utiliser directement et sa source principale d'énergie est la voie anaérobie de la glycolyse, dite d'Embden-Meyerhof (Figure 1).

Cette voie métabolique, qui comporte une dizaine d'enzymes, fournit, sous forme d'ATP, toute l'énergie nécessaire au maintien de la forme biconcave de la cellule et aux activités de transport ionique de la membrane. Elle est également à l'origine des phosphates organiques, indispensables à la régulation de la fonction oxyphorique. Le 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG), modulateur physiologique du transport de l'oxygène par l'hémoglobine, est ainsi synthétisé dans une dérivation de la voie d'Embden-Meyerhof appelée shunt de Rapoport-Luebering [19].

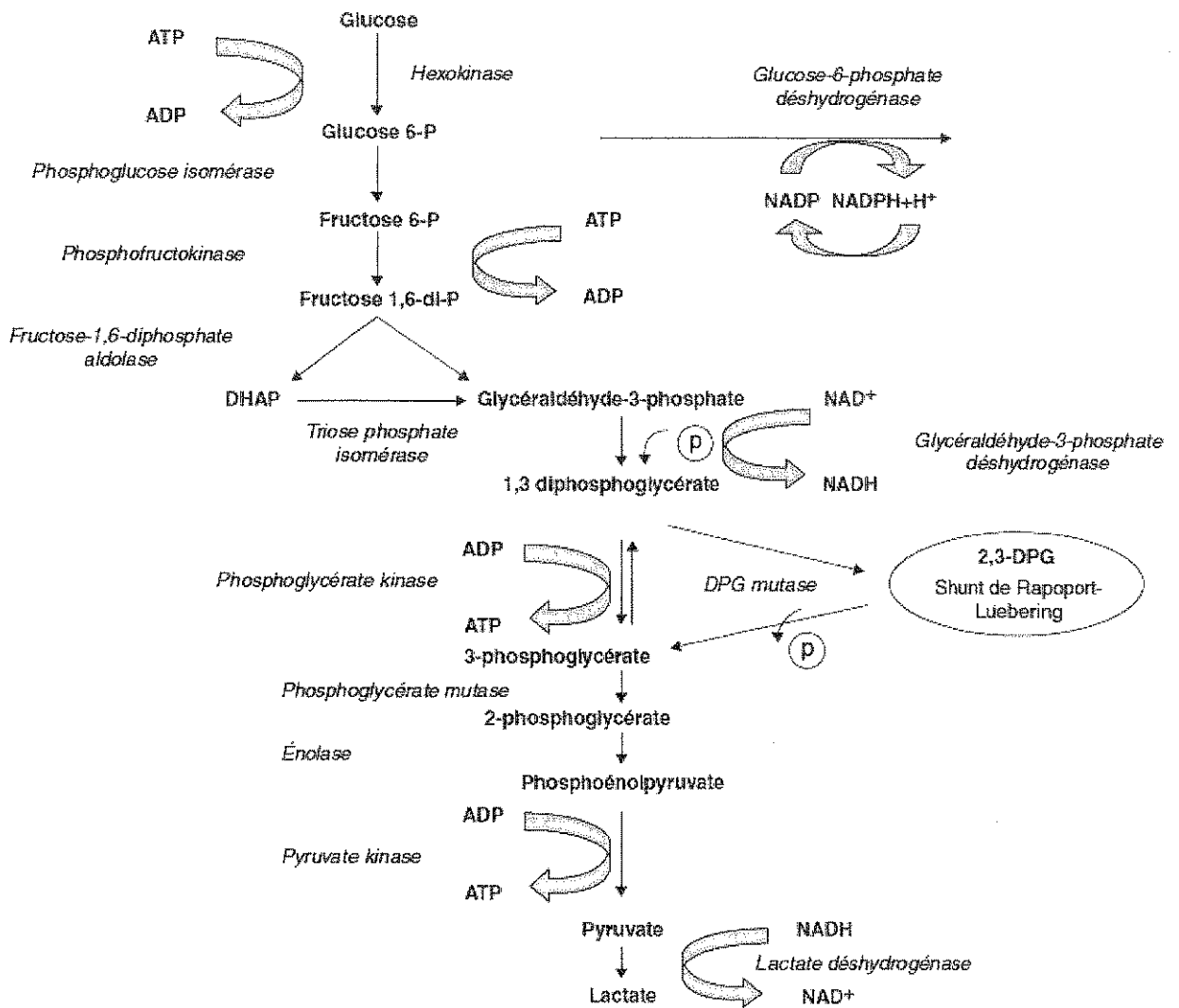
Le glucose extracellulaire traverse rapidement la membrane érythrocytaire grâce à un système de transport ne consommant pas d'énergie et non soumis au contrôle de l'insuline. Il entre ensuite dans la voie d'Embden-Meyerhof après

phosphorylation en glucose-6-phosphate sous l'action de l'hexokinase. Une série de réactions enzymatiques le transforme en pyruvate et lactate, comme on le voit sur la Figure 1. Lors de ce métabolisme, chaque molécule de glucose consomme deux molécules d'ATP et en produit quatre, ce qui aboutit, mais seulement à la fin de la voie, à un gain de deux molécules d'ATP (*Figure 1*) [20].

Des études récentes suggèrent que dans l'érythrocyte, La glycéraldéhyde phosphate déshydrogénase, l'aldolase, la phosphofructokinase, le pyruvate kinase et la lacticodéshydrogénase forment un complexe multienzymatique assemblé autour du fragment cytoplasmique de la bande 3 [21]. Si cette organisation a un rôle métabolique, on peut imaginer l'existence de déficits n'affectant pas l'activité intrinsèque d'une enzyme mais le fonctionnement du complexe [21].

Le métabolisme nucléotidique joue également un rôle important dans le globule rouge et représente la troisième source de déficits rares avec essentiellement le déficit en 5' pyrimidine nucléotidase [21].

Une autre fonction tout aussi importante de l'équipement enzymatique de l'érythrocyte est de le protéger des agressions oxydantes. Cette fonction fait intervenir le cycle des pentoses phosphates, où la première étape est catalysée par la G6PD. Cette voie fournit le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit (NADPH), qui est utilisé comme cofacteur dans les systèmes de réduction du glutathion oxydé et donc de protection des groupes thiols des protéines érythrocytaires [21].



**Figure 1.** Les diverses étapes de la voie d'Embden-Meyerhof [19].

Les enzymes catalysant les diverses étapes sont représentées en caractères italiques.

*ATP* : adénosine triphosphate ;

*ADP* : adénosine diphosphate ;

*NADP* : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate ;

*NADPH* : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné.

## **2-2 Régulation de la voie des pentoses phosphates [24]**

A des concentrations physiologiques, l'ATP et le NADPH inhibent fortement la G6PD. Cette inhibition de la G6PD par est compétitive avec le glucose 6 phosphate.

Les activités de la G6PD et des variantes rapportées dans la littérature ont été déterminées en présence de forte concentration en NADP et en G6P, et en l'absence de tout inhibiteur, à pH optimal (pH 8 à 9).

La G6PD est inactivée par les métaux lourds et l'urée. Le substrat préférentiel mais non spécifique est le glucose 6 phosphates ; certaines analogues peuvent également réagir : le galactose 6 phosphate, le 2-désoxyglucose 6 phosphate.

Cette affinité de la G6PD pour d'autres substrats joue un rôle important comme paramètre supplémentaire dans l'arsenal des critères biochimique de caractérisation des variantes de la G6PD.

## **3- Caractérisation de G6PD**

### **3-1 Structure de G6PD**

La G6PD est retrouvée dans la plupart des espèces, des microorganismes 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 [25].

La G6PD humain est un monomère qui comporte 515 acides aminés, dont le poids moléculaire 59 KDa [26], sa forme active est un homodimère qui, dans les conditions physiologiques de pH et de force ionique, s'associe en tétramères avec toute fois un équilibre en faveur de la forme dimérique (*Figure 3A*). (A haut pH ( $> 8$ ) et force ionique l'équilibre tend vers la formation de dimère alors qu'à pH environ de 6, c'est la forme tétramérique qui domine) [17].

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 (12 domaines) de domaines distincts jouant un rôle dans la structure ou la fonction. Comme on l'a représenté dans le (*Tableau I*) [1.27]. Chaque molécule de G6PD présente un site, proche de l'interface du dimère, où se fixe une molécule de NADP+ (*Figure 3 B*). 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 [17] (*Figure 4*). Comme on le voit sur la (*Figure 5*).

Plusieurs domaines impliqués dans la structure et la fonction de la molécule peuvent être individualisés. Comme on l'a représenté dans le Tableau I, on peut distinguer 12 régions dans la molécule de G6PD. Notons tout spécialement l'aire de contact entre les deux monomères, le site de fixation du coenzyme et la zone catalytique [1.9.17 .21.24].

**Tableau I: Localisation et fonction des 12 régions conservées dans la molécule de G6PD [1].**

Région I	résidus 34-53	Exons 2 et3	Site de liaison du coenzyme
Région II	137-148	Exon 5	Core hydrophobe de la protéine
Région III	166-180	Exon 6	Zone conservée faisant face au centre actif
Région IV	193-218	Exon 6	Site catalytique
Région V	240-274	Exon 7-8	Zone conservée faisant face au centre actif
Région VI	284-292	Exon 9	Hélices alpha amphipatiques
Région VII	333-339	Exon 9	Core hydrophobe de la protéine
Région VIII	347-362	Exon 9-10	Core hydrophobe de la protéine
Région IX	365-376	Exon 10	Core hydrophobe de la protéine
Région X	388-404	Exon10	Contact entre sous-unités
Région XI	433-443	Exon 11	Core hydrophobe de la protéine
Région XII	451-464	Exon 12	Hélices alpha amphipatiques

### 3-2 Fonction de G6PD

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<sup>+</sup> est réduite, transformée en NADPH (*Figure. 6*). La seconde réaction de cette voie, 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 [8]. 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 [9].

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 le 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 [9].

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 [9].

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 [9. 10].

## II- Physiopathologie de déficit en G6PD et conséquence moléculaire

### 1- Généralités

L'enzyme G6PD physiologique appartient au groupe B, sa demi-vie est de 62 jours. Une G6PD de type A, différente électrophorétiquement, est observée chez 30% des sujets africains mais elle garde une fonction normale. La plus fréquente des anomalies est la G6PD de type A- dont la demi-vie n'est que de 13 jours. Ainsi au bout de 21 jours l'activité résiduelle n'est plus que de 30% de l'activité initiale et au bout de 63 jours encore de 3%, ce qui reste toutefois suffisant pour assurer les besoins de la cellule. Après 90 jours l'activité n'est plus que de 0,8% et l'hématie termine alors sa vie avant les 120 jours habituels [28].

Tout au long de sa vie, le globule rouge est soumis à des agents oxydants menaçant l'intégrité de sa membrane et de l'hémoglobine. Des agents oxydants tels que  $O_2$  – ou  $H_2O_2$  sont produits suite au contact avec certains xénobiotiques ou organismes infectieux, voire même à l'occasion de l'interaction répétée entre  $O_2$  et hémoglobine [29].

La lutte contre ces oxydants se fait grâce au GSH. Les cellules normales régénèrent leur GSH réduit par l'action de la GSH réductase qui utilise de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduite (NADPH). La G6PD permet, au sein de la voie des pentoses la synthèse de la NADPH nécessaire à la régénération du GSH. La NADPH contribue également au maintien de l'hémoglobine sous une forme fonctionnelle ( $Fe^{2+}$ ) grâce à la méthémoglobine réductase. Cependant, contrairement aux cellules des autres tissus qui possèdent de nombreuses voies de régénération de la NADPH, les globules rouges sont

totallement dépendantes de la G6PD pour le faire. C'est pourquoi, le déficit en G6PD s'exprime essentiellement dans les globules rouges (*Figure. 7, 8, et 9*) [29].

La GSH réductase fournit du GSH à la glutarédoxine, une thiol-transférase qui permet le maintien sous forme réduite des groupements thiols réactifs de l'hémoglobine, de la spectrine et d'autres protéines structurelles et enzymatiques essentielles au globule rouge. La peroxyrédoxine érythrocytaire permet de réduire les peroxydes organiques et protège les lipides membranaires contre la peroxydation. Elle tire son pouvoir réducteur des réactions couplées entre la thiorédoxine réductase et la G6PD. L'adénosine triphosphate (ATP) produit par le cycle des pentoses permet le renouvellement des lipides membranaires, le maintien de la structure biconcave du globule rouge et l'équilibre électrolytique médié par la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase membranaire [29].

La transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine est accélérée en présence de radicaux libres en excès. L'oxydation des groupes sulfhydryl conduit à la formation de sulfhémoglobine insoluble qui va se fixer à la membrane érythrocytaire et de polypeptides membranaires qui rigidifient la membrane. La précipitation du mélange de protéines oxydées du stroma et d'hémoglobine entraînent la formation de corps de Heinz (*Figure.10*) [30]. Les globules rouges ainsi rigidifiés traversent alors avec difficulté la pulpe splénique et y sont rapidement détruits [29], les globules rouges fragilisés par ces inclusions et rendus peu déformables sont éliminés par les macrophages lors de leur passage dans le filtre splénique. Chez ces patients, en cas de stress oxydant, ce mécanisme peut être débordé et des corps de Heinz de volume très important, occupant parfois la quasi-totalité du volume cellulaire, peuvent se développer et conduire à une hémolyse intravasculaire (*Figure.11et12*), expliquant des

accidents hémolytiques parfois gravissimes avec complications rénales (anurie par atteinte tubulo-interstitielle). Ces agressions oxydantes sont essentiellement observées chez les porteurs de déficit de classe II. Elles peuvent être provoquées par des aliments, des médicaments, ou divers produits chimiques [9].

