

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**  
**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**  
**UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1**



**FACULTE DE MEDECINE**  
**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

**LE DIAGNOSTIC DE CERTITUDE DU DEFICIT EN  
GLUCOSE 6 PHOSPHATE DESHYDROGENASE**

**Mémoire de fin d'études**

**Présenté en vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie**

**Session : juin 2016**

**Présenté par :**

- **Benlakehal Madina**
- **Chaoui Mohamed Amine**
- **Damerdji Wafaa**

**Devant le jury :**

- **Présidente : Dr Hadded**      **M. Assistante en Hémiobiologie Unité Hassiba Ben Bouali**  
**CHU Blida**
- **Examinatrice : Dr Bennouar**      **M. Assistante en Biochimie Unité Frantz Fanon**  
**CHU Blida**
- **Examinatrice : Dr Ghuemghar**      **M. Assistante en Pédiatrie Unité Hassiba Ben Bouali**  
**CHU Blida**
- **Promtrice : Dr Meherhera**      **M. Assistante en Biochimie Unité Frantz Fanon**  
**CHU Blida**

**Année Universitaire : 2015/2016**

## REMERCIEMENTS

Tout d'abord je Remercie DIEU tout puissant pour nous avoir donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail « ... Et t'a enseigné ce que tu ne savais pas. Et la grâce d'Allah sur toi est immense... » **سورة النساء الآية 113**

En second lieu On remercie profondément Notre promotrice Docteur Meherhera d'avoir accepté de nous encadrer ainsi que pour son suivi le long de la réalisation de ce travail.

On Remercie Dr Haddad, pour l'honneur qu'elle nous fait de présider le jury de ce mémoire. On remercie également les autres membres pour avoir accepté de participer à notre jury.

On Remercie l'ensemble du personnel et responsables du laboratoire central de l'unité Frantz Fanon (CHU Blida) de nous avoir permis de mettre en place la technique du dosage, nous citons particulièrement le personnel de l'unité Biochimie pour leurs aide et surtout pour l'ambiance très agréable crée et vécue dans cette unité .

On Remercie l'ensemble du personnel du laboratoire de l'unité Hassiba Ben Bouali (CHU Blida) pour l'accueil et l'aide apportés lors des déplacements vers cette unité.

On Remercie profondément Dr Zitouni pour son accueil et sa grande participation par les résultats du dosage de son laboratoire.

On Remercie l'ensemble des pédiatres privés et hospitaliers rencontrés lors de la réalisation de ce travail pour leur collaboration et pour l'orientation des prélèvements et patients suspects au laboratoire.

On Remercie Dr Lababou pour sa participation dans le traitement des données ainsi que pour ses conseils pertinents lors de la réalisation de ce travail.

On Remercie Dr chergui pour sa participation dans la réalisation de ce travail, et pour son encouragement continue durant la préparation de ce travail.

On Remercie toute personne ayant participé de loin ou de près dans la réalisation de ce travail.

« Ô Seigneur, si vous me dotez de ce que j'aime, faites en sorte qu'il soit une force pour que j'accomplisse ce que vous aimez... » **Prophète Mohammad (bénédictions et paix sur lui).**

## Dédicaces

## Dina

*A mes parents. Rien au monde ne pourrait compenser tout ce que vous avez fait pour moi. Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de mon grand amour. Que DIEU vous accorde, santé, bonheur et prospérité.*

*A ma grand-mère : que dieu lui procure bonne santé et longue vie.*

*A mes frères : Toufik, Riad et Othman.*

*A Mes sœurs : Aicha, Ikram et Imane .*

*A Mes belles sœurs : Sara et Ikram.*

*A Mon beau-frère : Amine.*

*A Ma nièce : Arwa.*

*A Mes neveux : Abd elemelek, Abd elmohcine et Nazim.*

*A Mes cousines : Mouna ,Abir ,Selma et Soumia.*

*A Mes aimables amis : Imane, Radia, Houda, Zola, Abir, Raouf, Ishak, Zhor, Sihem ,Ilham et yasmine.*

*A Mes deux trinômes Amine et Wafaa*

*A notre adorable promotrice : Docteur Meherhera.Souhila.*

*A Dr Mohamed Belhadj.*

*A tous ceux qui me sont chers.*

*A tous ceux qui m'aiment.*

*Je dédie ce travail dont le grand plaisir leur revient en premier lieu pour leurs conseils, aides, et encouragement.*

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible; je vous remercie.*

**Dédicaces :****Amine**

*A Mes chers parents, Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être, vous n'avez pas cessé de m'encourager, toujours présents à mes côtés rien de ce que je dirai ne pourra décrire mon amour et ma gratitude, et rien ne compensera tous ce que vous avez fait et sacrifié pour moi.*

*A Mon frère Abdou et ma sœur Hadjer*

*A Mon très cher grand père que dieu vous garde pour nous.*

*A Tous mes cousins Djilali, Rafik, Nassim, Yasmine, Wissem et toute ma grande famille .*

*A Notre chère et aimable promotrice Dr Souhila Meherhera*

*A Mes deux adorables et merveilleux trinôme Madina et Wafaa*

*A Mes deux amis et frères Abderrahmane et Younes.*

*A Mes collègues et Amis de promotion : Walid, Rafik, Bilel, Akram , Ibrahim Wassim, Radja, Nesrine, Houda..*

*A Mes collègues de travail Mr Mourad Chergui, MME Chergui Farida, Mr Djilali Kermezli, Mr Mohamed Belhadj, Zineb , et Mr Rachid Belhniche.*

*Dédicace Spéciale à ma chère et merveilleuse amie Batoul, que dieu te protège et te donne la force de surpasser tout obstacle dans ta vie.*

*A Tous mes amis : Salim, Riadh, Younes, Mohamed, Safa, Ihsane, Chaima, Meriem.*

*A Tous ceux qui m'ont aidé le long de mon cursus.*

*A Tous ceux qui ont participé dans la réalisation ce travail de loin ou de près.*

*A Tous ceux qui me sont chers Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection et mes remerciements les plus sincères.*

*A La mémoire de mon oncle Djilali et ma tante Malika que dieux repose leurs âmes en paix,*

*Dédicaces*

WAFAA

*A Ma Mère :**Tu m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir. Tout ce que je peux t'offrir ne pourra exprimer l'amour et la reconnaissance que je porte.**En témoignage, je t'offre ce modeste travail pour te remercier pour tes sacrifices et pour l'affection dont tu m'as toujours entourée.**A Mon Père,**L'épaule solide, l'œil attentif et la personne compréhensive la plus digne de mon estime et de mon respect.**A Mes grands-mères qui m'ont comblé de leur Douaa.**A Mon Fiancé Mohamed qui m'a soutenue et a fait preuve d'un encouragement gravés a jamais dans mon cœur. Que Dieu réunisse nos chemins pour un long commun.**A Ma précieuse sœur Manel, les mots ne peuvent résumer ma reconnaissance et mon amour à ton égard.**A Mon cher frère Mohamed que j'aime tant.**A Mes cousines : Douaa, Meriem, Samah, sabi et toute ma famille paternelle et maternelle. Mes beaux-parents et mes belles sœurs Mazora, Imene, Samira, Hiba**A Notre chère et adorable promotrice Dr Souhila Meherhera**A Mes adorables trinome Amine et Madina Je leurs souhaite un avenir plein de succès, de bonheur, et de sérénité.**A Mes amies avec qui j'ai partagé des moments des plus agréables : Zhor, siham, samira, meriem, selma, Amel, Mounia, Amira.**A Mes amies de promotion : Sarah, Asmaa, Imene, Rajaa, Zola, Wissam, Faiza, Nesrine...**A Tous ceux qui sont chers et proches de mon cœur, et a tous ceux qui m'aiment et aurait voulu partager ma joie...*

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE .....	3
PARTIE THEORIQUE .....	4
Chapitre 1 : Notions d'Enzymologie .....	5
1.1 Qu'est-ce qu'une enzyme ? .....	6
1.2 Structure d'une enzyme .....	6
1.3 Nomenclature et classification des enzymes .....	7
1.3.1 Classification fonctionnelle .....	7
1.3.2 Classification officielle .....	7
1.3.3 Classification selon le rôle dans l'organisme .....	8
1.4 Mode d'action d'une enzyme .....	8
1.4.1 Les acteurs d'une réaction enzymatique .....	8
1.4.2 Le déroulement d'une réaction enzymatique .....	9
1.4.3 Caractéristiques d'une réaction enzymatique .....	9
1.5 Cinétique d'une réaction enzymatique .....	10
1.5.1 Le déroulement d'une réaction enzymatique .....	10
1.5.2 Détermination de l'activité enzymatique .....	10
1.6 Perturbations enzymatique .....	12
1.6.1 Déficits enzymatiques .....	12
1.6.2 Exemples de pathologies dues à des déficits enzymatiques .....	13
Chapitre 2 : Anémies .....	15
2.1 La composition du sang .....	16
2.2 Les globules rouges .....	16
2.2.1 La morphologie du globule rouge .....	16
2.2.2 Rôle des Globules Rouges .....	18
2.2.3 Les anomalies touchant les globules rouges .....	18
2.3 Les anémies .....	19
2.3.1 Définition médicale d'une anémie .....	19
2.3.2 Diagnostic d'une anémie .....	19
2.3.3 Cas de l'anémie hémolytique .....	24
Chapitre 3 : Déficit en G6PD .....	27
3.1 Généralités sur la G6PD .....	28

	VII
3.1.1 Génétique.....	28
3.1.2 Structure .....	29
3.1.3 Localisation .....	29
3.1.4 Rôle de la G6PD au niveau de globule rouge .....	30
3.1.5 Variation de l'activité de la G6PD.....	31
3.2 Déficit en G6PD.....	32
3.2.1 Historique .....	32
3.2.2 Epidémiologie .....	33
3.2.3 Génétique du déficit en G6PD et variantes .....	34
3.3 La Physiopathologie du déficit en G6PD .....	39
3.4 Quand est ce qu'on suspecte un Déficit en G6PD ?.....	40
3.4.1 Circonstances de découverte .....	40
3.5 Traitement et prévention.....	44
3.5.1 Traitement .....	44
3.5.2 Prévention.....	45
3.6 Le suivi .....	50
PARTIE PRATIQUE .....	51
1. Introduction.....	52
2. Matériels et méthode.....	54
2.1 Caractéristiques de l'étude .....	54
2.2 Echantillonnage .....	54
2.3 Matériels.....	55
2.4 Méthode.....	57
3. Résultats.....	61
3.1 Étude prospective .....	61
3.2 Etude rétrospective.....	67
4. Discussion.....	70
CONCLUSION GENERALE .....	73
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE .....	75
ANNEXES .....	80
GLOSSAIRE .....	96

## LISTE DES TABLEAUX

### PATRIE THEORIQUE

Tableau 1.1	Les déficits enzymatiques de la voie d'Embden-meyehrof sauf pyruvate kinase	13
Tableau 1.2	Les déficits enzymatiques de la voie des hexonesmonophosphates	14
Tableau 3.1	Classification OMS des variantes enzymatiques de la G6PD en cinq classes, dont trois déficitaires.	36
Tableau 3.2	Substitution des acides aminés de quelques variantes de la G6PD	37
Tableau 3.3	Exemples de désignations phénotypiques et génotypiques de la G6PD	37
Tableau 3.4	Classification des substances actives à risques pour les déficitaires selon la classe thérapeutique	48

### PARTIE PRATIQUE

Tableau P1	Les réactifs délivrés dans le KIT de dosage BIOLABO (activité G6PD)	57
Tableau P2	Résultats de la détermination de l'activité G6PD chez les patients reçus	61
Tableau P3	Répartition des demandes en fonction du sexe (étude prospective)	65
Tableau P4	Répartition des demandes en fonction de l'âge (étude prospective)	65
Tableau P5	Répartition des déficitaires en fonction du sexe (étude prospective)	66
Tableau P6	Répartition des déficitaires en fonction de la catégorie d'âge (étude prospective)	66
Tableau P7	Répartition des déficitaires selon la sévérité (Normes OMS)	66
Tableau P8	Répartition des demandes en fonction du sexe (étude rétrospective)	67
Tableau P9	Répartition des demandes en fonction de l'âge (étude rétrospective)	67



## LISTE DES FIGURES

Figure 1.1	Schéma explicatif du déroulement d'une réaction enzymatique	9
Figure 1.2	Evolution des concentrations des réactants dans une réaction catalysée par une enzyme	10
Figure 1.3	Influence du PH sur l'activité enzymatique	11
Figure 1.4	Influence de la température sur l'activité enzymatique	12
Figure 2.1	Vue de face et de profil du globule rouge	16
Figure 2.2	Structure de la membrane érythrocytaire	17
Figure 2.3	Structure d'une molécule d'Hémoglobine	17
Figure 2.4	L'origine des anémies	22
Figure 2.5	Les différentes causes des anémies	23
Figure 3.1	Les deux réactions de la voie des Pentoses Phosphates (oxydative et non oxydative)	28
Figure 3.2	Deux Schémas expliquant l'emplacement du gène codant pour la G6PD au niveau du chromosome X	29
Figure 3.3	Le site catalytique et la zone de contact d'une enzyme	29
Figure 3.4	Le site de fixation d'une coenzyme	29
Figure 3.5	Rôle de la G6PD dans la protection anti oxydante	30
Figure 3.6	Décroissance de l'activité G6PD en fonction de l'âge de l'érythrocyte (sujet normal et sujet portant G6PD A- et G6PD méditerranéenne)	31
Figure 3.7	La transmission héréditaire liée à X du déficit en G6PD.	35
Figure 3.8	Mécanisme de la protection du globule rouge contre le stress oxydatif	39
Figure 3.9	Les trois niveaux d'utilisation des médicaments à risque chez les déficitaires (ANSM)	47
Figure P1	Prévalence du déficit (étude prospective)	65
Figure P2	Répartition des demandes en fonction de l'âge	68
Figure P3	Prévalence du déficit (étude rétrospective)	68

		X
Figure P4	Répartition des déficitaires en fonction du sexe (étude rétrospective)	68
Figure P5	Répartition des déficitaires en fonction de leurs âge(étude rétrospective)	69
Figure P6	Arbre génétique de la 1ère famille	72
Figure P7	Arbre génétique de la 2ème famille	72

## LISTE DES ABREVIATIONS

- ❖ **AFSSA** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.
- ❖ **AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
- ❖ **ALAT** : Alanine Amino Transférase.
- ❖ **ALD** : Aldolase .
- ❖ **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.
- ❖ **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité de Médicament et des produits de santé.
- ❖ **ARN** : Acide Ribonucléique.
- ❖ **ASAT** : Aspartate Amino Transférase.
- ❖ **Asn** : Asparagine.
- ❖ **Asp** : Aspartate.
- ❖ **ATCD** : Antécédents.
- ❖ **ATP** : Adénosine Triphosphate.
- ❖ **ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation.
- ❖ **CCMH** : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.
- ❖ **CHU** : Centre Hospitalier Universitaire.
- ❖ **CO2** : Dioxyde de Carbone.
- ❖ **DGP** :Diphosphoglycérate .
- ❖ **EC** : Enzyme Commission.
- ❖ **EDTA** : Ethylène Diamine Tétra Acétique.
- ❖ **ENO** : Enolase
- ❖ **EPH** : Etablissement Public Hospitalier.
- ❖ **FAD** : Flavine Adénine Dinucléotide .
- ❖ **FPK** : Phosphofructo-Kinase.
- ❖ **GB** : Globule Blanc.
- ❖ **GR** : Glutathion Réductase.
- ❖ **GPI** : Glucose Phosphate Isomérase .
- ❖ **GPX** : Glutathion Peroxydase .

**LISTE DES ABREVIATIONS**

---

- ❖ **GSH** : Glutathion réduit .
- ❖ **GSSG** : Glutathion oxydé .
- ❖ **G6PD** : Glucose-6- Phosphate Déshydrogénase.
- ❖ **HB** : Hémoglobine.
- ❖ **HK** : Hexokinase.
- ❖ **HT** : Hématocrite.
- ❖ **Leu** : Leucine.
- ❖ **IRC** : Insuffisance rénale chronique.
- ❖ **LDH** : Lactate déshydrogénase.
- ❖ **Met** : Méthionine.
- ❖ **MgCl<sub>2</sub>**:Chlorure de Magnésium.
- ❖ **MGG**: Coloration de May Grunlanwald Giemsa.
- ❖ **NADP**: Nicotinamide Adenine Dinucléotide Phosphate.
- ❖ **NADPH**: Nicotinamide adenine dinucléotide phosphate réduit.
- ❖ **NFS** : Numération Formule Sanguine.
- ❖ **OMS** : Organisation Mondiale de Santé.
- ❖ **PGK** : Phosphoglycérate Kinase.
- ❖ **PH** : Potentiel Hydrogène.
- ❖ **Phe** : Phénylalanine.
- ❖ **PPGM** : Diphosphoglycérémutase.
- ❖ **Pro** : Proline.
- ❖ **PK** : Pyruvate Kinase.
- ❖ **Ser** : Serine.
- ❖ **SH** : Groupement thiol /Sulfhydryle.
- ❖ **TGMH** : Teneur globulaire moyenne en hémoglobine.
- ❖ **VAL** : Valine.
- ❖ **VGM** : Volume Globulaire Moyen.

## **INTRODUCTION GENERALE**

Les enzymes sont des substances le plus souvent de nature protéique, leur principale fonction est la catalyse des diverses réactions biologiques, chaque enzyme possède la particularité d'être spécifique à une réaction bien précise dans l'organisme.

Une perturbation de l'activité enzymatique par un **déficit**, ou par production d'enzymes inactives est souvent à l'origine des déséquilibres systémiques importants se manifestant le plus souvent par l'apparition de pathologies variées comme les anémies, les myopathies etc.

Ces anomalies et perturbations enzymatiques, sont généralement d'origine génétique, et regroupe une large catégorie d'affections telles que le déficit en pyruvate kinase, le déficit en G6PD, l'Alcaptonurie etc.

La G6PD catalyse la première réaction de la voie des pentoses phosphate, et au niveau des érythrocytes elle assure la protection contre le stress oxydatif auquel sont exposés au cours de leur vie, les personnes déficientes en G6PD sont exposées au risque de subir des crises hémolytiques et des épisodes d'hémolyse d'intensité variable et cela sous l'influence de certains facteurs déclenchants, entre autres l'ingestion des fèves, le facteur le plus incriminé dans la survenue de ces crises.

Cette enzymopathie est au centre de plusieurs études à l'échelle internationale, visant à étudier l'affection, son diagnostic ainsi que sa relation avec d'autres pathologies (exemples : drépanocytose, paludisme etc.)

En Algérie, cette affection est assez présente, le dépistage se fait surtout lors de la saison du printemps (disponibilité des fèves durant cette période) et son diagnostic repose essentiellement sur la mise en évidence d'une éventuelle baisse de l'activité de cette enzyme, cependant sur le plan épidémiologique, une prévalence très approximative entre 0.5 % et 03% a été annoncé par des sources non officielles.

Notre mémoire de fin d'études porte sur cette maladie héréditaire, il comporte une partie théorique consacrée à l'étude de l'enzyme, l'étude du déficit enzymatique en G6PD proprement dit et au tableau clinique le plus fréquent chez les déficitaires qui est l'anémie hémolytique, la 2<sup>ème</sup> partie est une partie pratique consacrée au dépistage du déficit effectué prospectivement lors de la réalisation de ce travail au niveau du laboratoire central du CHU Blida(Unité Frantz Fanon), et rétrospectivement au niveau de la Wilaya de Médéa.

## **PARTIE THEORIQUE**

---

**Cette partie comporte trois chapitres : Notions d'Enzymologie, Anémies et Le Déficit en G6PD.**

## **Chapitre 1 : Notions d'Enzymologie**

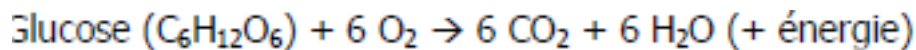
---

Le fonctionnement du corps humain est d'une harmonie très rigoureuse, l'ensemble des fonctions biochimiques nécessite des complexes et des substances bien précis et à des taux bien précis pour pouvoir exécuter des tâches différentes et satisfaire des besoins variés, la présence de certaines substances jouant le rôle d'intermédiaires, de protecteurs ou de modulateurs etc. un facteur clé pour assurer un équilibre biochimique continue, parmi ces substances nous avons les enzymes , ces substances sont d'une extrême importance au bon fonctionnement métabolique du corps humain, la discipline qui étudie ces substances est l'enzymologie. Ce chapitre vise à faire un tour d'horizon autour de cette discipline dans le but de donner certaines notions essentielles du fonctionnement général des enzymes.

## 1.1 Qu'est-ce qu'une enzyme ?

Une enzyme est généralement une Protéine (certaines enzymes sont composées d'ARN) synthétisée par l'organisme, douée d'activité biologique particulière qui est la capacité de catalyser des réactions biologiques, les catalyseurs permettent d'accélérer la vitesse de réactions qui était initialement trop lente. [38]

### Exemple : Dégradation du Glucose



- ✓ Sans catalyse enzymatique la durée de cette réaction est de plusieurs mois.
- ✓ Avec catalyse enzymatique la durée est de quelques secondes.

Les enzymes permettent donc de répondre aux besoins vitaux des cellules dans lesquelles les réactions doivent avoir lieu quasi instantanément. [25]

## 1.2 Structure d'une enzyme

La plupart des enzymes sont des protéines et donc ce sont des polymères d'acides aminés qui forment de longues chaînes enroulées dans l'espace.

### Organisation moléculaire d'une enzyme dans l'espace

Toute enzyme comporte :

- ✓ Une structure primaire : qui est une séquence en acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques, cette structure correspond à un enchaînement linéaire sans organisation particulière dans l'espace.
- ✓ Une structure tridimensionnelle (structure spatiale) comportant plusieurs niveaux d'organisation qui permettent d'obtenir la protéine repliée fonctionnelle.
- ✓ Certaines enzymes possèdent un niveau d'organisation supplémentaire qui est la structure quaternaire.