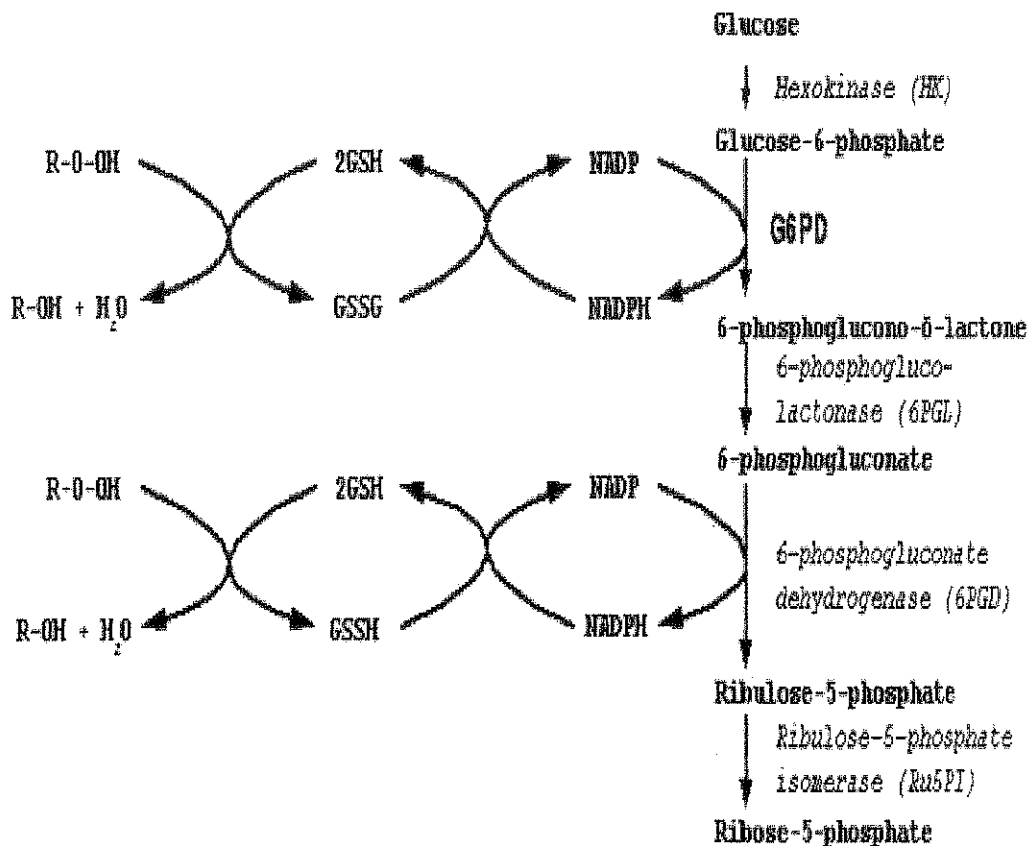
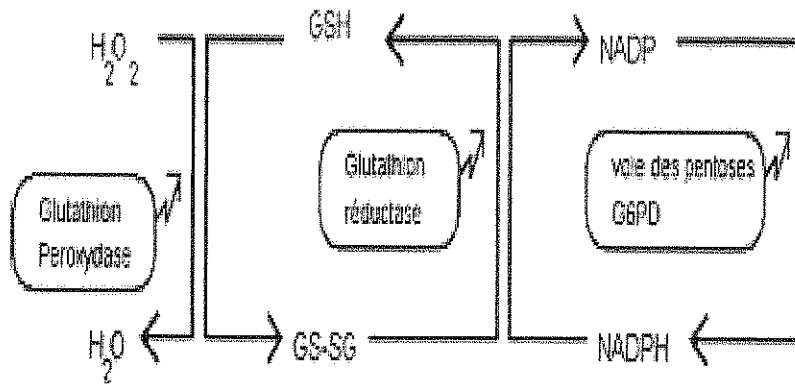


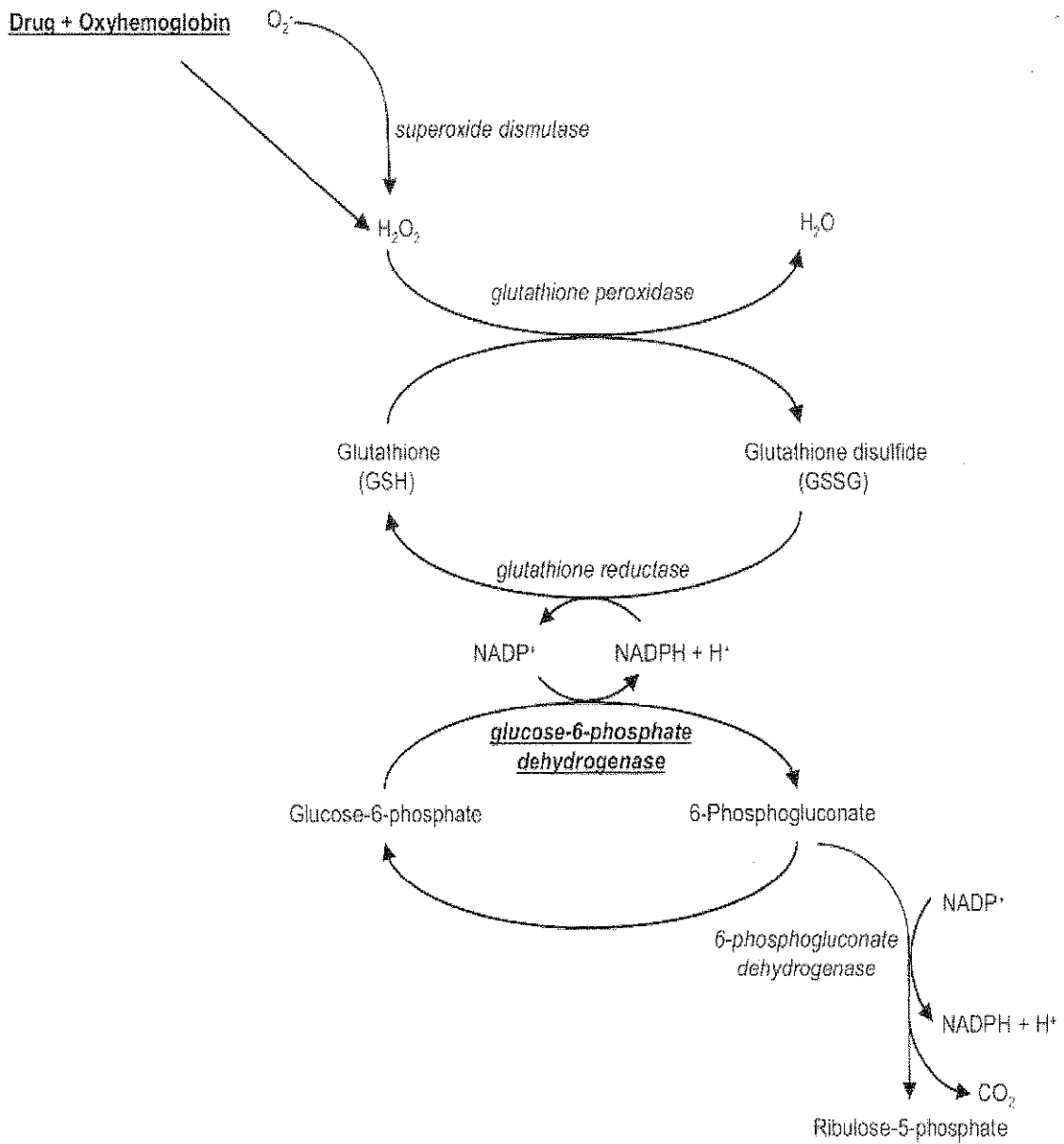
Figure 7: voie de pentose [9].



GSH : glutathion réduit  
 GSSG : glutathion oxydé

**Figure 8** : Métabolisme du glutathion [9] :

- ✓ La glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est l'enzyme centrale de la cascade antioxydante du globule rouge.
- ✓ Le glutathion détoxifie la cellule des molécules de peroxyde d'hydrogène grâce à la glutathion peroxydase.
- ✓ Le glutathion ainsi oxydé est recyclé par la glutathion S-transférase et la glutathion réductase. La nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduite (NADPH) permettant la réduction du glutathion est fournie grâce à la voie des pentoses et donc à la G6PD.
- ✓ Le ratio glutathion oxydé (GSSG)/glutathion réduit (GSH) est de 100/1.



**Figure 9** : Métabolisme de glutathion et voie de pentose phosphate en association contre les agents oxydants [28].

## 2- GENETIQUE DU DEFICIT EN G6PD

### 2-1 Gène de G6PD (*Figure 13,14 et 15*)

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 en 1991 [32]. Il s'étend sur une région d'environ 20 kb, comporte 13 exons et code une protéine longue de 515 résidus d'acides aminés [25].

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. On parle de la position Xq28 du gène de la G6PD sur le chromosome X [33].

Le schéma 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)] [34].

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 2ème et 3ème exons se situe un très long intron de 9857 paires de bases. La région du gène qui code pour la G6PD comporte donc 12 exons et 11 introns. La longueur du transcrit qui code pour 515 résidus est de 2157 paires de base [34].

## 2-2 Aspects génétiques [35].

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 du chromosome 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 23ème paire est formée chez la femme par 2 chromosomes semblables, on les appelle XX, alors que chez l'homme, la 23ème paire est formée d'un chromosome semblable à ceux de la 23ème 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).

### **2-3 Mécanismes de transmission [33]**

Dans le déficit en G6PD:

- ✓ Un garçon déficient 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 X défectueux. (*Figure 16*).

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 hémizygoté 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 (*Figure 17*).

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 (*Figure 18*).

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 (*Figure 19*).

Les figures 16 à 19 expliquent les mécanismes de transmission génétique.

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 transmettrice.

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-Notion de variantes et mutations identifiées au niveau de la G6PD**

#### **3-1 Mécanisme de mutations**

La liste des 160 variants de la G6PD montre, dans tous les cas, sauf deux, qu'une anomalie de structure est à l'origine de la diminution d'activité enzymatique. Il s'agit, soit de mutations faux-sens (parfois plusieurs sur un même allèle), soit de courtes délétions, sans décalage du cadre de lecture, dans des régions répétitives. Les exceptions concernent un cas d'épissage anormal et un cas de décalage du cadre de lecture, toutes deux affectant la seule traduction de l'exon C-terminal, et permettant vraisemblablement la synthèse d'une protéine tronquée, encore pourvue d'un reliquat d'activité [1].

Dans certains cas, la protéine peut être instable, parce que mal repliée, ouvrant sa partie centrale hydrophobe au milieu aqueux environnant ; ailleurs, la substitution modifie les contacts au voisinage de l'interface entre les deux sous-unités, empêchant la réalisation de la structure dimérique active. Plusieurs mutants de type I concernent la région où se fixe la molécule de NADP<sup>+</sup>, qui fait partie de la structure de l'enzyme et stabilise la géométrie de l'aire de contact entre monomères. C'est dans la région X (*Tableau II*) et son voisinage que se localise le plus grand nombre de variants de type I. Elle est codée par les exons 10 et 11, et correspond à la zone de contact entre sous unités [1].

Des anomalies génétiques aboutissant à un défaut total de synthèse, comme une mutation altérant les séquences consensus d'épissage, ou des délétions avec décalage du cadre de lecture, n'ont jamais été trouvées chez des sujets déficitaires en G6PD. Elles sont probablement létales [36].

À noter que des mutations de novo peuvent survenir de façon sporadique. Il est aussi probable que l'absence complète de G6PD (mutation nulle) soit létale au cours de la vie embryonnaire, comme l'ont montré les études de souris knock-out [9].

Tableau II: Corrélations structure–fonction et nombre de variantes des divers types  
identifiées dans chaque région [1]

Région	Résidus	Exon	Fonction	Type I	Type II	Type III
Région I	34–53	Exons 2–3	liaison du coenzyme	3	2	2
	53–136			3	5	9
Région II	137–148	Exon 5	core hydrophobe			1
	149–165			1	1	3
Région III	166–180	Exon 6	face au site catalytique	3	2	1
	181–192				2	
Région IV	193–218	Exon 6	site catalytique	3	1	1
	219–239			2	2	2
Région V	240–274	Exons 7–8	face au site catalytique	4		
	275–283			3	3	2
Région VI	284–292	Exon 9	hélices $\alpha$ amphipathiques	1		2
	293–332			4	3	3
Région VII	333–339	Exon 9	core hydrophobe		1	1
	340–346					1
Région VIII	347–362	Exons 9–10	core hydrophobe	2	2	1
	363–364			2		
Région IX	365–376	Exon 10	core hydrophobe			
	377–387			7	1	
Région X	388–404	Exon 10	contact entre sous-unités	7	1	
	405–432			7	2	
Région XI	433–443	Exon 11	core hydrophobe	1	1	
	444–450			1	2	
Région XII	451–464	Exon 12	hélices $\alpha$ amphipathiques	2	4	
	465–515			3		1

### 3-2 Les variantes de G6PD

La G6PD est une enzyme ubiquitaire présente dans toutes les cellules et dans la plupart des espèces, des microorganismes à l'homme. L'homologie de séquence entre les diverses enzymes est très forte : 94 % entre mammifères et 20 % entre mammifères et micro-organismes.

Plusieurs variants de la G6PD ont été caractérisés selon leur activité et leurs propriétés physicochimiques comme la mobilité électrophorétique, la stabilité thermique, le pH optimal d'activité ou la concentration nécessaire en substrat (*Tableau II*) [37. 38] :

- ✓ L'enzyme normale est génétiquement polymorphe on distingue : Les formes A et B se distinguent par leur migration électrophorétiques. 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 électrophorétiques 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 160.