**Le site actif d'une enzyme :** On ne peut pas parler de la structure d'une enzyme sans aborder le site actif qui est la fraction fonctionnelle de l'enzyme. Le site actif correspond à l'ensemble des acides aminés qui entrent en contact avec le substrat à transformer. Il s'agit généralement d'une petite zone de l'enzyme. Il comporte 2 sous parties :

- ✓ Le site de fixation : Cette partie du site reconnaît le substrat et le maintient bien positionné grâce à des liaisons faibles qui s'établissent entre le substrat et les acides aminés. Le rôle du site de fixation est double :



- Il est complémentaire du substrat (d'un point de vue chimique et géométrique) et permet donc de stabiliser le substrat dans le site actif.
  - Il permet de mettre face à face la partie de la molécule de substrat qui devra être transformée avec les acides aminés du site catalytique.
- ✓ Le site catalytique : Cette partie correspond à un ensemble d'acides aminés qui interagissent avec le substrat pour faciliter sa transformation en produit. Il est composé d'acides aminés dont les chaînes latérales exposées dans le site actif sont chimiquement très réactives : elles comportent des électrons délocalisables qui vont attaquer les liaisons dans la molécule du substrat, pour la fragiliser, une fois ces liaisons fragilisées, le substrat pourra ensuite facilement évoluer vers la formation du produit. [14]

### **1.3 Nomenclature et classification des enzymes**

Les enzymes peuvent être classées de la manière suivante :

#### **1.3.1 Classification fonctionnelle**

L'enzyme prend le nom du substrat et de la réaction catalysée.

**Exemple** : glucose 6 phosphate déshydrogénase.

#### **1.3.2 Classification officielle**

L'enzyme est répertoriée sous un numéro constitué de 4 nombres séparés par des points et précédés par EC (Enzyme Commission) soit (EC x1.x2.x3.x4).

x1 peut varier de 1 à 6 selon la réaction catalysée :

**1 : Oxydo Réductase** : catalysant les réactions d'oxydo réduction en transférant les ions H<sup>+</sup> et les électrons. Plusieurs de ces enzymes sont connues en tant que :

- Oxydases
- Réductases
- Peroxydases
- Oxygénases
- Hydrogénases ou Déshydrogénases

**2 : Transférases**

**3 : Hydrolases**

**4 : Lyases**

**5 : Isomérases**

**6 : Ligases**

x2, x3, x4 correspondent à des classes, des sous classes et des numéros d'ordre donnant à l'enzyme une dénomination internationale. [9]

### **1.3.3 Classification selon le rôle dans l'organisme**

- ✓ **Les enzymes métaboliques (ou systémiques)** : Indispensables au fonctionnement harmonieux de chaque cellule dans chaque tissu de notre organisme. [35] L'ensemble de ces enzymes métaboliques constitue le potentiel enzymatique, notre plus précieux capital santé, parmi ces enzymes nous avons :
  - **Les enzymes digestives** : Il existe plusieurs types d'enzymes digestives, dont voici les principales : l'amylase, qui décompose les Hydrates de carbone ; la protéase, qui décompose les protéines ; la lipase, qui décompose les matières grasses ; Au passage, vous aurez remarqué que les enzymes portent généralement des noms se terminant en -ase.
- ✓ **Les enzymes alimentaires** : Naturellement présentes dans tous les aliments crus, germes ou lacto-fermentés, apportant à l'organisme une source extérieure d'enzymes digestives lors du repas. Il existe aussi des compléments alimentaires exclusivement ou partiellement composés d'enzymes obtenues à partir de végétaux (ananas), d'animaux, ou de fermentations microbiennes (Champignons, levures, bactéries).[43]

## **1.4 Mode d'action d'une enzyme**

### **1.4.1 Les acteurs d'une réaction enzymatique**

- a) L'enzyme : acteur principal de la réaction, l'action est de catalyser la réaction, et donc de l'accélérer.
- b) Le substrat : est la substance à transformer ou dégrader c'est la substance qui subit la réaction.

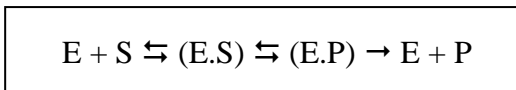
Cependant il faut noter que le bon déroulement d'une réaction enzymatique nécessite l'intervention d'autres facteurs dont chacun possède une action déterminée au cours d'une réaction enzymatique, ces facteurs sont les cofacteurs enzymatiques, les coenzymes et les ligands :

- c) Cofacteur : Les cofacteurs peuvent être des ions inorganiques comme l'atome de Zinc de l'anhydrase carbonique. Certains cofacteurs sont des molécules organiques plus complexes synthétisées par les cellules appelés coenzymes. Les coenzymes sont des molécules biologiques qui peuvent être soit un groupement prosthétique comme le FAD ou Co substrat comme le coenzyme A. [4]

### 1.4.2 Le déroulement d'une réaction enzymatique

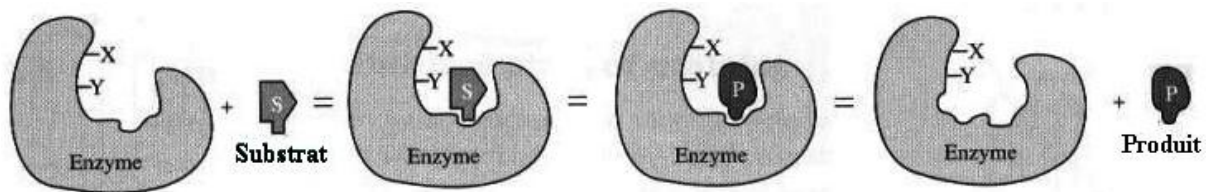
Le mécanisme le plus simple est celui d'une réaction catalysée par une enzyme qui suit une cinétique de Michaelis–Menten.

La réaction, « substrat donne produit » ( $S \rightarrow P$ ) comporte plusieurs étapes (actes élémentaires) que l'on peut schématiser comme suit :



Il y a d'abord formation du complexe enzyme-substrat (E.S) ; puis le complexe (E.S) se transforme en complexe enzyme-produit (E.P). Cette étape est cinétiquement déterminante. L'étape  $E + S \rightleftharpoons (E.S)$  est généralement beaucoup plus rapide que l'étape  $(E.S) \rightleftharpoons (E.P)$ .

Le complexe enzyme-produit (E.P) se dissocie ensuite en  $E + P$  et l'enzyme « régénérée » peut entamer un nouveau cycle catalytique. La figure 1.1, est un schéma explicatif simplifié du déroulement d'une réaction enzymatique.



**Figure 1.1.** Déroulement d'une réaction enzymatique

L'enzyme, comme tout catalyseur, modifie le mécanisme. Dans l'étape cinétiquement déterminante,  $(E.S) \rightleftharpoons (E.P)$ , l'énergie d'activation de la réaction est abaissée. Les groupes caractéristiques portés par les chaînes latérales des acides  $\alpha$ -aminés présents dans le site actif de l'enzyme jouent le rôle de catalyseurs (acide-base, nucléophile-électrophile, etc.). [16]

### 1.4.3 Caractéristiques d'une réaction enzymatique

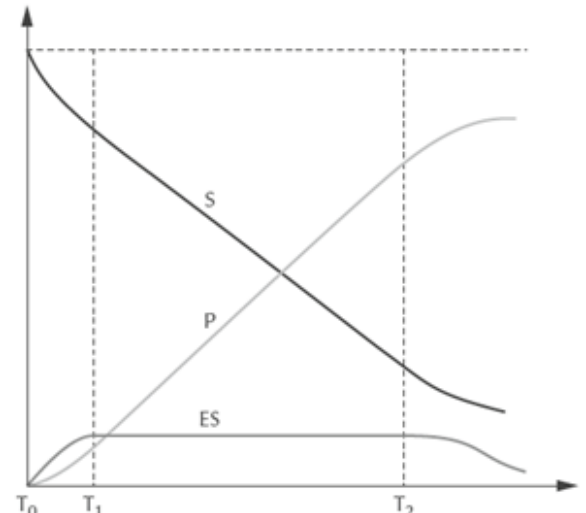
- ✓ Notion de spécificité : Chaque enzyme est doublement spécifique à la fois pour le substrat qu'elle transforme et pour la réaction qu'elle catalyse.
- ✓ Les conditions dans lesquelles se déroule une réaction enzymatique sont des conditions relativement douces (PH neutre, température basse...)
- ✓ L'activité enzymatique peut être modulée par plusieurs mécanismes.
- ✓ L'enzyme reste intacte à la fin de la réaction et peut entamer un nouveau cycle catalytique.
- ✓ A noter également que l'enzyme ne modifie pas l'équilibre de la réaction.

## 1.5 Cinétique d'une réaction enzymatique

### 1.5.1 Le déroulement d'une réaction enzymatique

De manière globale, une réaction enzymatique se déroule en 3 temps ou bien en 3 phases et dont chacune possède une cinétique différente de l'autre et cela est en relation directe avec la formation du complexe enzyme substrat, pour étudier la cinétique d'une réaction enzymatique on observe les concentrations croissantes du produit ou décroissantes du substrat.

- 1<sup>ère</sup> phase (très brève)  $T_0\_T_1$  : est la phase du début de formation du complexe enzyme substrat où l'enzyme commence à se lier avec le substrat, la vitesse augmente progressivement au cours de cette phase au fur et à mesure que le substrat se lie à l'enzyme.
- 2<sup>ème</sup> phase  $T_1\_T_2$  : une phase où la totalité des enzymes est liée au substrat, et donc la vitesse n'augmente plus, la totalité des enzymes est saturée, la vitesse est maximale puis reste constante, cela est appelée phase stationnaire.
- La 3<sup>ème</sup> phase  $T_2 \rightarrow$  : dans cette phase la concentration du produit augmente, et la concentration du substrat s'épuise, le substrat sera transformé en totalité en produit, donnant fin à notre réaction.



**Figure 1.2 :** Evolution des concentrations des réactants dans une réaction catalysée par une enzyme. ES= complexe enzyme –substrat. T= temps.

### 1.5.2 Détermination de l'activité enzymatique

En biologie clinique, l'enzymologie est surtout utilisée pour connaître la quantité d'une enzyme présente dans le sérum ou un autre milieu biologique. Il n'est pas courant de doser directement l'enzyme comme une protéine du fait que les enzymes sont présentes en quantité très infime et ne peuvent être dosées pondéralement, et c'est la fonction biologique (activité catalytique) qui est généralement mesurée.

Il existe actuellement une simplicité apparente des méthodes de mesure de ces activités, alors que la mise au point de telles techniques est très délicate. Un certain nombre de précautions

### Chapitre 1 : Notions d'Enzymologie

dans l'utilisation de ces méthodes sont à prendre. Elles font appel à des notions théoriques complexes et toute modification des conditions opératoires est à proscrire.

#### 1.5.2.1 Principe de la détermination

L'activité enzymatique se mesure par la vitesse de la réaction de transformation du substrat S en produit P :  $S \rightarrow P$ . Il est possible d'estimer la vitesse de la réaction de deux manières :

- Soit en mesurant la vitesse de disparition du substrat :  $-\frac{d[S]}{dt}$
- Soit en mesurant la vitesse d'apparition du produit :  $\frac{d[P]}{dt}$ .

Ces deux vitesses sont identiques au signe près :  $-\frac{d[S]}{dt} = \frac{d[P]}{dt}$

$$AE \text{ en UI} = \Delta DO / \Delta t \times 1/\epsilon \times 1/l \times V_f/V_e \times 10^6$$

$\epsilon$  : coefficient d'absorption moléculaire

$l$  : trajet optique = 1cm

$V_f$  : volume final de la réaction

$V_e$  : volume de l'échantillon

#### 1.5.2.2 Unités utilisées en enzymologie

- ✓ L'unité enzymatique : L'unité enzymatique est la quantité d'enzyme qui catalyse la transformation d'une certaine quantité de substrat par unité de temps. Deux unités sont actuellement utilisées, et qui correspondent à deux modes d'expression de la  $V_m$  :
  - L'*unité internationale (UI)* : qui correspond à la quantité d'enzyme qui catalyse la transformation d'une micromole de substrat par minute.
  - Le *katal (kat)* : qui correspond à la quantité d'enzyme qui catalyse la transformation d'une mole de substrat par seconde. [5]

#### 1.5.2.3 Facteurs modifiant l'activité enzymatique

##### a. Influence des constantes physiques :

- ✓ PH : Le pH joue un rôle sur l'ionisation des molécules et donc sur :
  - La conformation de la protéine enzymatique.
  - La disponibilité des fonctions chimiques de l'enzyme et / ou du substrat (le substrat réel doit être sous une certaine forme, qui n'est pas nécessairement la forme de la neutralité).

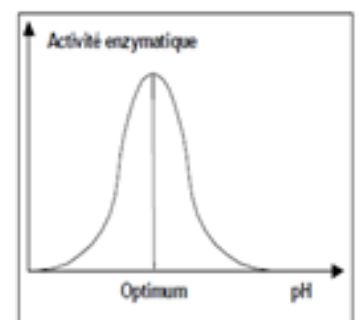


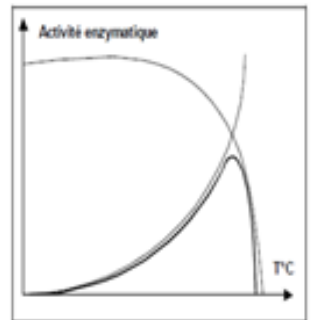
Figure 1.3. Influence du pH sur l'activité enzymatique

Pour chaque enzyme il existe un pH optimal pour lequel son activité est maximale. [22]

- ✓ Température : Il existe une température optimale pour laquelle l'activité enzymatique est maximale à noter qu'une température trop élevée dénature l'enzyme vue sa nature protéique.

**b. Autres facteurs :**

- ✓ La concentration initiale en substrat : qui doit être saturante.
- ✓ La présence des cofacteurs nécessaires à l'activité enzymatique comme les ions métalliques. [26]



**Figure 1.4.** Influence de la température sur l'activité enzymatique

## 1.6 Perturbations enzymatique

Pour chaque organisme le taux d'une enzyme donnée doit se situer dans une fourchette précise afin de pouvoir satisfaire aux besoins vitaux des différentes cellules, une perturbation enzymatique par des taux enzymatique bas conduit à un déséquilibre métabolique et par conséquent à l'apparition de diverses pathologies, aussi une élévation des taux de certaines enzymes est considérée comme marqueur de lyse cellulaire comme dans le cas de l'augmentation des taux des ALAT et des ASAT qui est signe de cytolysse hépatique. Ce qui nous intéresse le plus dans notre travail ce sont les déficits enzymatiques.

### 1.6.1 Déficits enzymatiques

Un déficit enzymatique est un état caractérisé par l'incapacité de l'organisme de produire une enzyme ou en produisant une enzyme inactive, conduisant à des problèmes de santé par troubles métaboliques, quelques exemples de déficits enzymatiques : phénylcétonurie, porphyrie aigue intermittente, alcaptonurie. Ces états font partie d'une large famille de pathologies classées comme des maladies métaboliques génétiques, de telles pathologies peuvent être héritées d'un ou des deux parents ou peuvent être dues à des mutations spontanées. [44]

## 1.6.2 Exemples de pathologies dues à des déficits enzymatiques [32]

<b>Tableau 1.1</b> Les déficits sur la voie d'Embden-meyehrof sauf pyruvate kinase				
<b>Enzymes déficientes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Transmission</b>	<b>Clinique</b>	<b>Commentaires</b>
Hexokinase <b>HK</b>	Rare	Récessive autosomique	Anémie hémolytique	Déficit partiel – mal toléré Anomalies cinétique
Glucose phosphate isomérase <b>GPI</b>	Assez fréquent	Récessive autosomique	Anémie hémolytique + myopathie possible	Souvent sévère Enzyme instable Hémolyse aigue au cours d'infection
Phospho fructo-kinase <b>FPK</b>	Rare	Récessive autosomique	Anémie hémolytique (variable) + glycogénose type VII	Déficit isoenzyme M 50% d'activité dans les rouges Bien compensée
Aldolase <b>ALD</b>	Extrêmement rare	Récessive autosomique	Anémie hémolytique	3 cas rapportés
Triose phosphate isomerase <b>TIM</b>	Rare	Récessive autosomique	Anémie hémolytique + Anémie neurologique	Déficit généralisé très sévère Problèmes neurologiques Infections à répétition Complications cardiaques Mort avant 10 ans
Phospho glycérate kinase <b>PGK</b>	Rare	Liée au chromosome X	Présence ou absence d'une anémie hémolytique + anémie neurologique+ myopathie	Maladie systémique Retard mental Déficits neurologiques
Diphospho glycéromutase <b>PPGM</b>	Très rare	Récessive autosomique	Absence de signe clinique	Erythrocytose

Tableau 1.2 Les déficits sur la voie des hexoses monophosphates

Enzyme	Fréquence	transmission	Clinque	commentaires
Glucose 6 phosphate déshydrogénase <b>G6PD</b>	Très fréquent	Liée au chromosome X	Anémie hémolytique	Hémolyses toujours aggravées lors : d'agressions oxydantes-infections-ingestion de drogues ou aliments particuliers
Gluthation reductase <b>GR</b>	Rare (forme vraie)	Récessive autosomique	Anémie hémolytique (crises déclenchées)	Souvent due à un déficit en cofacteur : vitamine B12
Glutathion peroxydase <b>GPX</b>	Très rare	Récessive autosomique	Anémie hémolytique (crises déclenchées) Cardiaques neurologiques	Souvent due à un déficit en cofacteur : sélénium
Glutathion synthétase	Assez rare	Récessive autosomique	Anémie hémolytique + acidémie organique	Sévère –début néonatal Taux GSH bas dans les globules rouges
Méthémoglobine réductase	Assez rare	Récessive autosomique	Méthémoglobinémie Troubles neurologiques	2 formes : -Localisée aux globules rouges -Généralisée Immaturité jusqu'à un mois



## **Chapitre 2 : Anémies**

---

L'anémie est l'une des pathologies les plus étudiées en hématologie et l'une des plus répandues au monde, en effet la prévalence mondiale de l'anémie dans la population générale est de 24,8 %, et on estime à 1,62 milliard le nombre de personnes souffrant d'anémie.

Cependant il faut savoir qu'il existe plusieurs types d'anémies et diverses étiologies causant cette dernière, la connaissance de ses étiologies ainsi que l'étude des différents types et mécanismes d'anémie permettront une meilleure maîtrise de cette pathologie.

## **2.1 La composition du sang**

Le volume total du sang d'un adulte humain est de 5 litres, il est composé d'un ensemble de cellules sanguines en suspension dans le plasma, le tout est contenu dans les vaisseaux sanguins. Ces cellules sanguines en suspension représentent 45% du volume total, ce qui correspond à l'hématocrite, Il existe plusieurs types cellulaires :

- ✓ Les globules rouges ou hématies, 5 millions/ mm<sup>3</sup>.
- ✓ Les globules blancs ou leucocytes, 7 à 10×10<sup>3</sup> éléments /mm<sup>3</sup> se répartissent en :
  - polynucléaires ou granulocytes : 40 à 80 % des leucocytes.
  - monocytes : 2 à 10% des leucocytes.
  - lymphocytes : 20 à 40 % des leucocytes
- ✓ Les plaquettes : 200 à 400 000 / mm<sup>3</sup>. [7]

## **2.2 Les globules rouges**

Le globule rouge, encore appelé hématie ou érythrocyte est la cellule sanguine la plus abondante dont la principale fonction est le transport d'oxygène aux différentes cellules de l'organisme. Elle est ainsi appelée à cause de la couleur rouge-rosée qu'elle prend à la coloration de May Grunwald Giemsa (MGG), au microscope optique, cette coloration est due à son contenu en hémoglobine.

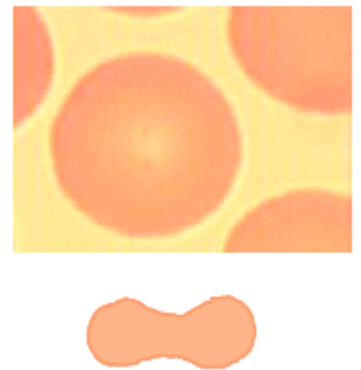
### **2.2.1 La morphologie du globule rouge**

#### **2.2.1.1 Morphologie au microscope optique**

Le globule rouge adulte normal est une cellule mature de la lignée érythrocytaire possédant la forme d'une lentille biconcave, cette cellule possède la particularité d'être une cellule anucléée dont le diamètre est de 7 µm. La forme particulière du globule rouge lui permet :

- ✓ D'avoir une plus grande surface par rapport à son volume que la forme sphérique, ce qui favorise les échanges d'oxygène.
- ✓ D'avoir une plus grande déformabilité que la forme sphérique, plus rigide. Ceci permet le passage du globule rouge dans la microcirculation, et en particulier dans les pores des sinus de la rate qui n'ont que 0,5 à 2,5 µm de diamètre.

La forme et la taille des globules rouges sont à l'état normal très homogènes et toute variation traduit une anomalie cellulaire.



**Figure 2.1** Vue de face et de profil du globule rouge.

### 2.2.1.2 Structure infra microscopique des hématies

Le globule rouge est souvent comparé à un "sac" contenant de l'hémoglobine et les molécules énergétiques indispensables à sa survie, Sa structure se décompose schématiquement en trois éléments : la membrane, les enzymes, et l'hémoglobine.