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

### **a-Classification en types [1]**

La G6PD de type A – (*Figure 20*) : 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.

### **b- 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 [38]:

- ✓ Classe I : déficit sévère, associé à une anémie hémolytique de type non sphérocytaire, souvent chronique et parfois aiguë (1 à 2 % 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 % d'activité enzymatique);
- ✓ Classe III : déficit modéré (entre 10 et 40 % 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+.(60 et 150 % de la normale) ;
- ✓ Classe V : Activité accrue, supérieure à 150 % de la normale.

### 3-3 Exemple de déficit en G6PD de classe II : La forme « méditerranéenne » [23. 39. 38]:

La variante « méditerranéenne » résulte de la mutation d'une cytosine en thymine du nucléotide 563 (exon 6), ce qui remplace la Ser 188 par une Phe. Dans ce cas également l'anomalie structurale est située à distance du site catalytique (*Figure 18-19*). Nombre de sujets porteurs de cette variante ont en plus une seconde mutation silencieuse dans l'exon 11 (nt 1311 C→T). Ce déficit est beaucoup plus sévère que celui provoqué par la variante A-. Dans les réticulocytes, l'activité enzymatique se situe à 20 % de la normale et, dans le sang périphérique, à moins de 5 %. Cette variante est beaucoup plus instable que la G6PD A- et sa demi-vie n'est que de 8 jours. La variante « méditerranéenne » est donc classée comme appartenant au type II.

La Figure 21 montre la diminution d'activité de la G6PD, en fonction de l'âge de la cellule, pour des érythrocytes normaux et porteurs de la variante « méditerranéenne ». Bien tolérée en l'absence de stress oxydant, cette variante peut toutefois conduire à des accidents hémolytiques graves sous l'effet d'un facteur déclenchant. Les ictères néonataux sont fréquents. C'est surtout chez les porteurs de ces déficits de classe II qu'ont été observés les accidents hémolytiques provoqués par les fèves et ce d'autant plus que la culture des fèves est traditionnelle dans ces régions.

### III- REPARTIONS GEOGRAPHIQUES DU DEFICIT EN G6PD ET PALUDISME [41]

Le déficit en G6PD est présent sur tous les continents. Il concerne 420 millions de personnes à travers le monde, d'après les estimations de l'association Vigifavisme et de son conseil scientifique en 2007. Mais, en l'absence de dépistage systématique, les chiffres varient selon les auteurs.

En 1989, le bulletin de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) sur le déficit en G6PD faisait état de 7,5% de la population mondiale qui seraient porteurs d'un ou deux allèles responsables du déficit en G6PD. Toutefois, tous ne sont pas victimes de manifestations cliniques de la maladie.

Rappelons que le gène de la G6PD est situé sur le chromosome X. Comme les hommes n'ont qu'un chromosome X, si celui-ci est atteint, le porteur est dit hémizygote et manifeste forcément le déficit en cas d'exposition à une substance dangereuse. Il est génétiquement déficient en G6PD.

C'est le cas également des femmes homozygotes, c'est -à- dire porteuses de deux chromosomes X déficitaires. Ce dernier cas de figure concerne 10% des patients génétiquement déficients, en raison de l'importance de la fréquence de ce déficit dans certaines populations concernées notamment en Afrique – et des mariages consanguins courants dans ces populations.

En additionnant les hommes hémizygotes et les femmes homozygotes, on obtient un total de 2,9% de la population mondiale qui seraient génétiquement déficients en G6PD, c'est-à-dire dépourvus d'allèle sain pouvant compenser un allèle malade.

Quant aux femmes hétérozygotes, elles portent un chromosome X malade, l'autre sain. Ce dernier peut compenser le déficit du premier, et c'est le cas pour

Si on se base sur une population mondiale de 6,7 milliards d'individus en 2008, en appliquant les pourcentages de l'OMS, on obtient un total de 502,5 millions de personnes porteuses de l'anomalie génétique, dont 227,8 millions de déficitaires susceptibles de présenter des manifestations cliniques de la maladie. Il ne faudrait pas pour autant tirer des conclusions régionales à partir de cette estimation mondiale. En effet, il existe de grandes disparités selon les populations étudiées (*Figure 25*).

Le site de l'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) consacré au déficit en G6PD reprend les études qui ont servi de base au bulletin de l'OMS. Il classe dans un tableau les résultats précis des fréquences estimées du déficit en G6PD, pays par pays.

On y remarque, par exemple, que seul 0,1% de la population masculine de Chine du Nord est atteint, tandis que ce pourcentage s'élève à 58% dans certaines régions du Kurdistan.

répandu au Moyen-Orient. C'est quasiment le seul variant présent chez les Juifs kurdes ainsi qu'en Inde et en Indonésie.

Dans beaucoup de populations, on note la coexistence du variant A- et du variant Méditerranéen : c'est le cas des pays du Golfe Persique.

Les deux autres principaux variants sont les variants Seattle et Union, qu'on trouve en Italie du Sud, en Sardaigne, en Grèce, aux îles Canaries, en Algérie, en Allemagne et en Irlande. On rencontre également le variant Union en Chine et au Vanuatu.

La répartition mondiale du déficit en G6PD n'est pas anodine. Elle reflète le seul avantage conféré par la maladie aux patients atteints : une résistance accrue au paludisme.

Cette hypothèse, désormais communément admise, a longtemps été suggérée par la remarquable concordance de répartition géographique entre les zones d'endémie du paludisme et du déficit en G6PD (*Figure 26*).

traduit par un avantage. On a prouvé par des études *in vitro* que les globules rouges des patients atteints de déficit en G6PD, de par leur plus grande fragilité au stress oxydatif, ne permettent pas au parasite de se développer normalement puisqu'ils sont victimes d'hémolyse en cas d'infestation. De plus, ces hématies infectées sont phagocytées à un stade plus précoce que leurs homologues chez les personnes non déficitaires en G6PD.

Cela se traduit cliniquement : le déficit en G6PD (variant A-, c'est-à-dire le plus répandu en Afrique) est associé à une diminution significative du risque de malaria sévère à *Plasmodium falciparum*.

Mais le parasite a développé des mécanismes qui lui permettent de pallier partiellement le déficit en G6PD. De ce fait, les patients les mieux protégés des infections palustres sont les femmes hétérozygotes. En raison de l'inactivation aléatoire du X, ces patientes sont porteuses d'une mosaïque de globules rouges, certains exprimant le déficit, d'autres non. Cela constitue une difficulté d'adaptation supplémentaire pour le parasite.

*Deuxième partie:*

*DIAGNOSTIC DES DEFICITS  
EN G6PD ERYTHROCYTAIRES  
DE LA CLINIQUE A  
L'ATTITUDE THERAPEUTIQUE*

# I- MANIFESTATION CLINIQUE DU DEFICIT EN G6PD

## 1-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.

### 1-1 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) [42].

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 [42].

### **1-2 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 :

#### **1-2-1 Le favisme [43]**

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 fréquent de même que la présence de céphalées. L'examen clinique peut retrouver une splénomégalie au 2<sup>o</sup> ou 3<sup>o</sup> 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.

#### **1-2-2. 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).

#### **1-2-3. Hémolyses d'origine infectieuse**

De nombreuses publications relatent des cas de déclenchement des crises d'hémolyse aigue au cours d'infections diverses chez les déficients en G6PD [44].

Plusieurs agents infectieux ont été impliqués tels que : Escherichia coli, streptocoque B hémolytique, klebsiella-pneumoniae, virus de la grippe A [34]. L'hémolyse est particulièrement importante en cas d'hépatites virales A et E [45.46.47]. 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 [48.49].

La fièvre typhoïde peut entraîner une crise d'hémolyse aussi bien chez le porteur de l'enzymopathie 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 [47]. De plus, de telles infections nécessitent souvent le recours à des antipyrétiques et des antibiotiques qui peuvent aggraver le risque hémolytique. Ces situations doivent être gérées au cas par cas en pondérant soigneusement les indications des médicaments utilisés, grâce aux recommandations éditées par l'AFSSAPS.

#### **1-2-4. Hémolyses par acidocétose diabétique**

Elle pourrait être provoquée par des modifications du PH sanguin, de la Glycémie et du taux d'acide pyruvique [50].

### **1-3. Hémolyse chronique ou anémie hémolytique congénitale non sphérocytaire [51.52]**

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 peut 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.

#### 1-4. Ictère néonatal par déficit en G6PD

Selon les auteurs, l'association déficit en G6PD-ictère néo-natal est fréquente cependant. Certaines variantes de la G6PD responsables d'une anémie hémolytique aigue acquise chez l'enfant 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 84 plusieurs pays comme : la Grèce, l'Italie, la Thaïlande, la chine... [50.53.54. 55. 56]; 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 [56].

## **2-Facteur de déclenchement**

### **2-1 Facteurs influençant la gravité du déficit en G6PD**

De plus, il existe des facteurs exogènes susceptibles d'influencer la gravité des symptômes. À commencer par des associations de maladies génétiques, indépendantes du déficit en G6PD mais pouvant coexister avec lui et aggraver son expression clinique. C'est le cas des thalassémies, du déficit en glucose-6-phosphate isomérase, du déficit en pyruvate-kinase, de l'anémie dyserythropoïétique congénitale, de la sphérocytose héréditaire ou de pathologies de la membrane érythrocytaire. Bien que ces pathologies ne soient en rien reliées au déficit en G6PD, leur coexistence est favorisée, pour certaines, par la superposition des zones géographiques concernées. En effet, les thalassémies sont elles aussi prédominantes dans les régions à forte endémie paludéenne, puisque les formes hétérozygotes protègent les porteurs des formes graves de paludisme.

Pour la même raison, la répartition mondiale de la drépanocytose coïncide également avec celle du déficit en G6PD. Mais au sujet des effets potentiellement délétères de leur coexistence, les avis divergent. Il semblerait qu'il n'y ait pas de gravité plus importante du déficit en G6PD chez les patients drépanocytaires [58].

Certains avancent même qu'il y a un avantage à la coexistence de ces deux pathologies chez un patient : puisque le déficit en G6PD favorise une élimination plus précoce des hématies, les malades présentent une régénération médullaire accrue. Cela se traduit par une plus grande proportion de jeunes hématies, moins sujettes aux crises de falciformation [59].

On recherchera systématiquement le déficit en G6PD chez les patients drépanocytaires [60]. En effet, en cas de coexistence des deux pathologies, on risque de méconnaître l'une d'elles en attribuant tous les symptômes à la maladie qui aura été dépistée en premier. L'association du déficit en G6PD à la maladie de Gilbert (d'ordinaire bénigne, caractérisée par une anomalie affectant la conjugaison de la bilirubine) se traduit par des taux de bilirubine libre élevés et un ictère particulièrement prononcé à la naissance [61].

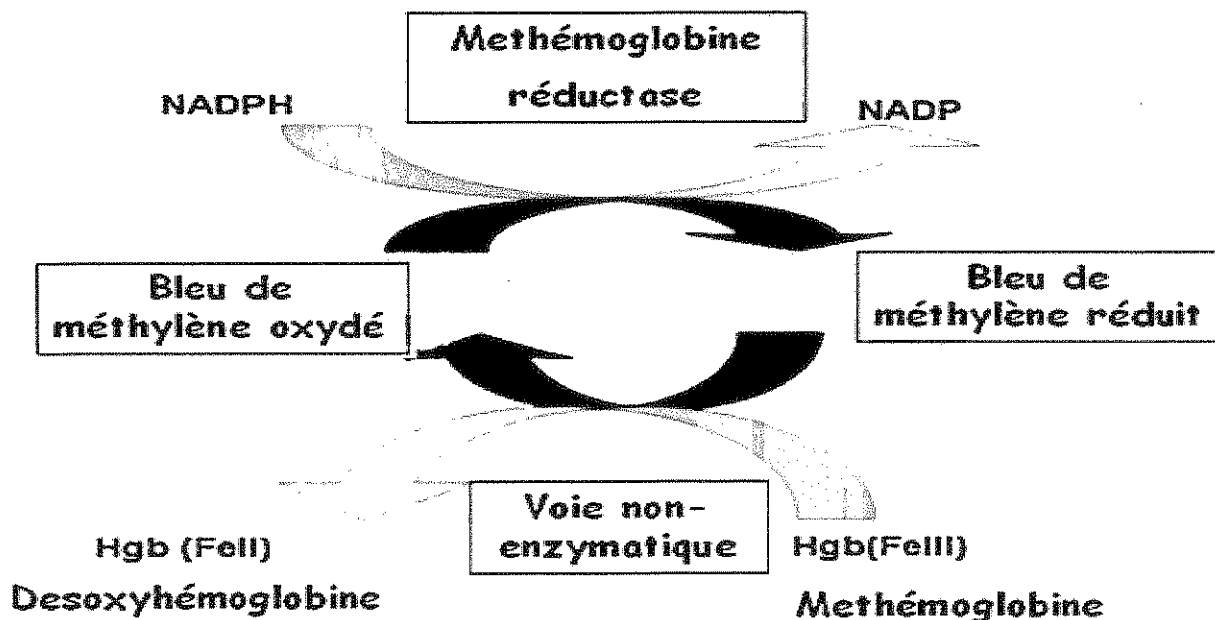
Les agents susceptibles de provoquer un accident hémolytique ont en commun la propriété d'être des substances ayant des propriétés oxydo-réductrices. Chez les sujets porteurs d'un déficit en G6PD, le turnover de la méthémoglobine est accéléré et, lors d'un stress oxydant, d'autres dérivés oxydés de l'hémoglobine, comme les hémichromes, se forment. Ces derniers précipitent en corps de Heinz et se fixent à la membrane érythrocytaire.