- a. **La membrane du globule rouge** : Elle comporte la membrane cytoplasmique et le cytosquelette membranaire :
  - ✓ **La membrane cytoplasmique** : Sa structure est celle d'une membrane cellulaire classique, elle est constituée d'une bicouche lipidique où s'intercalent des protéines, Certaines de ces protéines sont des transporteurs d'ions, d'autres sont des récepteurs membranaires. Une partie de ces protéines est porteuse des fonctions antigéniques du globule rouge et des groupes sanguins érythrocytaires (ABO, Rhésus, etc.).
  - ✓ **Le cytosquelette érythrocytaire (Ou squelette membranaire)** : Le cytosquelette érythrocytaire responsable des propriétés mécaniques du globule rouge, est formé d'un réseau de protéines qui tapissent la face interne de la membrane cytoplasmique du globule rouge. Le principal constituant protéique de ce réseau est la spectrine (Figure 2.2).

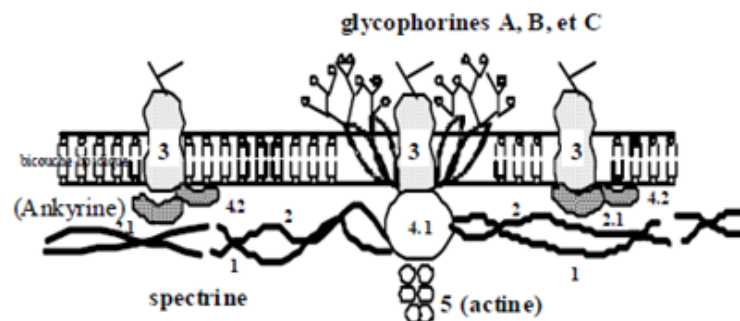


Figure 2.2 Structure de la membrane érythrocytaire

**Remarque** : En pathologie Les anomalies des protéines du cytosquelette Membranaire sont responsables d'anomalies de forme des globules rouges. Par exemple : sphérocytose héréditaire ou elliptocytose héréditaire. Elles entraînent généralement une anémie avec hémolyse des globules rouges (anémie hémolytique chronique).

- b. **L'Hémoglobine** : Elle est le principal constituant du globule rouge.
  - ✓ Fonction : l'Hb est responsable du transport de

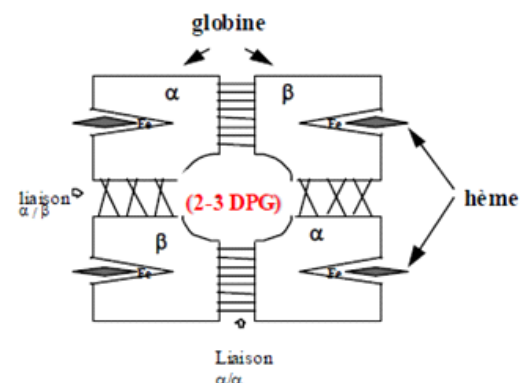


Figure 2.3 Structure d'une molécule d'hémoglobine

l'oxygène et du gaz carbonique, et des échanges gazeux au niveau des tissus et du poumon.

- ✓ Structure : l'Hb est une protéine, c'est un hétéro tétramère formé de 4 chaînes de globine et de 4 molécules d'hème (Figure 2.3).
- c. **Les enzymes érythrocytaires** : Le globule rouge est une cellule dont les besoins énergétiques sont faibles. Le rôle des enzymes est d'assurer les fonctions vitales du globule rouge :
- ✓ Apport d'énergie : Destiné à maintenir la forme biconcave du globule rouge, ainsi que les échanges transmembranaires.
  - ✓ Lutte contre les agents oxydants (exemple : la glucose 6 phosphate déshydrogénase responsable de la protection contre les agents oxydants).

*Remarque* : selon la figure 2.3, on remarque qu'au centre de la molécule d'hémoglobine se trouve une molécule 2-3DPG (2-3iphosphoglycérate), cette molécule de liaison assure le passage de la forme oxygénée à la forme désoxygénée, et donc la libération d'oxygène.

### **2.2.2 Rôle des Globules Rouges**

Elles ont les fonctions principales suivantes :

- ✓ Le transport de l'oxygène des poumons aux tissus et cellules du corps, grâce à l'hémoglobine contenue dans l'ergastoplasme (l'intérieur des globules rouges).
- ✓ La régulation du pH sanguin et le transport du CO<sub>2</sub> grâce à l'anhydrase carbonique, une enzyme présente à la surface de l'hématie qui transforme les bicarbonates en CO<sub>2</sub> ou l'inverse, selon les besoins du corps., l'hématie transforme le CO<sub>2</sub> fabriqué par les cellules en bicarbonate, puis au niveau des poumons, elle retransforme le bicarbonate en CO<sub>2</sub>.
- ✓ Le transport de complexes immuns grâce au CD20, une molécule présente à la surface des hématies, qui fixe les complexes immuns et permet de les déplacer.

### **2.2.3 Les anomalies touchant les globules rouges**

Plusieurs anomalies peuvent toucher le sang, en effet chaque type de cellules sanguines peut être touché par plusieurs pathologies, l'une des pathologies les plus fréquentes touchant les globules rouges est l'anémie. Les sections suivantes sont consacrées à ce type d'anomalie.

[28]

## **2.3 Les anémies**

### **2.3.1 Définition médicale d'une anémie**

L'Anémie est une affection caractérisée par une diminution du taux d'hémoglobine (Pigment des globules rouges assurant le transport de l'oxygène des poumons aux tissus) dans le sang. Les valeurs normales de ce taux varient selon l'âge et le sexe (on parle d'anémie s'il est inférieur à 14 grammes/ décilitre chez l'homme et à 12 grammes/ décilitre chez la femme). L'anémie est la cause la plus fréquente de consultation en hématologie. Cette diminution d'Hémoglobine conduit à un transport inadéquat de l'oxygène par le sang, cependant il est à noter que le taux d'Hb ne correspond au volume d'Hb totale circulante que si le volume plasmatique total est normal. Il faut :

- Éliminer les fausses anémies par hémodilution.
- Reconnaître une anémie masquée par une hémococoncentration (cas des hémorragies aiguës).

Dans les cas douteux, la mesure isotopique de la masse sanguine (volume globulaire total et volume plasmatique total) permet de faire la part de ce qui revient à la baisse réelle du volume globulaire total et aux modifications du volume plasmatique. [24]

### **2.3.2 Diagnostic d'une anémie**

#### **2.3.2.1 Interrogatoire et signes cliniques**

- ✓ Age, ethnie (africain, ...), contexte (grossesse, ...), profession, traitements en cours (AZT, ...), ATCD personnels et familiaux.
- ✓ Signes cliniques évocateurs d'anémie, signes d'atteinte d'une autre lignée (syndrome hémorragique ou infectieux), signes tumoraux (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie, douleurs osseuses).

**2.3.2.2 Examen de 1ère intention :** FNS (Nombre de GR, GB et plaquettes, taux d'Hb et Ht, calcul VGM, CCMH et TGMH) + Aspect sur lame des GR.

**2.3.2.3 Interprétations des constantes érythrocytaires de Wintrobe :** Pour le calcul des constantes dans les formules suivantes, il faut utiliser les unités classiques des différents paramètres : soit T/L pour le nombre de GR, g/dl pour l'Hb et % pour l'Ht.

- ✓ **1<sup>ère</sup> constante** : VGM (Volume globulaire moyen) : en Femtolitre, fl (ou  $\mu^3$ )

$$\text{VGM} = \text{Hb} \times 100 / \text{nbre de GR}$$

$\geq 100$  fl : Macrocytose

$80 < \text{VGM} < 100$  : Normocytose

$\leq 80$  fl: Microcytose

En pratique, le VGM n'est plus calculé à partir de l'hématocrite (Ht) mais il est mesuré directement par l'automate (un cytomètre de flux mesure le volume de chaque GR pour en faire la moyenne). Cette mesure nous permet ainsi de calculer l'hématocrite et l'indice de distribution des érythrocytes.

- ✓ **2<sup>ème</sup> constante** : CCMH (Concentration corpusculaire moyenne en Hb) : en g/dl (ou %)

$$\text{CCMH} = \text{Hb} \times 100 / \text{ht}$$

$\geq 35$  % : Impossible

$32 < \text{CCMH} < 35$  : Normochromie

$32$  %  $\leq$  : Hypochromie

- ✓ **3<sup>ème</sup> constante** : TGMH (Teneur globulaire moyenne en Hb) : en pg/GR

$$\text{TGMH} = \text{HB} \times 10 / \text{GR}$$

Elle présente peu d'intérêt. Elle a à peu près la même signification que la CCMH et renseigne sur l'hypochromie. D'ailleurs, elle n'est que la résultante de l'opération  $\text{TGMH} = [\text{CCMH} \times \text{VGM}] / 100$ . [17]

**2.3.2.4 Diagnostic étiologique** : A partir des examens de première intention et leurs résultats on interprète et on commence à rechercher l'étiologie :

- a) Si :  $\text{VGM} \leq 80$  fl : Anémie microcytaire +/- hypochrome. Ces anémies sont toujours dues à une insuffisance de production de l'Hb :
- Soit on observe des anomalies de synthèse au niveau de l'hème : Déficit en fer, inhibition d'enzyme du métabolisme de l'hème dans le saturnisme, anémie sidéroblastique génétique.
  - Soit on observe des anomalies de synthèse au niveau des chaînes de globines : Thalassémies.
- b) Si  $\text{VGM} \geq 80$  fl : Anémie non microcytaire ,Dans cette situation on fait appel un autre paramètre indispensable à la recherche étiologique de cette anémie qui est la mesure du taux des réticulocytes.

**b.1 Mesure du taux des réticulocytes** : Les réticulocytes sont les jeunes globules rouges contenant encore un peu d'ARN cytoplasmique qui permet de les mettre en

évidence par une coloration spéciale au Bleu de crésyl). Le nombre de réticulocytes s'exprime toujours en valeur absolue (= % de réticulocyte  $\times$  Nbre de GR). Lorsqu'il n'existe pas d'anémie, le taux est normal entre 25 et 100 G/L.