Le turnover de la méthémoglobine et les corps de Heinz sont eux-mêmes à l'origine de radicaux libres oxygénés, d'autant plus toxiques chez le déficitaire en G6PD que les mécanismes de réductions sont défectueux. Les globules rouges fragilisés par ces inclusions et rendus peu déformables sont éliminés par les macrophages lors de leur passage dans le filtre splénique. Chez ces patients, en cas de stress oxydant, ce mécanisme peut être débordé et des corps de Heinz de volume très important, occupant parfois la quasi-totalité du volume cellulaire, peuvent se développer et conduire à une hémolyse intravasculaire, expliquant des accidents hémolytiques parfois gravissimes avec complications rénales (anurie par atteinte tubulo-interstitielle) [1].

## 2-2 Médicament

De nombreux xénobiotiques ont été incriminés comme responsables d'hémolyse chez le sujet déficient en G6PD une prudence s'impose néanmoins en cas de prescription de tels médicaments. La réponse pour un médicament donné varie en fait d'un individu à l'autre et selon le type de déficit. Beaucoup de médicaments pourraient être responsables d'une hémolyse chez le variant méditerranéen alors qu'ils ne le sont pas chez l'africain A—. Cette variabilité n'est pas toujours expliquée : elle pourrait faire appel à des facteurs cinétiques (variation du métabolisme, du transport ou de l'élimination du xénobiotiques) ou dynamiques. *Tableau III [62. 63. 64. 65]*

Les anti-paludéens ont été les premiers décrits comme responsables d'accidents hémolytiques. La chloroquine, composé amphipatique légèrement basique, pénètre dans les vacuoles riches en catabolites de l'hémoglobine, produites par le parasite dans les érythrocytes impaludés. En diminuant le taux de GSH disponible, ce médicament rend plus difficile leur détoxication et accroît l'effet toxique des radicaux oxygénés libérés. La primaquine, autre antipaludéen, agit par un de ses métabolites hépatiques qui consomme du GSH par le biais d'un stress oxydant sur l'érythrocyte. Les produits méthémoglobinisants (sulfones et *poppers*) ainsi que le bleu de méthylène, utilisé comme traitement sont à risque de provoquer une hémolyse et de majorer la méthémoglobinémie chez un sujet déficient en G6PD (*Figure 27*) [66]. Ainsi, en cas d'échec du traitement d'une méthémoglobinémie par bleu de méthylène, il est licite de suspecter un déficit en G6PD : le déficit en NADPH érythrocytaire provoque en effet, une action méthémoglobinisante paradoxale du bleu de méthylène [66].



**Figure 27.** Mécanisme de réduction de la méthémoglobine par le bleu de méthylène administré au cours des intoxications par les produits méthémoglobinisants [19].

Sulfamides et chloramphénicol et les quinolones [67. 27] font également baisser le taux de GSH d'une façon dose dépendante. Des accidents ont été décrits aussi bien avec des sulfamides bactéricides qu'hypoglycémiant [68. 69.70].

Certains médicaments comme des anesthésiques ou des antibiotiques agiraient en inhibant l'activité de la G6PD [71]. Les accidents les plus graves observés au cours de ces dernières années sont survenus lors de chimiothérapie d'induction comportant des générateurs de radicaux libres. Les médicaments qui sont de puissants oxydants sont dangereux à toutes doses, alors que d'autres ne le sont qu'au-dessus des doses thérapeutiques habituelles [68.69]. Les grandes différences de susceptibilité individuelle sont à rattacher à de multiples facteurs, comme les différences génétiques dans le métabolisme des médicaments. Un déficitaire en G6PD, acétylateur lent, est sans doute plus sensible à l'effet hémolytique d'un sulfamide que ne l'est un acétylateur rapide [72]. L'effet

d'agents oxydants environnementaux vient sans doute se surajouter et conduit à une réponse très variable d'un cas à l'autre [73.74].

Tableau III : produit susceptibles d'occasionner un accident hémolytique chez un sujet déficient en G6PD.

Antimalariques
<ul style="list-style-type: none"> <li>° Chloroquine</li> <li>Hydroxychloroquine</li> <li>° Mépacrine (quinacrine, atébrine)</li> <li>° Pamaquine (præquine plasmoquine)</li> <li>° Pentaquine</li> <li>° Primaquine</li> <li>Quinine</li> <li>Quinocide</li> </ul>
Sulfamides et apparentés
<ul style="list-style-type: none"> <li>° Sulfacétamide</li> <li>° Sulfacytine (sulfamétomidine)</li> <li>° Sulfadiazine</li> <li>° Sulfadimidine (sulfaméthazine, sulfaméthylpyrimidine)</li> <li>° Sulfadoxine</li> <li>° Sulfafurazole</li> <li>° Sulfaguanidine (sulfanilylguanidine, sulgin, sulphaguanidine)</li> <li>° Sulfamérazine (sulfaméthylidiazine)</li> <li>° Sulfaméthizol</li> <li>° Sulfaméthoxazole (cotrimoxazole)</li> <li>° Sulfaméthoxypyrimidine</li> <li>° Sulfaméthoxypyrodazine</li> <li>° Sulfamétrole</li> <li>° Sulfanilamide, N<sub>2</sub>-acetylsulfanilamide</li> <li>° Sulfasalazine (salazopyrine, sulfapyridine, salazosulfapyridine, salicyl-azo-sulfapyridine)</li> <li>° Sulfisoxazole</li> <li>° Sulfonamides (sulfamides hypoglycémisants ou sulfonilurée): glibenclamide, glibencyclamide, glibornuride, gliburide, glibuzole, gliclazide, gliduidone, glipizide, glycyclamide, glimépride, glimidine, glucosulfone... ainsi que carbutamide, chlorpropamide, maninil, tolbutamide, tolzamide...</li> <li>° Sulfones: dapsons (sulfone-mère, DDS), acédapsone (DADDS), glucosulfone, sulfoxone, thiazolsulfone</li> </ul>
Autres agents antibactériens
<ul style="list-style-type: none"> <li>Acide paramino-salicylique (PAS)</li> <li>° Acétylphénylhydrazine</li> <li>° Chloramphénicol, thiamphénicol</li> <li>Chloromycétine</li> <li>° Furazolidone (furoxane, nifurazolidone, furazolodine)</li> <li>Néoarsphénamine</li> <li>° Nitrofuranes: nitrofurantoïne, nifurtoïnol, furaltadone, furméthonol</li> <li>° Nitrofurazone</li> <li>° Quinolones de 1<sup>re</sup> génération: acide nalidixique, acide oxolinique, acide pipémidique, fluméquine</li> <li>° Quinolones fluorées: énoxacine, péflacine, ciprofloxacine, ofloxacine, norfloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, méfloxacine, sparfloxacine</li> <li>° Quinolones autres: rosoxacine (rosaxine)</li> </ul>

---

## Analgésiques et anti-inflammatoires

---

Acide acétylsalicylique

<sup>a</sup>Acétanilide (phénylacétamide, antifebrin, N-acétylanilid  
acétylaminobenzène)

Amidopyrine (aminopyrine, amidazofen, amidozone,  
amidopyrazoline, aminophénazone, pyramidon)

Glafénine

<sup>a</sup>Phénacétine (acétylphénétidine, acétophénétidine,  
paracétophénétidine, paraéthoxyacétanilide)

Phénazopyridine

Phénazone (phénazone salicylate, phénazone  
thymonucléate, antipyrine, analgésine)

## Anti-arythmiques

---

Procainamide

Quinidine

## Autres médicaments

---

Antazoline (phénazoline)

<sup>a</sup>Anthracyclines : doxorubicine

<sup>a</sup>Dimercaprol (dimercaptol, *british anti-lewisite* [BAL])

<sup>a</sup>Bleu de méthylène (méthylthionium)

Monoxyde d'azote

Néosolvarsan

<sup>a</sup>Niridazole (thiazole, imidazolidinone)

<sup>a</sup>Probénécide

<sup>a</sup>Urate-oxydase (uricase)

<sup>a</sup>Vitamine K hydrosoluble (phtoménadione, ménadiol  
sodium sulfate, ménadione, bisulfite sodium de  
ménadione, vikasol)

Vitamine C (acide ascorbique)

## Aliments

---

Fèves (surtout *Vicia faba* et à un moindre degré  
*Vicia sativa*)

Fèves de Saint Ignace (*Ignatia amara*)

Boissons toniques contenant de la quinine

Produits alimentaires contenant de la vitamine C

## Toxiques chimiques

---

Bisulfate de ménadione sodique

<sup>a</sup>Bleu de toluidine

<sup>a</sup>Naphtalène, bêta-naphtol

Nitrates

<sup>a</sup>Phénylhydrazine

Phosphure d'aluminium

Thiazolesulfone

Trinitrotoluène

## Précautions d'emploi

---

---

Dérivés nitrés : trinitrotoluène, isosorbide nitrate  
Diphénylhydramine  
Isoniazide  
Lamotrigine  
Menthol  
Mésalazine (5-ASA, 5-aminosalicylique acide, fisalamine)  
Mirtazapine  
Paracétamol  
Phénylbutazone (mofébutazone)  
Phénytoïne (diphénin, diphénylhydantoïne sodique)  
Proguanil  
Pyriméthamine  
Stibophène (dérivé antimoine)  
Streptomycine  
Tamsulosine®  
Trihéxyphenidyle  
Triméthoprim  
Tripélennamine

---

Liste non exhaustive ; les synonymes et dénominations équivalentes figurent entre parenthèses.

<sup>a</sup> Risque élevé, pouvant toucher tous les types de déficit.

## 2-3 Les fèves

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 [75]. En réalité, ce n'est qu'à la fin du XIXe 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 [76]. Puis, à partir du début du XXe siècle, des cas de plus en plus fréquents sont rapportés dans la littérature [77]. 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. Le déficit en G6PD se superpose non seulement à la zone d'infestation par *P. falciparum* mais plus curieusement à des régions où, outre la culture de la fève, d'autres facteurs oxydants sont d'usage courant, comme les teintures cutanées par le henné [72.78] ou certains adjuvants alimentaires (colorants, quinquina) [79]. Pour certains auteurs, il s'agirait là d'une situation témoignant d'une co-évolution entre peuples, plantes et parasites.

## **II- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU DEFICIT EN G6PD**

### **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.

### **2- Les examens d'orientation**

#### **2-1 L'hémogramme**

Il s'agit évidemment d'une anémie sévère normochrome normocytaire avec une forte réticulocytose pouvant dépasser 40% des hématies circulantes, avec un déglobulisation sévère avec un chiffre de GR qui peut s'abaisser au dessous de 1000 000/mm<sup>3</sup> [74].

#### **2-2. Dosage de bilirubine**

L'anémie hémolytique par déficit en G6PD s'accompagne d'une augmentation de la bilirubinémie pouvant atteindre dans certains cas 700umol /l [80].

### **2-3. Recherche des corps de Heinz [45]**

La mise en évidence de corps de Heinz (*Figure. 12*) 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.

### **3- Les examens de certitude**

Plusieurs méthodes utilisées pour affirmer le diagnostic du déficit en G6PD sont décrites dans la littérature [45.81.82]

#### **3-1 Tests de réduction de la méthémoglobine [83]**

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.

#### **3-2 Tests de réduction des colorants [84]**

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'hémolysât 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.

### **3-3 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.

### **3-4 Le fluorescent spot test ou spot test de Beutler [85]**

Le spot test de Beutler est la méthode biochimique la plus simple pour détecter un déficit en G6PD à distance d'un épisode hémolytique. C'est le test le plus souvent utilisé pour le dépistage néonatal. Chez le nourrisson, il s'effectue après microponction au talon, ou, à la naissance, sur un prélèvement de sang de cordon. Il consiste à incuber un hémolysat en présence de glucose-6-phosphate et de NADP<sup>+</sup> puis à en déposer une goutte sur un papier-filtre et à l'examiner à la lumière ultraviolette : la production de NADPH est attestée par l'apparition d'une tache fluorescente, absente chez les déficitaires hémizygotés ou homozygotés. Comme pour tout dosage enzymatique, l'examen doit être effectué sur un prélèvement frais conservé au froid.

### **3-5 Dosage enzymatique de la G6PD [27]**

Il consiste à mesurer par spectrophotométrie l'augmentation de l'absorption en ultraviolet à 340 nm induite par l'apparition du NADPH formé lors de l'incubation de l'hémolysat en présence de G6P et de NADP<sup>+</sup>. La vitesse de réduction du NADP<sup>+</sup> en NADPH s'exprime en unités internationales par g/Hb

et se situe pour un prélèvement normal aux environs de 8 UI. Il est toujours important de pouvoir rapporter la valeur trouvée à celle d'une autre enzyme de la glycolyse, afin d'éviter de considérer comme normale une valeur accrue par un phénomène régénératif ou au contraire comme un déficit une valeur basse résultant d'un échantillon mal conservé

### **3-6 L'électrophorèse de l'hémoglobine [73]**

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.

### **3-7 Test de biologie moléculaire par l'étude de l'ADN [86.87]**

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.

## **4- Diagnostic différentiel du déficit en G6PD**

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.

#### **4-1 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.

##### **a- Cas de déficit en Pyruvate Kinase**

C'est la 2ème 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 [88].

La pyruvate kinase (EC 2.7.1.40) catalyse la conversion du phosphoénol pyruvate (PEP) en pyruvate, au cours d'une réaction qui est irréversible dans les conditions physiologiques et produit une molécule d'ATP. Quatre isozymes existent chez l'homme. Les types L (foie, cortex rénal et intestin grêle) et R (lignée érythrocytaire) sont codés par un même gène (PK-LR) localisé [89] sur le chromosome 1 en q21 mais leur expression est sous le contrôle de promoteurs spécifiques. Ces isoformes diffèrent donc dans leur région N-terminale. Les types M1, présent dans les muscles squelettiques, et M2, présent dans les tissus foetaux, sont codés par le gène PK-M localisé sur le chromosome 15 ; ces deux formes se distinguent par des différences d'épissage.