**b.2 Interprétation du taux des réticulocytes :** on observe 02 situations :

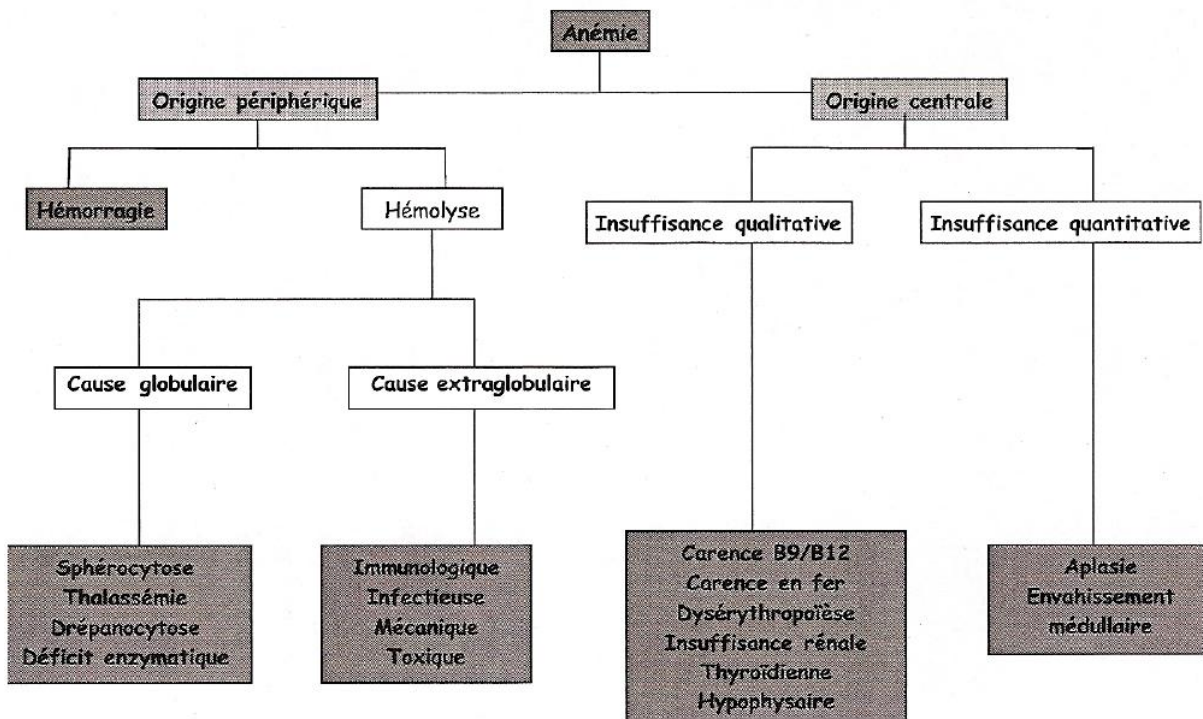
**b.2.1 Si le taux de réticulocytes est Inférieur à < 120 G/L :** Anémie arégénérative :

On doit distinguer les anémies normocytaires et macrocytaires ; ce sont des anémies d'origine centrale ; Anémies par défaut de production des globules rouges qui peut être due soit à :

- ✓ Une insuffisance médullaire quantitative par défaut de cellules souches. Celui-ci peut toucher l'ensemble des cellules hématopoïétiques (hypo ou aplasie médullaire) ou plus rarement la lignée érythroblastique (érythroblastopénie). Ou qualitative où la cellularité médullaire est normale ou augmentée, mais les cellules produites sont anormales c'est l'hématopoïèse ou l'érythropoïèse inefficace, exemples : carences en fer, en folâtes, en vitamine B12 et les dysplasies médullaires congénitales ou acquises.
- ✓ Les anémies causées par défaut de production sont :
  - L'anémie ferriprive
  - L'anémie aplasique
  - L'anémie mégaloblastique
- ✓ Il est à noter que le taux du VGM permet une meilleure orientation étiologique dans le cas de l'anémie arégénérative :
  - ✓ si VGM > 100 fl il s'agit d'une anémie macrocytaire :
    - Eliminer les causes évidentes : l'éthylisme, la grossesse, les chimiothérapies anti foliques et l'hypothyroïdie.
    - En l'absence de ces étiologies : dosage des vitamines B12 et B9 sérique et folates intra-érythrocytaires : Carence d'apport ou anémie de Biermer.
    - Faire un myélogramme : myelodysplasie
  - ✓ Si VGM normal (normocytaire) :
    - Eliminer les causes évidentes : IRC, syndrome inflammatoire, etc.
    - Faire un myélogramme (riche : hémopathies malignes ; pauvre : aplasie ou fibrose ; érythroblastopénie : toxique).

**b.1.2 Si le taux de réticulocytes est supérieur à 120 G/L : Anémie régénérative (origine périphérique) :** Dans les anémies régénératives, on retrouve les anémies par excès de perte (hémorragies aiguës) et par excès de destruction (hyper-hémolyse), c'est le cas de l'anémie hémolytique.

Les deux schémas ci dessous montrent la manière dont les anémies sont détectées et classées ainsi que leurs origines (étiologies) en fonction des examens et paramètres calculés. [31]



**Figure 2.4** Origines des anémies



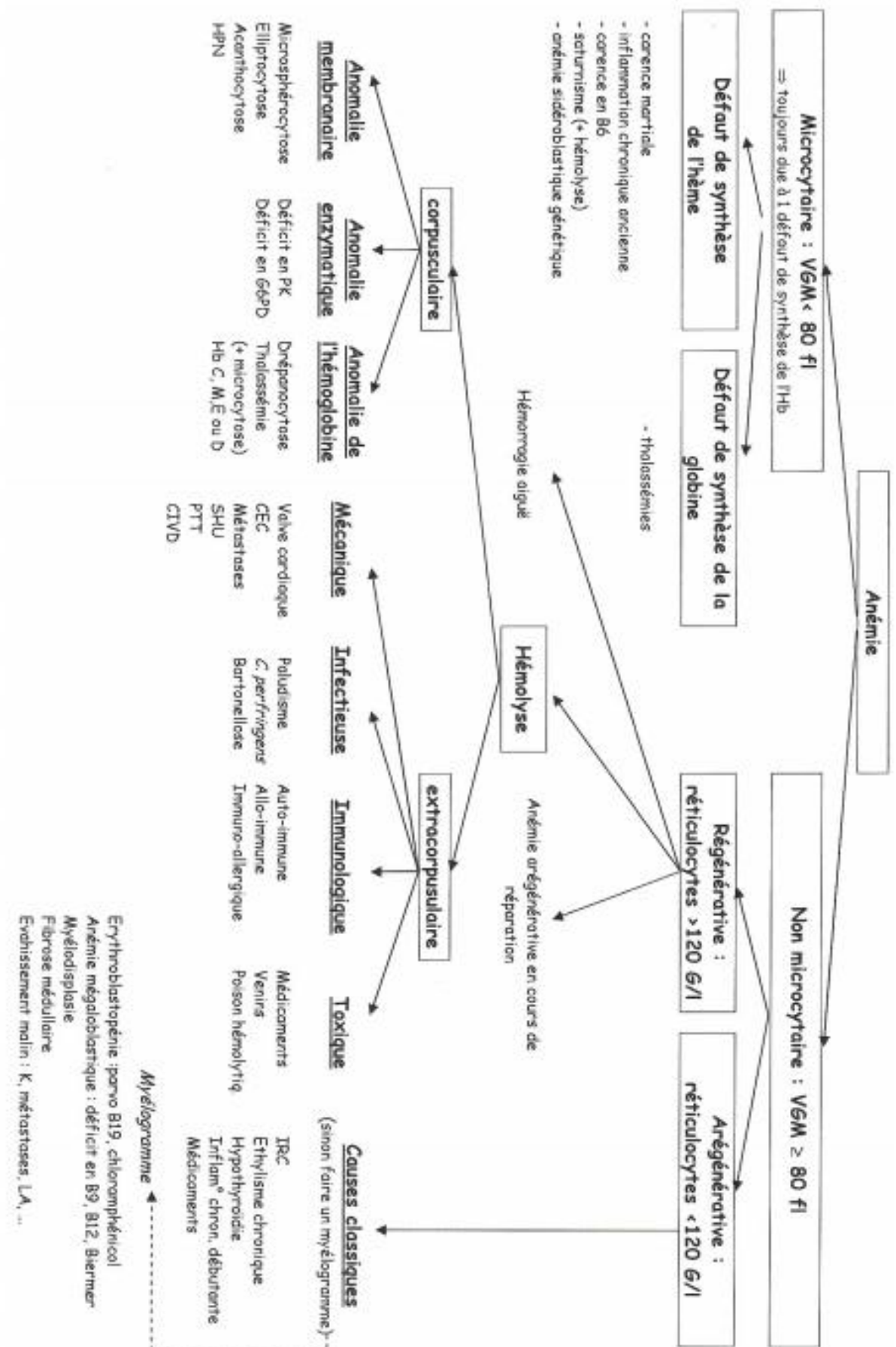


Figure 2.5 les Différentes causes des anémies

### 2.3.3 Cas de l'anémie hémolytique

Anémie normochrome, normocytaire, régénérative : Les anémies hémolytiques sont des anémies d'origine périphérique. C'est pourquoi, elles sont le plus souvent normocytaires car il n'y a aucune anomalie de production des GR mais uniquement un excès de leur élimination. Toutefois, elles peuvent devenir macrocytaires (si elles durent trop longtemps) à cause de l'hyper réticulocytose réactionnelle (un réticulocyte ayant un volume supérieur à celui d'un GR « adulte »).

#### 2.3.3.1 Diagnostic d'une anémie hémolytique

- a) **Orientation clinique :** En plus des signes classiques de l'anémie (pâleur, sensation de fatigue permanente, vertiges) s'ajoute des signes spécifiques de l'anémie hémolytique (yeux jaunes, urines foncées) identiques à ceux de l'hépatite et qui témoigne de la présence anormale dans le sang d'un pigment, la bilirubine normalement transportée dans les globules rouges.
  - b) **Diagnostic biologique :** Hémogramme : Anémie : normochrome, normocytaire ou macrocytaire et régénérative (réticulocytes > 120 G/l). L'anémie peut être absente si elle est compensée. Anomalies morphologiques sur le frottis (schizocytes, *corps de Heinz*, etc.).
    - Anémie d'intensité variable en fonction de la cause Normocytaire et Normochrome qui va devenir macrocytaire si l'état d'hypermélocytose persiste.
    - Anémie prolongée (exception des thalassémies qui sont microcytaires)
    - Régénérative (Réticulocytes > 120 G/L).
    - Aspect des GR : Rechercher la présence d'anomalie particulière évoquant une cause.
    - Les globules blancs et les plaquettes sont normaux ou légèrement élevés.
- ✓ Bilan d'hémolyse :
- Haptoglobine : basse (à associer à une protéine de l'inflammation : orosomucoïde, car l'haptoglobuline augmente en cas d'inflammation).
  - Bilirubine Non Conjugée : élevée.
  - LDH : élevé (due au LDH érythrocytaire → reflète le degré d'hémolyse intra-vasculaire mais n'est pas spécifique d'une hémolyse).

- Fer sérique et ferritine élevés. Ces signes nous indiquent un hyper catabolisme des globules rouges.
- Lors d'hémolyse intravasculaire : Hémoglobine plasmatique élevée (conférant une couleur rose au plasma) suivi d'une hémoglobinurie puis apparition méthémalbuminémie (fixation de l'Hb sur l'albumine conférant une couleur chocolat au plasma).
- ✓ Etude de la résistance globulaire : On fait une hémolyse osmotique avec des concentrations de plus en plus faible de NaCl.

**c) Diagnostic étiologique :**

- Dosages enzymatiques : G6PD, PK.
- Electrophorèse de l'hémoglobine.
- Recherche d'une anémie hémolytique auto ou iso immune : TADG etc...