L'enzyme érythrocytaire (PK-R) est un homotétramère, de masse moléculaire égale à 225,4 kDa, formé par des sous-unités de 574 résidus dont la structure tridimensionnelle révèle quatre domaines nommés A, B, C et N-terminal [90]. Le site catalytique, où se fixe le PEP, se localise entre les domaines A et B et le site régulateur, où se lie le fructose diphosphate (F1-6dP), dans le domaine C. Le contact entre sous-unités implique essentiellement des interfaces A/A' et C/C' (*Figure 29*) [87].

La pyruvate kinase est un exemple d'enzyme allostérique. Sa cinétique de fixation du PEP est sigmoïde, activée par le F1-6dP et inhibée par l'ATP. L'enzyme existe sous deux configurations, l'une appelée R à forte activité et l'autre dite T à plus faible activité. Le site de fixation du F1-6dP établi chez la levure a été extrapolé aux espèces supérieures [87].

## **b- Conséquences du déficit en pyruvate kinase**

Les déficits en pyruvate kinase dus à des mutations de la PK-R sont la cause la plus fréquente d'anémie hémolytique non sphérocytaire. La prévalence des formes hétérozygotes est difficile à établir ; elle se situerait en moyenne entre 1 et 2 % avec des variations extrêmes de 0,1 à 6 % selon les populations [88]. On connaît actuellement plus de 158 mutations différentes, qui ont été impliquées dans des syndromes hémolytiques [89]. Elles se localisent le plus souvent au niveau du site actif, à proximité des interfaces A et C et dans le domaine C.

Le plus souvent, il s'agit de mutations privées. Il existe un petit nombre de mutations récurrentes, en particulier Arg486Trp, Glu241Stop et Arg510Gln [90]. La mutation Arg 479His a été trouvée chez de nombreux membres de la communauté Amish de Pennsylvanie [91].

À l'état hétérozygote, l'activité enzymatique est moitié de la normale et le déficit est parfaitement bien toléré. Seuls sont donc malades les sujets homozygotes ou hétérozygotes composites.

Les manifestations hématologiques varient d'un cas à l'autre. Une des conséquences de ce déficit est de bloquer la fin de la voie métabolique, et donc de diminuer la synthèse d'ATP et d'accumuler les métabolites produits en amont. C'est le cas notamment pour le 2,3-DPG dont la présence en excès diminue l'affinité pour l'oxygène, ce qui est à la fois responsable d'une anémie mieux supportée et d'un défaut de stimulation de l'érythropoïèse. Chez des sujets porteurs hétérozygotes d'une HbS, la présence d'un taux élevé de 2,3-DPG a pour conséquence de faciliter la falciformation et conduira à un

syndrome drépanocytaire majeur. Le diagnostic est souvent porté peu après la naissance devant un ictère néonatal.

Alors que la splénectomie améliore les formes les plus sévères, elle ne trouve pas d'indication dans les formes moins graves.

#### **4-2 Déficiences enzymatiques intéressant le système d'oxydoréduction du glutathion [92]**

##### **4-2-1 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.

##### **4-2-2 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.

#### **4-2-3 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 3ème 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 sphérocytaire 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.

#### **4-3 Métabolisme nucléotidique érythrocytaire : déficit en pyrimidine 5' nucléotidase**

La pyrimidine 5' nucléotidase de type I, également appelée uridine 5' monophosphate hydrolase (UMPH-1), fait partie d'une large famille d'enzymes (EC 3.1.3.5) catalysant la déphosphorylation des pyrimidine 5' monophosphates (UMP et CMP) en leurs nucléosides correspondants. Son déficit en est, par ordre de fréquence, la troisième cause d'enzymopathie à l'origine d'anémie

hémolytique non sphérocytaire, après le déficit en G6PD et le déficit en PK. Ce déficit se transmet selon le mode autosomique récessif. La présence de ponctuations basophiles et une accumulation de pyrimidine nucléotides dans les hématies en sont des signes caractéristiques.

Cliniquement, il s'agit d'une anémie hémolytique chronique avec splénomégalie et épisodes ictériques [93].

Deux isozymes de pyrimidine 5' nucléotidase, type I (UMPH1) et type II (UMPH2), existent dans l'érythrocyte. Ces deux protéines, respectivement de 286 et 297, sont sous le contrôle d'un même gène localisé en 7p15-p14, mais résultent d'un épissage différent de l'exon 2. Cette enzyme joue un rôle important dans la maturation de l'érythrocyte en permettant la dégradation de l'acide ribonucléique (ARN) ribosomique.

Les premières observations de déficit en pyrimidine 5' nucléotidase remontent à 1974 [94]. Depuis, 14 mutations différentes ont été trouvées à son origine : les protéines qui en résultent ont une activité diminuée ou sont thermolabiles et une corrélation entre génotype et phénotype a été proposée [95].

Cette enzyme étant particulièrement sensible aux métaux lourds, et en particulier au plomb, il est vraisemblable que les désordres hématologiques liés au saturnisme sont, au moins en partie, liés à son inactivation [97].

### III- ATTITUDES THERAPEUTIQUE

#### 1- Généralité

L'accident hémolytique lié au déficit en G6PD guérit habituellement de façon spontanée. Un traitement par vitamine E ou acide folique a été proposé [98 .99]. Une transfusion est rarement nécessaire, sauf dans les cas graves comme le favisme. Dans les formes les plus sévères du type *méditerranéen*, l'exsanguino-transfusion peut représenter le recours ultime. En cas d'hémolyse chronique, aucun traitement n'est utile, y compris la splénectomie.

L'ictère néonatal modéré est traité par photothérapie ; une exsanguino-transfusion peut être néanmoins nécessaire, en évitant le sang de donneurs déficitaires en zone endémique [99]. L'administration prophylactique de phénobarbital ne réduit pas la nécessité de recourir à une photothérapie ou une exsanguino-transfusion [100].

Par ailleurs, en cas d'allaitement, il faut savoir qu'une hémolyse peut survenir chez l'enfant même pour des doses reçues de moins de 10 % de la dose thérapeutique, ce qui est la règle habituellement retenue pour considérer que le médicament pris par la mère est sans conséquences significatives chez l'enfant [101].

L'interdiction des médicaments oxydants (*Tableau III*) ainsi que des fèves chez les individus déficitaires permet d'éviter les crises hémolytiques aiguës. Une liste de médicaments à éviter doit donc être remise à tout patient déficitaire.

La prévention des accidents peut ainsi être effectuée par un diagnostic généralisé du risque. Une bonne information permet aux patients de mener une vie normale, exempte de tout accident hémolytique. La question est toutefois de

savoir si le principe de précaution doit exclure les porteurs d'un déficit en G6PD du bénéfice thérapeutique que pourraient leur apporter certaines molécules, sous prétexte d'un accident exceptionnel rapporté dans la littérature [102].

Dans les régions ou auprès des populations ayant une forte prévalence du déficit, le dépistage pourrait être utile avant même l'administration de certains traitements. Ainsi, dans les zones impaludées avec prévalence de déficits modérés en G6PD, le recours à la primaquine (0,8 mg/kg une fois par semaine pendant six semaines) est possible, contrairement aux zones à forte prévalence de déficits sévères [103].

L'existence d'un risque accru de complications en cas de chirurgie cardiaque doit aussi être rappelé au patient : une étude récente a ainsi montré une augmentation de la durée de ventilation mécanique, du risque d'hémolyse et de transfusion chez les patients porteurs d'un déficit en G6PD, en comparaison à des sujets témoins [104]. De même, chez les patients déficients de type A—, il existe un risque supplémentaire de complications septiques ou d'anémie après traumatisme important [105]. Cette susceptibilité accrue aux infections a été attribuée dans des études in vitro ou des modèles animaux in vivo à un déficit de production par les polynucléaires de monoxyde d'azote et de peroxyde d'hydrogène [106], aux stress oxydant érythrocytaire [107] ainsi qu'aux anomalies de la réponse cytokinique vis-à-vis des lipopolysaccharides bactériens [108].

## **2- Grands principes thérapeutiques [21].**

### **2-1 -Transfusion**

Indispensable en situation menaçante néonatale (ictère grave) ou anémie sévère à éviter si la réticulocytose indique une bonne réponse érythropoïétique et si la tolérance clinique de l'anémie est correcte.

### **2-2-Splénectomie**

- ✓ À éviter autant que possible ;
- ✓ Indication : hypersplénisme entraînant des besoins transfusionnels importants ;
- ✓ Effets néfastes circulatoires de mécanique de proximité, crises algiques invalidantes.

### **2-3- Supplémentation**

- ✓ Intermittente en acide folique ;
- ✓ Facultative en tocophérol.

### **2-4 -Vaccinations**

- ✓ Antipneumococcique en cas de splénectomie ;
- ✓ Antihépatite B.

### **2-5 -Traitement des surcharges en fer**

### **2-6 -Traitement chirurgical**

- ✓ Coelioscopie en cas de lithiases vésiculaires

## **3- Surveillance**

### **3-1 La rate et voies biliaires (clinique et échographique)**

- ✓ 1 fois par an chez l'enfant.
- ✓ Tous les 3 ans chez l'adulte

### **3-2 Surcharge en fer**

- ✓ Tous les 15 ans chez l'adulte

### **3-3 Avertir du risque d'accident érythroblastopénique**

- ✓ Intérêt du décompte des réticulocytes

### **3-4 À fournir au patient**

- ✓ Résumé d'observation et consignes
- ✓ Conseil génétique à proposer

## IV- RECOMMANDATION

### 1-Médicament [4]

En février 2008, l'AFSSAPS a édité des recommandations intitulées « Médicaments et déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase » Elle y classe les médicaments dangereux ou présumés tels chez les patients déficitaires en G6PD, en cinq catégories :

- ✓ *Contre-indiquée ;*
- ✓ *Déconseillée (sauf situation particulière) en raison de cas observés d'hémolyse aiguë ;*
- ✓ *Déconseillée (sauf situation particulière) en raison de l'appartenance à une classe pharmacologique à risque, ou d'un risque potentiel d'hémolyse ;*
- ✓ *Déconseillée à posologie élevée, c'est-à-dire supérieure à la dose usuelle journalière ;*
- ✓ *Utilisation possible après analyse des données disponibles (littérature et pharmacovigilance).*

Cette dernière catégorie concerne les substances actives (signalées par \*) pour lesquelles différentes listes disponibles sur internet (Centres Régionaux de Pharmacovigilance, Association Vigifavisme) mentionnaient une précaution d'emploi ou une contre-indication. Celles-ci avaient été attribuées sur la base d'une analyse d'articles issus de la littérature ; cependant, dans de nombreux cas, les articles étaient anciens ou contradictoires. L'évaluation menée par l'Afssaps a ainsi permis de montrer qu'il n'existait pas de risque identifié d'hémolyse avec ces substances chez les sujets déficitaires en G6PD.

### **a-Contre-indiquée**

- ✓ Acide nalidixique ;
- ✓ Dapsone ;
- ✓ Nitrofurantoïne ;
- ✓ Noramidopyrine / Métamizole sodique ;
- ✓ Rasburicase ;
- ✓ Sulfadiazine (voie orale) ;
- ✓ Sulfafurazol ;
- ✓ Sulfaguanidine ;
- ✓ Sulfaméthoxazole (voies orale et injectable) ;
- ✓ Sulfasalazine ;
- ✓ Triméthoprime (voies orale et injectable).

### **b-Déconseillée (sauf situation particulière) en raison de cas observés d'hémolyse aiguë**

- ✓ Chloroquine ;
- ✓ Ciprofloxacine (voies orale et injectable) ;
- ✓ Dimercaprol ;
- ✓ Glibenclamide ;
- ✓ Lévofloxacine (voies orale et injectable) ;
- ✓ Norfloxacine (voie orale) ;
- ✓ Phytoménadione (vitamine K1) ;
- ✓ Spiramycine (voies orale et injectable) ;
- ✓ Sulfadiazine (voie locale).

**c- Déconseillée (sauf situation particulière) en raison de l'appartenance à une classe pharmacologique à risque, ou d'un risque potentiel d'hémolyse**

- ✓ Acide pipémidique
- ✓ Carbutamide
- ✓ Enoxacine
- ✓ Fluméquine
- ✓ Glibornuride
- ✓ Gliclazide
- ✓ Glimépiride
- ✓ Glipizide
- ✓ Hydroxychloroquine
- ✓ Loméfloxacine
- ✓ Moxifloxacine
- ✓ Ofloxacine (voies orale et injectable)
- ✓ Péfloxacine (voies orale et injectable)
- ✓ Phénazone (voie locale)
- ✓ Prilocaine
- ✓ Quinine
- ✓ Sulfacétamide
- ✓ Sulfadoxine
- ✓ Sulfaméthizol

**d- Déconseillée à posologie élevée**

- ✓ Acide acétylsalicylique
- ✓ Acide ascorbique

- ✓ Bénorilate
- ✓ Carbasalate calcique
- ✓ Paracétamol

**e- Utilisation possible après analyse des données disponibles (littérature et pharmacovigilance)\***

- ✓ Bleu de méthylène (voies buccale et ophtalmique)\*
- ✓ Bupivacaïne\*
- ✓ Chloramphénicol\* (voie ophtalmique)
- ✓ Ciprofloxacine (voies ophtalmique et auriculaire)\*
- ✓ Colchicine\*
- ✓ Diéthylamine\*
- ✓ Dihydroquinidine\*
- ✓ Dimenhydrinate\*
- ✓ Doxorubicine\*
- ✓ Fève de Saint -Ignace\*
- ✓ Isoniazide (voies orale et injectable)\*
- ✓ Lévodopa\*
- ✓ Méfloquine\*
- ✓ Monoxyde d'azote\*
- ✓ Morpholine\*
- ✓ Nitroprussiate\*
- ✓ Norfloxacine (voie ophtalmique)\*
- ✓ Ofloxacine (voies ophtalmique et auriculaire)\*
- ✓ Para-aminosalicylate de sodium (PAS)\*

- ✓ Phénazone (voie auriculaire)\*
- ✓ Phénylbutazone\*
- ✓ Phénytoïne\*
- ✓ Probénécide\*
- ✓ Proguanil\*
- ✓ Propylène glycol\*
- ✓ Pyriméthamine\*
- ✓ Quinidine\*
- ✓ Streptomycine\*
- ✓ Succimer\*
- ✓ Thiamphénicol\*
- ✓ Trihexyphénidyle
- ✓ Trinitrine

\*Substances actives pour lesquelles différentes listes disponibles sur internet (Centres Régionaux de Pharmacovigilance, Association Vigifavisme) mentionnaient une précaution d'emploi ou une contre-indication. L'évaluation de ces substances a montré qu'il n'existait pas de risque identifié d'hémolyse chez les sujets déficitaires en G6PD.

## 2- Les aliments impliquent dans les accidents hémolytiques [18].

### 2-1 Fèves

En raison de l'existence de variations interindividuelles dans l'intensité du déficit, toutes les personnes atteintes de favisme présentent par définition un déficit en G-6- PD, mais toutes les personnes déficitaires ne sont pas sensibles aux fèves. Le mécanisme de ces accidents en rapport avec la consommation de fève n'est pas parfaitement connu.

#### **a-Les différentes espèces de légumineuses à graines qui ont été signalées dans la littérature appartiennent au genre *Vicia***

L'espèce *Vicia faba* L. est une légumineuse de la famille des *fabaceae* et du genre *Vicia*. La forme ancestrale de *Vicia faba* est inconnue. Le centre d'origine de l'espèce serait le croissant fertile. Une migration aurait eu lieu autour du Bassin méditerranéen et aurait été à l'origine de la culture des types « féveroles à petite graine » au Nord de l'Europe et des types « fèves à grosses graines » dans le pourtour de la Méditerranée. Simultanément, une migration sous forme de types fèves aurait eu lieu en direction de l'Asie. Il a fallu attendre le 16ème siècle pour que la fève soit introduite en Amérique Centrale et en Amérique du Sud.

Cultivée depuis le néolithique, l'espèce englobe trois variétés botaniques (sous espèces) :

- *V. faba var. minor* et *V. faba var. equina*. Ces variétés botaniques possèdent respectivement des graines de petite taille (environ 400-600 g pour 1000 graines) et de taille moyenne (600-800 g pour 1000 graines). Elles sont surtout cultivées pour l'alimentation animale notamment en Europe Occidentale et en Europe du

Nord. La graine sèche est principalement utilisée comme complément protéique en alimentation animale. Elle est aussi utilisée en alimentation humaine, commercialisée sous forme de graine sèche ou de farine. Cette féverole peut aussi être utilisée comme fourrage (consommation en vert, ensilage ou déshydratation) ou comme engrais vert.

- *V. faba var. major*. Cette variété botanique se distingue par la taille importante de ses graines (souvent supérieure à 1000 g pour 1000 graines). Elles sont destinées à l'alimentation humaine et sont appelées "fèves". Chez ces fèves potagères, la graine peut être consommée à l'état jeune (cru ou cuit) ou sec (légume sec). Sa zone de culture majeure comprend le bassin méditerranéen, l'Amérique du Sud et la Chine. Un marché important en France est celui de l'exportation vers l'Égypte de graines sèches, surtout de féveroles pour l'alimentation humaine. De nombreuses variétés de *Vicia faba* sont commercialisées en Europe. Il existe au catalogue variétal français (Comité Technique Permanent de la Sélection) une liste des variétés potagères de fèves et une liste de variétés protéagineuses de féveroles.

D'autres espèces du genre *Vicia* sont utilisées en agriculture et sont surtout destinées à l'alimentation animale. On ne peut cependant exclure l'existence de quelques consommations directes par l'homme, qu'elles soient marginales ou accidentelles.

-*Vicia sativa* L. (la vesce) est surtout cultivée comme fourrage et engrais vert ; elle présente une très grande variabilité chromosomique (on y distingue 6 sous-espèces principales et des hybrides). Il existe par ailleurs d'autres vesces, qui sont moins cultivées: *Vicia villosa* Roth. (avec 5 sous-espèces), *V. articulata* Hornem, *V. Ervilia* (L.) Willd., *V. pannonica* Crantz (2 sous-espèces), *V.*

*narbonensis* L. (ou *Vesce* de Narbonne, avec deux variétés : *serratifolia* et *heterophylla*).

**b-Les molécules à risque contenues dans les fèves chez les personnes présentant un déficit en G-6-PD (Figure 30)**

En l'état des connaissances, seules *deux molécules* de type pyrimidinique sont reconnues comme molécules à risque chez les personnes déficitaires en G6PD :

-La **divicine** (ou 2,6-diamino-5-hydroxy-4(1H)-pyrimidinone). La divicine est l'aglycone d'une forme glycosylée que certains végétaux élaborent : la **vicine** ou 5-O-D-glucopyranoside, parfois appelée vicioside, isolée de *Vicia faba*, de *Vicia sativa* et de *Vicia narbonensis* L.

-L'**isouramil** (ou 6-amino-5-hydroxy-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione. 6-amino-2,4,5-pyrimidinetriol ou acide 6-aminobarbiturique).

Un seul dérivé, glycosylé, en a été décrit : la **convicine** (5-O-D-Glucopyranoside), isolée des graines de *Vicia faba*, *Vicia sativa* et *Vicia narbonensis*. La biogenèse de ces structures, à partir de l'acide orotique, rappelle celle, très commune, des nucléotides de la pyrimidine. Ces composés pyrimidiques sont les responsables identifiés des troubles du favisme, bien décrits depuis l'Antiquité et rapportés à une intoxication par des fèves.

Les véritables molécules actives sont les aglycones, plus lipophiles que les formes glycosylées, et susceptibles, après avoir été absorbées (et probablement du fait d'une disponibilité favorable à leur pénétration ainsi que d'une durée de vie suffisante dans les hématies), de donner les dérivés oxydés en 5 car, après hydrolyse, une fonction hydroxyle a été libérée. Ces aglycones (réduites) et leurs

homologues oxydés s'insèrent dans une cascade de composés essentiels oscillants eux aussi entre deux formes (oxydée et réduite) et intervenant dans plusieurs réactions d'oxydoréduction. La divicine ajoutée *in vitro* à des érythrocytes provenant de sujets déficitaires en G6PD provoque une baisse des concentrations de glutathion réduit. Le stress oxydant dans les érythrocytes conduirait à l'oxydation de l'hémoglobine avec libération de fer réactif susceptible, à travers la réaction de Fenton, de modifier la composition des membranes cellulaires. Les études chez l'animal ont permis de mieux cerner les mécanismes à la base des effets de la divicine et de l'isouramil sur les érythrocytes : abaissement du contenu en glutathion réduit avec hémolyse et peroxydation lipidique ; stress oxydant supplémentaire attribué à l'hémoglobine et/ou à des produits dérivant de l'hémoglobine et libération de fer chélatable par la des ferrioxamine.

Les pyrimidines sont des métabolites secondaires qui, en l'état actuel des connaissances, n'ont été trouvées que dans un nombre restreint de graines : chez les espèces *Vicia faba* L. *Vicia sativa* L. et *Vicia narbonensis*

Au total, en l'état actuel des connaissances, *Vicia faba* L., graine principalement utilisée en alimentation humaine, a été rapportée comme dangereuse en cas de déficit en G6PD chez l'homme.

**c-Les formes de consommation ne présentent cependant pas toutes le même degré de risque**

**• Les graines fraîches ou congelées**

Les graines de fèves fraîches sont les produits consommés de la plante qui présentent les teneurs les plus élevées en vicine et convicine . Ces constituants sont réputés comme déterminants dans le déclenchement de la crise hémolytique (la teneur en vicine + convicine est souvent supérieure à 2% de la matière sèche dans les graines fraîches). Les graines fraîches contiennent aussi des beta-glucosidases et de l'ascorbate qui participent à l'intensité de la crise. En fonction de la variété de fèves, des conditions de culture, du stade de récolte de la graine, de fortes variations sont rapportées dans les teneurs en ces différents constituants.

Dans l'état actuel des connaissances, la consommation de graines fraîches crues chez les sujets présentant un déficit en G6PD et en particulier les enfants atteints de ce déficit, représente la situation de risque maximal.

Dans les collections de ressources génétiques naturelles de *Vicia faba*, un gène a été découvert (gène vc-) qui réduit d'un facteur compris entre 10 et 20 les teneurs en vicine et convicine des graines fraîches ou sèches . Ce gène n'est pas encore introduit dans les variétés de fèves potagères destinées à l'alimentation humaine.

**• Utilisation des fèves ou farines de fèves sèches en tant qu'ingrédients alimentaires**

La base de recettes de la nomenclature INCA (Enquête individuelle de consommation alimentaire) mise en place par l' Afssa pour servir de support aux

études d'exposition contient environ 10 500 recettes créées à partir des informations figurant sur les emballages des produits alimentaires. A partir de 887 aliments recensés dans cette base de recettes, il apparaît que seul le « pain de mie » présente dans sa composition l'ingrédient « fève ». Les fèves sont également utilisées dans la composition d'un certain nombre de produits complexes tels que les soupes ou les purées de légumes en poudre par exemple. Les teneurs en vicine et convicine des graines récoltées en sec (ou graines sèches récoltées au stade mature) sont d'environ 50 % inférieures à celles des graines fraîches (récoltées au stade immature). Les variétés classiques ont une teneur en vicine + convicine qui varie de 0,5 % à 1,5 % de la matière sèche de la graine à maturité. Les variétés inscrites possédant le gène *vc-* ont des teneurs variant de 0,01 % à 0,1 %. Les graines sèches ont aussi une teneur réduite en ascorbate et en beta-glucosidases par rapport aux graines fraîches.

Dans l'état actuel des connaissances, les graines de fèves sèches et les farines de fèves sèches, utilisées en particulier en tant qu'ingrédients alimentaires, présentent un risque inférieur aux graines de fèves fraîches.

#### • Effets des modes de conservation et de préparation des fèves

Hormis les observations évoquées ci dessus concernant les fèves ou les farines de fèves sèches, il existe peu de données disponibles permettant d'apprécier les effets de la température sur les fèves ni les conséquences d'un stockage de longue durée avant consommation. L'activité beta-glucosidase et l'ascorbate sont réputés cependant sensibles à la cuisson alors que la vicine et la convicine sont souvent considérées comme assez résistantes à la cuisson ainsi qu'à des traitements de germination.

### • Effets des pollens de fèves

Les « pollens de fèves » ont été considérés comme responsables d'accidents hémolytiques. Dans l'état actuel des connaissances, aucun élément scientifique ne soutient cette hypothèse. En effet, les quantités absorbables par inhalation semblent faibles, compte tenu du caractère collant et peu diffusable dans l'air du pollen.

## 2-2 Les autres substances

Au regard de l'analyse bibliographique, la fève est le seul aliment dont la responsabilité a pu être démontrée dans le déclenchement d'accidents hémolytiques. Deux substances sont également décrites comme étant à l'origine d'accidents hémolytiques chez les sujets atteints d'un déficit en G-6-PD :

- **la vitamine C (acide ascorbique)** : les érythrocytes sont connus pour leur grande capacité à régénérer la vitamine C à partir de l'acide déhydroascorbique par une réduction glutathion-dépendante .

En l'absence de glucose, la réduction du déhydroascorbate déplete les entérocytes humains en glutathion réduit . Des accidents ont été décrits après consommation de vitamine C *per os* chez des sujets présentant un déficit en G6-PD . En outre, l'Afssa rappelle que la limite de sécurité de la vitamine C pour les ANC (Apports Nutritionnels Conseillés) est de 1 g .

A ce stade, il ne paraît pas possible de fixer, sur des bases scientifiques solides, une dose-seuil de vitamine C qui représenterait un risque pour le consommateur atteint d'un déficit en G6PD. Une réflexion approfondie associant l'Afssaps et l'Afssa est en cours sur ce point précis et fera l'objet d'une recommandation additionnelle dès que possible.

• **La quinine** : les médicaments contenant de la quinine sont susceptibles d'entraîner une hémolyse aiguë chez les sujets porteurs d'un déficit en G6PD. L'Afssaps ayant classé ce principe actif comme appartenant au type II (Substances nécessitant une précaution d'emploi pour les sujets présentant un déficit en G6PD), il est recommandé de proposer aux patients porteurs de ce déficit une alternative thérapeutique à la quinine et à ses dérivés. Un certain nombre de boissons destinées à la consommation contiennent des dérivés de la quinine. La concentration maximale autorisée de quinine dans ces boissons est de 70 mg/L. En théorie, on ne peut donc pas exclure la survenue d'accidents à la suite de la consommation de ces boissons.

Par ailleurs, expérimentalement, certains dérivés de l'aniline, lorsqu'ils sont administrés par gavage en grande quantité (10 à 160 mg/kg/j) chez le rat pendant 13 semaines, peuvent provoquer un abaissement de la numération de globules rouges et un abaissement du contenu en hémoglobine des globules rouges. Chez le rat également, des doses d'aniline (forme hydrochlorure) comprises entre 10 et 100 mg/kg de poids corporel pendant 1 à 4 semaines produisent des adduits de l'hémoglobine. L'aniline étant une impureté de synthèse de certains colorants alimentaires (existence d'un seuil maximal réglementaire de 10 mg/kg dans le Jaune solide E105), ces éléments suggèrent que l'aniline peut donc interférer négativement à fortes doses avec le métabolisme des érythrocytes.