**2.3.3.2 Les différentes causes d'anémies hémolytiques :**

- **Cas des hémolyses extra corpusculaires :** Elles peuvent être de cause immunologiques (cas de l'anémie hémolytique auto immune) ou non immunologique.
- Anémie de cause corpusculaire : ce sont des anémies périphériques régénératives dues à des anomalies intrinsèques de GR. Ces anémies sont le plus souvent constitutionnelles. Ces anémies peuvent être dues à :
  - Des Anomalies de la membrane des globules rouges.
  - Des Anomalie de la structure de l'hémoglobine ou de sa synthèse.
  - Des Anomalies enzymatiques :
    - **Déficit en Pyruvate Kinase :** Maladie autosomale récessive, caractérisée par un défaut de régénération en ATP. Il en résulte un déficit de la pompe à Na<sup>+</sup> et des anomalies au niveau des lipides membranaires provoquant l'hémolyse des GR. Cette anémie se présente donc comme une hémolyse chronique.
      - Clinique : anémie hémolytique chronique et risque de lithiase biliaire.
      - Autre test : le dosage de l'activité enzymatique de Pyruvate kinase : on assiste à une diminution.
      - Traitement : Transfusions ou Splenectomie (pour éviter que les hématies soient détruites trop rapidement).

- **Déficit en G6PD** : Maladie à transmission récessive liée au sexe touchant surtout les hommes (lié au chromosome X).

Physiopathologie : Le déficit en G6PD (enzyme clé de la glycolyse aérobie = shunt des pentoses) est dû à une instabilité de la molécule qui se dégrade prématurément dans le GR. L'absence de G6PD entraîne l'absence de NADP réduit et de glutathion réduit ce qui entraîne une accumulation de peroxyde et donc déformation de la membrane du GR et formation des corps de Heinz. [30][33]

## **Chapitre 3 : Déficit en G6PD**

---

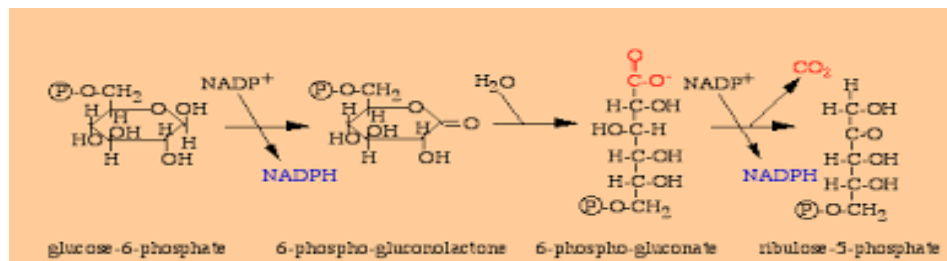
La G6PD est une enzyme essentiellement érythrocytaire, représentant la protection anti oxydante des globules rouges, ce chapitre vise à étudier cette enzyme, ainsi qu'une anomalie génétique très répandue dans le monde qui est le déficit en G6PD.

### 3.1 Généralités sur la G6PD

Les enzymes sont responsables de la catalyse des diverses réactions métaboliques importantes dans l'organisme, la Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase (G6PD) est l'une de ces enzymes, cette enzyme largement distribuée au niveau des cellules de l'organisme déclenche la première réaction de la voie des Pentoses Phosphate, qui génère un coenzyme appelé le NADPH.

La voie des pentoses phosphates est l'une des voies principales du métabolisme énergétique de la cellule, avec la glycolyse. La Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase est impliquée dans cette seconde voie du catabolisme des glucides. En effet elle catalyse la première phase oxydative et transforme le glucose 6-phosphate en 6-phosphogluconolactone, qui s'hydrolyse classiquement en 6-phosphogluconate. Lors de cette réaction, une molécule de NADP<sup>+</sup> est réduite en NADPH + H<sup>+</sup>.

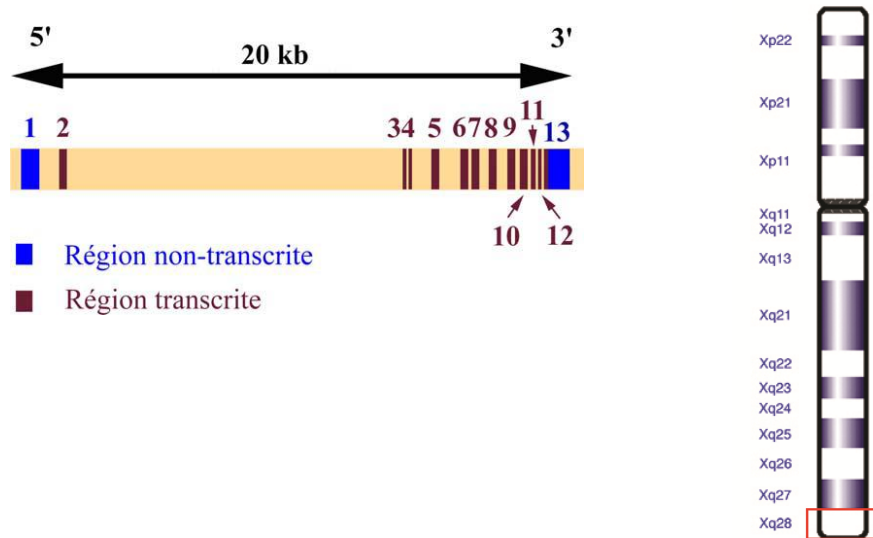
La seconde réaction de la voie des pentoses phosphates, est caractérisée par la transformation du 6-phosphogluconolactone en Ribulose-5-phosphate; et produit également du NADPH, mais, chez les sujets déficitaires en G6PD, elle est totalement perturbée par le ralentissement de la première étape. [36]



**Figure 3.1** : Les deux réactions de la voie des Pentoses Phosphates (oxydative et non oxydative)

#### 3.1.1 Génétique

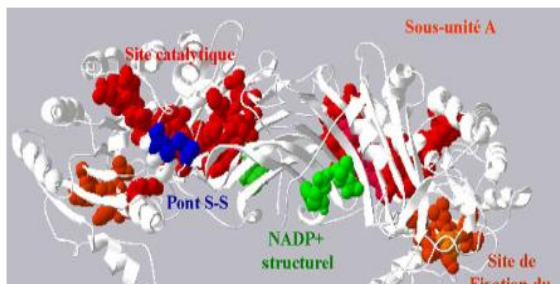
Le gène codant pour la G6PD est situé dans la partie télomérique du bras long du chromosome X (Xq28); il est formé par 13 exons (Le 1er exon n'est pas traduit et l'intron situé entre les exons 2 et 3 représente à lui seul près des deux tiers de la taille de gène) et mesure 18 kilo paires de bases environ. Toutefois, sa région codante ne comprend que 1545 paires de bases ce qui correspond à une protéine enzymatique formée par 515 acides aminés. On connaît de très nombreux allèles (plus d'une centaine), dont certains ont une fréquence supérieure à 1%.



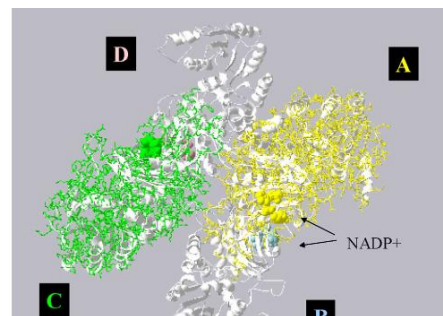
**Figure 3.2** deux schémas expliquant l'emplacement du gène codant pour la *g6pd* au niveau du chromosome X.

### 3.1.2 Structure

La G6PD est un tétramère formé de la réunion de deux homodimères (deux dimères identiques). Le monomère de G6PD est une protéine de 514 acides aminés codés sur le locus Xq28. Les représentations ci-dessous expliquent la structure tridimensionnelle de la G6PD. La Figure 3.3 montre le site catalytique et la zone de contact entre les sous unités A et B stabilisées par une molécule de NADP<sup>+</sup>. Quant à la Figure 3.4, elle illustre le site de fixation du coenzyme contenant une molécule NADP<sup>+</sup> qui lui étroitement liée.[36]



**Figure 3.3** Le site catalytique et la zone de contact d'une enzyme



**Figure 3.4** Le site de la fixation d'une coenzyme

### 3.1.3 Localisation

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 séquences entre les diverses enzymes est très forte : 94 % entre mammifères et 20 % entre mammifères et micro-

organismes. La localisation qui nous intéresse le plus dans de l'organisme est sa présence au niveau de l'hématie. [30]

### 3.1.4 Rôle de la G6PD au niveau de globule rouge

Dans un globule rouge normal, le NADP<sup>+</sup> se trouve en majeure partie sous sa forme réduite (NADPH) et l'activité de la G6PD ne représente qu'environ 2 % du maximum de son activité. Le NADPH et l'ATP inhibent l'enzyme et le NADP<sup>+</sup> est lié à la catalase.

Lors d'un stress oxydatif, il ya augmentation de l'oxydation du NADPH et simultanément une levée de l'inhibition de la G6PD, entraînant proportionnellement une augmentation de l'activité enzymatique et du NADPH. Cette augmentation de l'activité réductrice permet au globule rouge normal de faire face aux conditions oxydatives auxquelles il peut être confronté et l'importance de ses réserves en NADP<sup>+</sup> l'aide à faire face aux actions oxydatives élevées. C'est ainsi que les hématies des sujets atteints d'un déficit en G6PD produisent moins de NADPH indispensable à la détoxification des radicaux libres produits par le métabolisme, les rendant beaucoup plus sensibles aux agressions oxydatives.

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

Dans la figure 3.5 la production de NADPH maintient à un haut niveau le pool de glutathion réduit et stabilise la structure de la catalase. Ceci permet à la cellule de se défendre contre tout stress oxydant. [36]

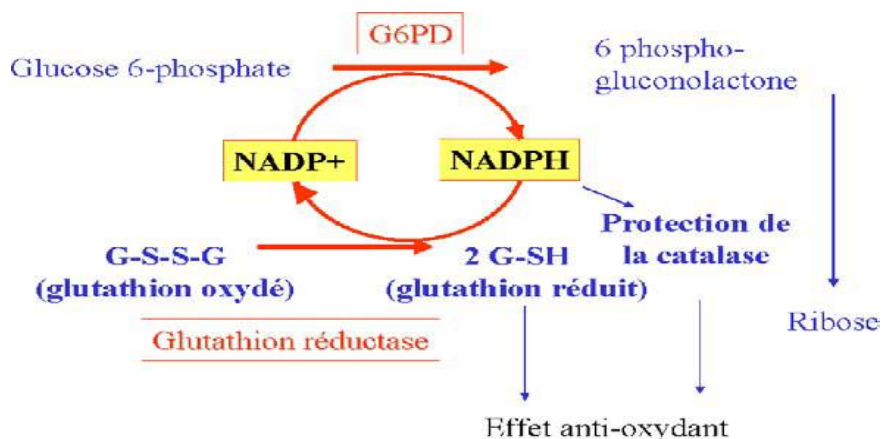


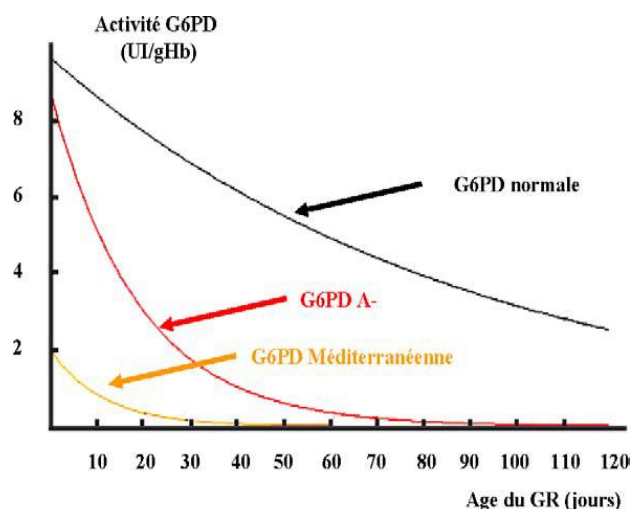
Figure 3.5 Rôle de la G6PD dans la protection anti oxydante.