On a établi que d'autres produits ont provoqué des crises hémolytiques aiguës chez certains patients déficitaires en G6PD :

- ✓ **Le henné** : cette substance est utilisée dans des teintures traditionnelles par les populations du Moyen Orient ou du Maghreb – davantage concernées par le déficit en G6PD. Elle pose un problème

accru depuis que les tatoueurs des pays occidentaux proposent des tatouages temporaires au henné ;

- ✓ **Certaines plantes médicinales** : *Acalypha indica* et *Coptis chinensis* ;
- ✓ **Le naphthalène** : utilisé comme antimitose ;
- ✓ **L'aniline**, colorant utilisé dans l'industrie agroalimentaire : le risque alimentaire proprement dit a été considéré comme nul car les doses d'aniline contenues dans les aliments sont très faibles et aucun accident n'a été décrit. C'est pourquoi l'AFSSA a décidé de ne pas interdire la consommation de ce colorant alimentaire aux patients déficitaires en G6PD.

Cependant, pour ces patients, une intoxication massive à cette substance (dans le cadre d'un accident du travail par exemple) serait susceptible de déclencher une crise d'hémolyse aiguë.

- ✓ Les intoxications accidentelles à des produits toxiques : outre leur toxicité intrinsèque, ils pourront provoquer un stress oxydatif suffisant à déclencher une crise hémolytique aiguë. Les substances incriminées sont l'eau de Javel, le sulfate de cuivre (produit phytosanitaire), le chlorate de soude (désherbant), le nitrobenzène (solvant), le DDT ;
- ✓ Mentionnons également ici que le déficit en G6PD est une contre indication au don du sang.

## Conclusion

Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est le déficit enzymatique le plus répandu chez l'homme, avec environ 400 millions d'individus atteints. Sa prévalence est surtout élevée dans les régions tropicales, pouvant toucher jusqu'à 25 % de la population. Cette forte prévalence pourrait en fait être liée à un avantage sélectif conféré aux porteurs vis-à-vis du paludisme. Mais le parasite a développé des mécanismes qui lui permettent de pallier partiellement le déficit en G6PD.

Le déficit s'exprime essentiellement chez l'homme hémizygote. Chez le nouveau-né, il peut être responsable d'ictère néonatal. Au cours de la vie, il peut occasionner une hémolyse aiguë à la suite d'un épisode infectieux ou d'une exposition à certains médicaments ou toxiques.

L'interdiction des médicaments oxydants ainsi que des fèves chez les individus déficitaires permet d'éviter les crises hémolytiques aiguës. Une liste de médicaments à éviter doit donc être remise à tout patient déficitaire.

La prévention des accidents peut ainsi être effectuée par un diagnostic généralisé du risque. Une bonne information permet aux patients de mener une vie normale.

Notre espoir est de compléter nos méthodes d'étude des enzymes érythrocytaires par l'électrophorèse des isomères de la G6PD afin de conforter nos diagnostics.

## RESUME

Le déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est l'enzymopathie la plus fréquente chez l'homme, elle concerne plus de 400 millions d'individus. La transmission génétique de la maladie est liée au chromosome X et la plupart des sujets sont asymptomatiques.

Plusieurs variants (environ 160 anomalies génétiques différentes) ont été identifiés, avec une répartition géographique caractéristique. Le déficit en G6PD pourrait conférer aux porteurs une protection relative contre le paludisme.

La majorité des mutations responsables du déficit en G6PD du touchent principalement la zone d'interface nécessaire pour former le dimère ou la zone d'interaction de l'enzyme avec la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduite (NADPH).

Le déficit s'exprime essentiellement chez l'homme hémizygoté. Chez le nouveau-né, il peut être responsable d'ictère néonatal. Au cours de la vie, il peut occasionner une hémolyse aiguë à la suite d'un épisode infectieux ou d'une exposition à certains médicaments ou toxiques.

Le diagnostic du déficit en G6PD repose sur les manifestations cliniques et sur un diagnostic biologique, pour ce dernier plusieurs méthodes utilisées pour affirmer le diagnostic du déficit en G6PD : des examens d'orientation, des examens de certitude et un diagnostic différentiel.

Généralement l'accident hémolytique lié au déficit en G6PD guérit habituellement de façon spontanée. Un traitement par vitamine E ou acide folique a été proposé. Une transfusion est rarement nécessaire, sauf dans les cas graves comme le favisme. En cas d'hémolyse chronique, aucun traitement n'est utile, y compris la splénectomie.

## SUMMARY

The glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) is an enzymopathy most common in humans, it covers over 400 million individuals. The genetic transmission of the disease is linked to chromosome X and most subjects are asymptomatic.

Several variants (about 160 different genetic abnormalities) were identified with a geographical feature. G6PD deficiency may confer protection to holders on malaria.

The majority of mutations responsible for G6PD deficiency affects mainly the area of interface needed to form the dimer or the zone of interaction with the enzyme nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced (NADPH). The deficit reflected mainly in humans hemizygous. In the newborn, may be responsible for neonatal jaundice. In life, it can cause acute hemolysis following an outbreak or exposure to certain drugs or toxic.

The diagnosis of G6PD deficiency based on clinical and biological diagnosis for the last several methods used to confirm the diagnosis of G6PD deficiency: examination guidance, examinations of certainty and differential diagnosis. Usually the accident-related hemolytic G6PD deficiency usually heals spontaneously.

Treatment with vitamin E or folic acid has been proposed. A transfusion is rarely necessary except in severe cases such as favism. In cases of chronic hemolysis, no treatment is useful, including splenectomy.

The assumption is so far mainly preventive, there is no specific treatment.

## ملخص

عوز الجلوكوز 6 - الديهيدروجينيز الفوسفات (G6PD enzymopathy) هو الأكثر شيوعا في البشر ، وأنها تغطي أكثر من 400 مليون شخص. انتقال الوراثة للمرض مرتبط بالكروموسوم إكس .

متغيرات عدة (حوالي 160 مختلف التشوهات الجينية) تم تحديدها مع الميزة الجغرافية. عوز G6PD قد تمنح الحماية لأصحابها من سلبيات الملاريا.

غالبية الطفرات G6PD المسؤولة عن نقص يصيب بشكل رئيسي في مجال جهة اللازمة لتشكيل ثنائي الوحدات أو في المنطقة للتفاعل مع انزيم الادنين نيكوتيناميد dinucleotide انخفاض الفوسفات (NADPH).

العجز ينعكس أساسا في البشر hemizygous. في الأطفال حديثي الولادة ، قد تكون مسؤولة عن اليرقان حديثي الولادة. في الحياة، يمكن أن تسبب انحلال الدم الحاد بعد تفشي المرض أو التعرض لبعض الأدوية ومواد سامة.

تشخيص عوز G6PD يستند التشخيص السريري والبيولوجي عدة أساليب تستخدم لتأكيد التشخيص من عوز G6PD : امتحان التوجيه والامتحانات من اليقين والتشخيص التفريقي.

عادة ما تكون الحوادث المتصلة اغلالي عوز G6PD عادة ما يشفى من تلقاء أنفسهم. المعالجة با لفيتامين (هـ) أو حمض الفوليك مقترحة. ونادرا ما يتم نقل البلازما إلا في الحالات الشديدة مثل favism. في حالات انحلال الدم المزمن، أي علاج غير مفيد ، بما في ذلك استئصال الطحال.

والوقاية هو أساسا العلاج حتى الآن، لا يوجد علاج محدد.

## Références :

[1] WAJCMAN H, GALACTEROS F. Le déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase : protection contre le paludisme et risque d'accidents hémolytiques. C. R. Biologies 2004 ; 327 : 711-720.

[2] MEHT AA, MASON PJ, VULLIAMY TJ. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 2000; 13:21-38.

[3] BURNAT P, VEST P, CEPPA F, BESTSCOUN S, DESIDERI-VAILLANT. C, VIGEZZI JF. Les anémies hémolytiques. Lyon pharmaceutique, 1998,49:10-22.

[4] AFSSAPS Médicament et déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase  
Février 2008 p : 1-65 [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).

[5]DALAL BI, KOLLMANNSBERGER C. Drug-induced haemolysis and methaemoglobinaemia in glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. Br J Haematol 2005;129:291.

[6] TAGARELLI A, PIRO A, BASTONE L, CONDINO F, TAGARELLI G. Reliability of quantitative and qualitative tests to identify heterozygotes carrying severe or mild G6PD deficiency. Clin Biochem 2006;39:183—6.

[7] MEHTA JB, SINGHAL SB, MEHTA BC. Ascorbic-acid-induced haemolysis in G-6-PD deficiency. Lancet 1990;336:944.

[8] CORASH L, SPIELBERG S, BARTSOCAS C, BOXER L, STEINHERZ R, SHEETZ M, ET AL. Reduced chronic hemolysis during high-dose vitamin E administration in Mediterranean-type glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 1980;303:416-20.

[9] MEGARBANE B. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : quand y penser et quelles précautions prendre ? *Réanimation* (2008) 17, 399-406

[10] B Russel, *History of western philosophy* (2nd edn.), Allen and Unwin, London (1965).

[11] FERMI C AND MARTINETTI P. Studio sul favismo, *Annali di Igiene Sperimentale* 15 (1905), p.76.

[12] LUISADA L, Favism: a singular disease affecting chiefly red blood cells, *Medicine* 20 (1941), pp. 229–231.

[13] CARSON PE, FLANAGAN CL, ICKES CE AND ALVING AS, Enzymatic deficiency in primaquinesensitive erythrocytes, *Science* 124 (1956), pp. 484–485.

[14] CROSBY WH. Favism in Sardinia (newsletter), *Blood* 11 (1956), pp. 91–92.

[15] E BEUTLER, The hemolytic effect of primaquine and related compounds, *Blood* 14 (1959), pp. 103–139.

[16] WHO WORKING GROUP, Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, *Bull World Health Organ* 67 (1989), pp. 601–611.

[17] SHANNON WN AU<sup>1,2</sup>, SHEILA GOVER<sup>1</sup>, VERONICA MS LAM<sup>2</sup> AND MARGARET J ADAMS<sup>1</sup>. Human glucose-6-phosphate dehydrogenase: the crystal structure reveals a structural NADP<sup>+</sup> molecule and provides insights into enzyme deficiency *Structure* 2000, Vol 8 No 3 pp 295-303.

[18] AFSSAS Avis relatif à la demande d'élaboration de recommandations concernant l'alimentation des personnes porteuses d'un déficit en Glucose-6-Phosphate déshydrogénase (G-6-PD) saisine N 2006-SA-0033 pp 1-20.

[19]. WAJCMAN H Anémies hémolytiques dues à des déficits en enzymes érythrocytaires autres que la G6PD , *Hématologie*, 13-006-D-11, 2006: pp :1-2.

[20] CAMPANELLA ME, CHU H, LOW PS. Assembly and regulation of a glycolytic enzyme complex on the human erythrocyte membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:2402-7.

[21] WAJCMAN H. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. *Encycl Méd Chir Hématologie*, 13-006-D-10, 2006: p 1-6.

[22] BURNT. P , VERST. P, CEPPA. F, BESTSCOUN. S, DESIDERI-VAILLANT. C, VIGEZZI. JF. Les anémies hémolytiques. Lyon pharmaceutique ,1998 ,49 :10-22.

[23] JENNIFER E, FRAN K, and al. Diagnosis and Management of G6PD Deficiency *American Family Physician* October 1, 2005 - Volume 72, Number 7; 1277-1282.

[24] BRETON CORIUS.J, REYES.F ,ROCHANT .H ,ROSA.J ,VERNANT.JP .  
L hématologie de bernard dreyfus Flammarion médecine-science , 1992 , 3eme édition chapitre 30 , pages : 410-416.

[25] NOTARO R, AFOLAYAN A, LUZZATTO L. Human mutations in glucose-6-phosphate dehydrogenase reflect evolutionary history. *FASEB J* 2000; 14:485-494.

[26] LUZZATTO L, METHA A, VULLIAMY T. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edn. Columbus: McGraw-Hill, 2001: 4517-53.

[27] MASON PJ. New insights into G6PD deficiency. *Br J Haematol* 1996; 94: 585-91.

[28] AU SWN, GOVER S, LAM VMS, ADAMS MJ. Human glucose-6-phosphate dehydrogenase: the crystal structure reveals a structural NADP+ molecule and provides insights into enzyme deficiency. *Structure* 2000; 8: 293-303.

[29] GURBUZ N, YALCIN O, AKSU TA, BASKURT OK. The relationship between the enzyme activity, lipid peroxidation and red blood cells deformability in hemizygous and heterozygous glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient individuals. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; 31:235—42.

[30] DALAL BI, KOLLMANNSSBERGER C. Drug-induced haemolysis and methaemoglobinaemia in glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Br J Haematol* 2005;129:291

[31] PHILIP J MASON A, JOSE' M BAUTISTA B, FLORINDA GILSANZ C G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *J.blre*.2007.05.002 P 267.

[32] SOBNGWI E, GAUTIER JF, KEVORKIAN JP, VILLETTE JM, RIVELINE JP, ZHANG S, ET AL. High prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency without gene mutation suggests a novel genetic mechanism predisposing to ketosis-prone diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4446—51.

[33] WAJCMAN Henri, GALACTEROS Frédéric.  
Unité de génétique du globule rouge, hôpital Henri- Mondor.  
Comptes rendus. *Biologies*, 2004, vol 237, N°8, PP 711-720.

[34] M D CAPPELLINI, G FIORELLI . Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency *Seminar* 2008; 371: 64–74.

[35] COULIBALY F.H, KOFFI G, TOURE H.A, BOUANGA J.C., ALLANGBA O, TOLO A, SAWADOGO D, SANOGO I, KONATE S, PREHU C, SANGARE A, GALACTEROS F. Molecular genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in a population of newborns from Ivory Coast, *Clin. Biochem.* 33 (2000) 411–413.

[36] MEHTA A, MASON P.J, VULLIAMY T.J, Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, *Baillieres Best Pract Res. Clin. Haematol.* 13 (2000) 21–38.

[37] LUZZATO L, MEHTA A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic of inherited disease.* 6th ed. New York: McGraw-Hill;1989. p. 2237—65.

[38] Salvador A, Savageau MA. Quantitative evolutionary design of glucose 6-phosphate dehydrogenase expression in human erythrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:144 63—8.

[39] PIOMELLI S, CORASH LM, DAVENPORT DD, MIRAGLIA J, AMOROSI EL. In vivo lability of glucose-6-phosphate dehydrogenase in GdA- and Gd Mediterranean deficiency. *J Clin Invest* 1968;47:940-8.

[40] SALVADOR A, SAVAGEAU MA. Quantitative evolutionary design of glucose-6-phosphate dehydrogenase expression in human erythrocytes. *Proc Natl Acad Sci Etats-Unis* 2003;100:14463-8.

[41] Xavier BERTHO M. déficit en G6PD : le rôle du médecin généraliste dans le dépistage de la maladie et la prévention des crises. Thèse Présentée devant la faculté de médecine de Marseille France en 2008.

[42] 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.

[43] 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.

[44] ZANELLA A, BIANCHI P. Red cell pyruvate kinase deficiency: from genetics to clinical manifestations. *Clinical hematology*, 2000, 13(1):57-81.

[45] PAREKH S, PEREZ A, XIAO YAN Y , BILLET H. Chronic parvovirus infection and G6PD deficiency masquerading as diamond-blackfan anemia *American journal of hematology* 2005, vol. 79, n°1, pp. 54-57 .

[46] 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.

[47] ABID S, KHAN HS. Severe hemolysis and renal failure in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient with hépatitis E Ann J. Gastroenterol, 2002, 97(6): 1544-1547.

[48] LAMPE RM, KIRDPON S, MANSUWAN P, BENESON MW. Exite pas Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Thai children with typhoid fever. J Pediatr, 1985, 85 (4): 576-8.

[49] TANPHAICHITR VS, SUVATTE V, MAHASANDAMA C, TUCHINDA. STransiet, 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.

[50] 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.

[51] Michael Kaplan T, James D Hoyer, Marguerite Herschel, Cathy HAMMERMAN , David K. Stevenson. Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in term and near-term, male African American neonates. Clinica Chimica Acta 355 (2005) 113–117.

[52] HUNDSTREFER P, VETTER B, KULOZIC AE. Chronic haemolytic anemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Case report and rewieu of the literature. Acta haematol, 2002, 108 (2): 102-105.

[53] KAPLAN ET AL. Acute hemolysis and severe neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient heterozygote. The journal of pediatrics July 2001;139:137-40.

[54] 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.

[55] KAPLAN M, HAMMERMAN C. Glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency: a potentiel source of severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicteurs Semin Neonat, 2002, 7(2): 121-128.

[56] Michael Kaplan, and al. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: A Hidden Risk for Kernicterus. Semin Perinatol 2004 28:356-364.

[57] PHILIPPE GUSTOVIC Déficit en G6PD et médicaments Thèse de médecine, N 6554, Nice ,1993.

[58] DIOP S, THIAM D , SENE A., CISSE M, FALL K, TOURE-FALL AO, SOW O, DIAKHATE L. Association drepanocytose-deficit en g-6-pd : prévalence et influence sur le profil évolutif. Médecine d'Afrique Noire : 2000, 47 (7).

- [59] PIOMELLI S, RENDORF CA, ARZANAN MT, CORASH. Clinical and biochemical interactions of G6PD deficiency and sickle cell Anemia, *N. Engl. J. Med.* 286 (1972), pp. 213-217.
- [60] DIOP S, THIAM D, SENE A *ET AL.* Association drépanocytose – déficit en G6PD : prévalence et influence sur le profil évolutif, *Médecine d'Afrique Noire* 47- 7 (2000).
- [61] KAPLAN M, REMBAUM P, LEVY-LAHAD E, HAMMERMAN C, LAHAD A AND BEUTLER E. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia, *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 (1997), pp. 12128–12132.
- [62] BEUTLER E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 1991;324:169-74.
- [63] Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood Rev* 2007;21:267—83.
- [64] GÓMEZ-GALLEGO F, GARRIDO-PERTIERRA A, BAUTISTA JM. Structural defects underlying protein dysfunction in human glucose- 6-phosphate dehydrogenase A(-) deficiency. *J Biol Chem* 2000;275:9256—62.
- [65] Associazione Italiana Favismo. deficit di G6PD. [http:// g6pddeficiency.org/](http://g6pddeficiency.org/).

[66] STALNIKOWICZ R, AMITAI Y, BENTUR Y. Aphrodisiac drug-induced hemolysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:313—6.

[67] ALI N.A, AL-NAAMA L.M, KHALID L.O. Haemolytic potential of three chemotherapeutic agents and aspirin in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, *East Mediterr. Health J.* 5(1999) 457—464.

[68] CAPPADORO M, GIRIBALDI G, O'BRIEN E, TURRINI F, MANNU F, ULLIERS D, ET AL. Early phagocytosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient erythrocytes parasitized by *Plasmodium falciparum* may explain malaria protection in G6PD deficiency. *Blood* 1998;92:2527—34.

[69] ALVING AS, CARSON PE, FLANAGAN CL, ICKES CE. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science* 1956;124:484—5.

[70] KAPLAN M, HAMMERMAN C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. *Semin Perinatol* 2004;28:356—64.

[71] NICOLAIDOU P, KOSTARIDOU S, MAVRI A, GALLA A, KITSIOU S, STAMOULAKATOU A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and Gilbert syndrome: a gene interaction underlies severe jaundice without severe hemolysis. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22:561-6.

[72] BRUNEEL F, GACHOT B, WOLFF M, RÉGNIER B, DANIS M, VACHON F. Resurgence of blackwater fever in long-term European expatriates in Africa: report of 21 cases and review. *Clin Infect Dis* 2001;32:1133—40.

[73] FIORELLI G, MARTINEZ DI MONTEMUROS F, CAPPELLINI MD.

Chronic non-spherocytic haemolytic disorders associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:39—55.

[74] TAGARELLI A, PIRO A, BASTONE L, CONDINO F, TAGARELLI G.

Reliability of quantitative and qualitative tests to identify heterozygotes carrying severe or mild G6PD deficiency. *Clin Biochem* 2006;39:183—6.

[75] MELETIS J, KONSTANTOPOULOS K. Favism- from the "avoid fava beans" of Pythagoras to the present. *Haema* 2004;7:17-21.

[76] MANUEL PEREIRA DE MIRA FRANCO. *Favas verdes produsindo ictericia*. Lisbonese: Revista Universal; 1843.

[77] Ernest Beutler, and al. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Antimalarial Drug Development. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 77(4), 2007, pp. 779–789.

[78] BANG-CE Y, HONGQIONG L, ZHENSONG L. Rapid detection of common Chinese glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations by microarray-based assay. *Am J Hematol* 2004;76:405-12.

[79] Khalid K. and al. Antioxidant vitamins and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in full-term neonates *GMS German Medical Science* 2008, Vol. 6, ISSN 1612-3174;p 1-5.

- [80] 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.
- [81] ORSINI A, PERRIMOND H, VOVAN L, MALTEL M. Hématologie pédiatrique. Flammarion Médecine-science, 1982. Chapitre 11, page : 178-188.
- [82] 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.
- [83] LOHR GW, WALLER HD. Methoden der enzymatischen analyse , 3 édition verlag chemie Weinheim, 1974, 1 : 673. 431-8.
- [84] Indah S. Tantular, and Fumihiko Kawamoto. An improved, simple screening method for detection of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Tropical Medicine and International Health, 2003, volume 8 no 6 pp 569-574 .
- [85] Tagarelli A, Piro A, Bastone L, Condino F, Tagarelli G. Reliability of quantitative and qualitative tests to identify heterozygotes carrying severe or mild G6PD deficiency. Clin Biochem 2006;39:183-6.

[86] Rapid screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and haemoglobin polymorphisms in Africa by a simple high-throughput SSOP-ELISA method *Malaria Journal* 2005, 4:61.

[87] Bang-Ce Y, Hongqiong L, Zhensong L. Rapid detection of common Chinese glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations by microarray-based assay. *Am J Hematol* 2004;76:405-12.

[88] Valentini G, Chiarelli LR, Fortin R, Dolzan M, Galizzia, Abraham DJ, Et al. Structure and function of human erythrocyte pyruvate kinase. Molecular basis of nonspherocytic hemolytic anemia. *J Biol Chem* 2002;277:23807-14.

[89] JURICA MS, MESECAR A, HEATH PJ, SHIW, NOWAK T, STODDARD BL. The allosteric regulation of pyruvate kinase by fructose-1,6-bisphosphate. *Structure* 1998;6:195-210.

[90] TANAKA KR, PAGLIA DE. Pyruvate kinase and other enzymopathies of the erythrocyte. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 3485-511.

[91] KODJO AYI, and al Pyruvate Kinase Deficiency and Malaria. *N Engl J Med* 2008;358:1805-10.

[92] ZANELLA A, BIANCHI P. Red cell pyruvate kinase deficiency: from genetics to clinical manifestations. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:57-81.

[93] KANNO H, BALLAS SK, MIWA S, FUJII H, BOWMAN HS. Molecular abnormality of erythrocyte pyruvate kinase deficiency in the Amish. *Blood* 1994;83:2311-6.

[94] PIETRAPETOSA A, PALMA A, CAMPANALE D, DELIOS G, VITUCCIA, TANNIOIA N. Genotype and phenotype correlation in glucose-6-phosphate dehydrogenase Deficiency *Haematologica*, 2001, 86(1): 30-35.

[95] VIVES-CORRONS JL. Chronic non-spherocytic haemolytic anaemia due to congenital pyrimidine 5' nucleotidase deficiency: 25 years later. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:103-18.

[96] VALENTINE WN, FINK K, PAGLIA DE, HARRIS SR, ADAMS WS. Hereditary hemolytic anemia with human erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency. *J Clin Invest* 1974;54:866-79.

[97] CHIARELLI LR, BIANCHI P, FERMO E, GALIZZIA, IADAROLA P, MATTEVIA, ET AL. Functional analysis of pyrimidine 5'-nucleotidase mutants causing non spherocytic hemolytic anemia. *Blood* 2005;105:3340-5.

[98] REES DC, DULEY JA, MARINAKI AM. Pyrimidine 5' -nucleotidase deficiency. *Br J Haematol* 2003;120:375-83.

[99] Corash L, Spielberg S, Bartsocas C, Boxer L, Steinherz R, Sheetz M, Et Al. Reduced chronic hemolysis during high-dose vitamin E administration in Mediterranean-type glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 1980;303:416-20.

[100] DENNERY PA, SEIDMAN DS, STEVENSON DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;344:581-90.

[101] MURKI S, DUTTA S, NARANG A, SARKAR U, GAREWAL G. A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial of prophylactic oral phenobarbital to reduce the need for phototherapy in G6PDdeficient neonates. *J Perinatol* 2005;25:325-30.

[102] ITO S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med* 2000;343:118-26.

[103] WHITE NJ. The treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996;335:800—6.

[104] GERRAH R, SHARGAL Y, ELAMI A. Impaired oxygenation and increased hemolysis after cardiopulmonary bypass in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann Thorac Surg* 2003;76:523-7.

[105] SPOLARICS Z, SIDDIQI M, SIEGEL JH, GARCIA ZC, Stein Ds, Ong H, et al. Increased incidence of sepsis and altered monocyte functions in severely injured type A— glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient African American trauma patients. *Crit Care Med* 2001;29:728-36.

[106] TSAI KJ, HUNG IJ, CHOW CK, STERN A, CHAO SS, CHIU DT. Impaired production of nitric oxide, superoxide, and hydrogen peroxide in glucose 6-phosphate-dehydrogenase-deficient granulocytes. *FEBS Lett* 1998;436(3):411-4.

[107] SPOLARICS Z, CONDON MR, SIDDIQI M, MACHIEDO GW, DEITCH EA. Red blood cell dysfunction in septic glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H2118-26.

[108] WILMANSKI J, VILLANUEVA E, DEITCH EA, SPOLARICS Z. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the inflammatory response to endotoxin and polymicrobial sepsis. *Crit Care Med* 2007;35:510-8.

---

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوزاع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 15

سنة : 2010

عوز الجلوكوز 6 – الفوسفات الديهيدروجينيز الدموي :  
معطيات نظرية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

السيد : بيقت إسماعيل

المزاداد في : 01 دجنبر 1983 بأزيلال

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية: أنزيمات الكريات الحمراء – الجلوكوز 6 فوسفات

ديهيدروجينيز – مرض الفول

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبدالقادر بلمكي

أستاذ مبرز في علوم الدم

مشرف

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ مبرز في علوم الدم البيولوجية

السيد: محمد شقور

أعضاء

أستاذ مبرز في علوم الدم البيولوجية

السيدة: نزهة المسعودي

أستاذة مبرزة في علوم الدم البيولوجية