### 3.1.5 Variation de l'activité de la g6pd

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 en l'absence d'un stress oxydant. Avec une demi-vie de 62 jours, le stock d'enzymes disponibles diminue régulièrement avec l'âge de la cellule. Chez le sujet normal, cette activité reste largement supérieure aux besoins de l'érythrocyte, ce qui explique la bonne tolérance d'un déficit modéré. [36]

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 G6PD méditerranéenne possède un temps de demi vie très court par rapport aux autres types. 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 elle est de 3 %, enfin après 90 jours l'activité n'est plus que de 0,8 % et l'hématie termine alors sa vie avant les 120 jours habituels. [21]



**Figure 3.6** Décroissance de l'activité G6PD en fonction de l'âge de l'érythrocyte (sujet normal et sujet portant G6PD A- et G6PD méditerranéenne). [36]

Il est à noter qu'une absence totale d'activité enzymatique dans la cellule n'a jamais été observée chez l'homme car l'oxydoréduction cellulaire serait impossible à produire, étant donné qu'il n'y aurait pas assez de facteurs engendrant cette réaction. Une aussi grande carence ne pourrait soutenir la vie de l'individu. [15]

## **3.2 Déficit en G6PD**

### **3.2.1 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.

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*). [18]

Au début du XXe siècle, des médecins du sud de l'Italie et de la Sardaigne décrivent chez plusieurs patients une crise d'anémie aiguë consécutive à l'ingestion des fèves, qu'ils nomment « Favisme ». 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. [36]

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. [34]

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

Et encore en (1956), la transmission héréditaire de cette maladie a été établie. [6]

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

En 1959, Beutler décrit le mécanisme biochimique de l'anémie hémolytique après la prise des médicaments oxydants. [19]

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 variantes biochimiques.

Dès 1967, on publie les premières listes de médicaments néfastes, dont les sulfamides. [13]

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.

En 1996, on développe le modèle de la G6PD humaine en trois dimensions. [27] L'analyse moléculaire des variantes biochimiques montre qu'en réalité, le nombre de variantes avait été surestimé. À ce jour, environ 120 variantes moléculaires ont été mises en évidence. On comprend désormais pleinement la physiopathologie de cette maladie et on continue à découvrir des variantes moléculaires. Toutefois, hormis chez les spécialistes, cette pathologie reste assez méconnue chez la population générale. Aussi, en 2006, l'AFSSA édite les recommandations alimentaires destinées aux personnes atteintes de déficit en G6PD.

En février 2008, l'AFSSAPS publie un Référentiel « Médicaments et Déficit en G6PD ». [23]

### **3.2.2 Epidémiologie**

#### **3.2.2.1. Répartition mondiale**

Le déficit en G6PD est largement répandu au monde, c'est le déficit le plus fréquent. En effet il est présent sur tous les continents, Il concerne quelques 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. Selon les pourcentages d'atteinte des populations seuls 3,4% sont susceptibles d'être victimes de manifestations cliniques, d'après l'OMS.

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.

Les zones les plus touchées du globe sont l'Afrique, l'Europe du Sud, le Moyen-Orient, l'Asie du Sud-Est, l'Inde, les îles du Pacifique Sud et Central. Du fait des migrations de populations, la prévalence a récemment augmenté dans certains pays d'Europe du Nord, en Amérique du Nord et du Sud. [23]

#### **3.2.2.2 Epidémiologie du déficit en Algérie**

L'Algérie, un pays du bassin méditerranéen fort consommateur de fèves, compte entre 0,5 et 3 % de la population atteinte de déficit en G6PD, ces chiffres restent très approximatifs en absence de données précises sur le déficit. [2]

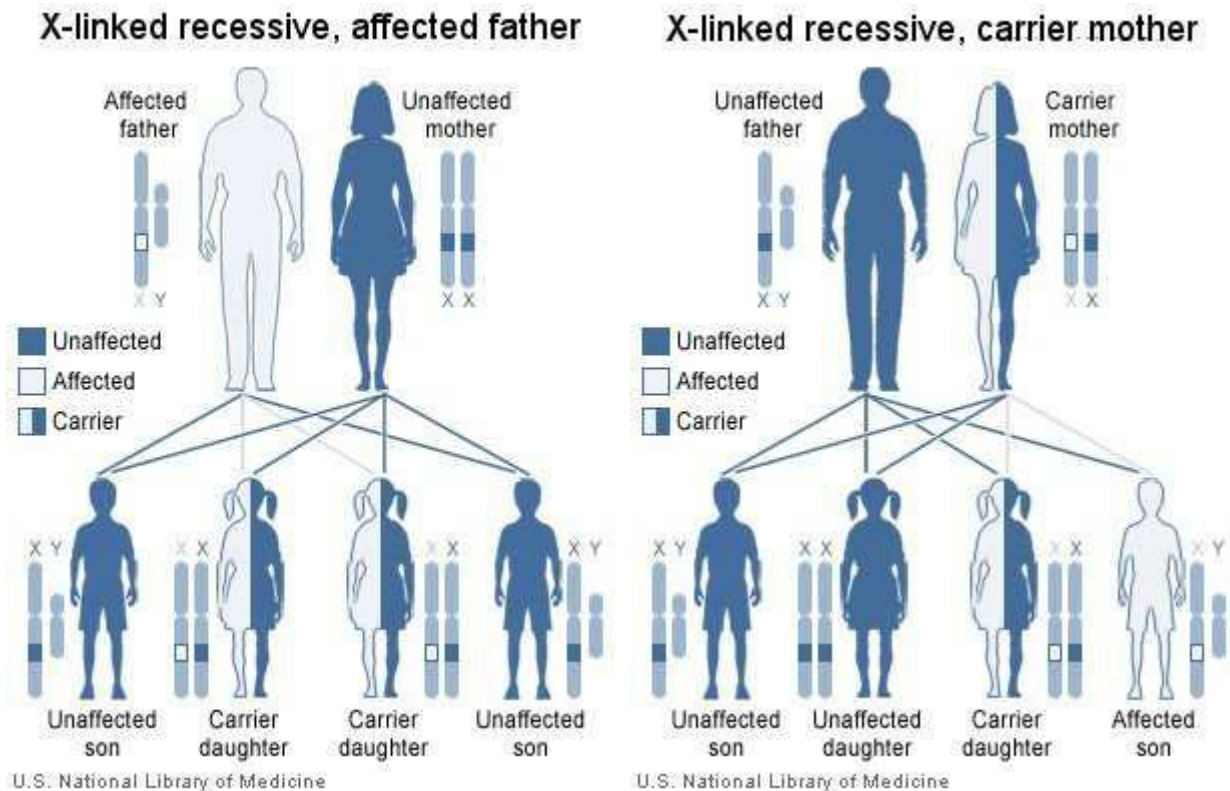
### **3.2.3 Génétique du déficit en g6pd et variantes**

#### **3.2.3.1 Génétique et transmission du déficit**

Le déficit en G6PD est une affection génétique liée au chromosome X, ce sont essentiellement les femmes qui le transmettent ; sur le plan santé ces femmes sont généralement saines mais peuvent transmettre le déficit à leurs enfants. La transmission héréditaire du déficit en G6PD montre un modèle typique de transmission liée au chromosome X, qui a été identifiée par le fait que le favisme avait une incidence plus élevée chez les hommes que chez les femmes, bien avant que le déficit enzymatique en G6PD n'ait été identifié comme en étant la cause. Les sujets de sexe masculin sont hémizygotés pour le gène de la G6PD et peuvent, par conséquent, avoir une expression normale des gènes ou être déficients en G6PD. Les sujets de sexe féminin, qui ont deux copies du gène codant pour l'enzyme, sur chaque chromosome X, peuvent avoir un gène d'expression normale ou hétérozygote.

Dans certaines populations, dont la fréquence de l'allèle déficient est très élevée, il est possible de trouver des femmes homozygotes déficientes. Les femmes hétérozygotes sont des mosaïques génétiques, résultat de l'inactivation du chromosome X (dans une cellule, un des chromosomes X est inactif, mais dans les différentes cellules l'inactivation de l'un ou l'autre des chromosomes X se fait au hasard). C'est ainsi qu'un sujet féminin hétérozygote peut avoir des cellules déficientes en G6PD, telles que celles observées chez un sujet masculin. Par conséquent, ces femmes peuvent présenter le même phénotype physiopathologique. Bien que les femmes hétérozygotes, en moyenne, ont des manifestations cliniques moins sévères que les hommes déficients en G6PD, certaines développent des anémies hémolytiques aiguës sévères. [13]

## 3.2.3.2 Les probabilités de transmission



**Figure 3.7** transmission héréditaire liée à X du déficit en g6pd. [2]

- Si le père est déficitaire (son seul X est anormal) et la mère est saine (ses deux X sont normaux) :
  - Toutes les filles seront transmettrices
  - Tous les garçons seront sains
- Si le père est déficitaire (son seul X est anormal) et la mère est transmettrice (un X est anormal, l'autre X normal) :
  - Si c'est une fille : il y a un risque sur deux (50%) qu'elle soit déficitaire et un risque sur deux (50%) qu'elle soit transmettrice.
  - Si c'est un garçon : il y a un risque sur deux (50%) qu'il soit déficitaire
- Si le père et la mère sont tous les deux déficitaires (leurs deux X sont anormaux) :
  - Toutes les filles seront déficitaires
  - Tous les garçons seront déficitaires
- Si le père est sain et la mère est transmettrice (un X est anormal, l'autre X normal) :
  - Si c'est une fille : il ya un risque sur deux (50%) qu'elle soit transmettrice .
  - Si c'est un garçon : il ya un risque sur deux (50%) qu'il soit déficitaire.

- e) Si le père est sain (son seul X est normal) et la mère est déficitaire (ses deux X sont anormaux) :
- Toutes les filles seront transmettrices
  - Tous les garçons seront déficitaires

Toutes les mutations du gène codant pour la G6PD qui se traduisent par une enzyme déficiente, affectent la séquence codante. 140 mutations ont été identifiées, dont la plupart sont des substitutions d'une seule base menant à des remplacements d'acides aminés. De nombreuses mutations ponctuelles ont été enregistrées à plusieurs reprises dans les différentes parties du monde, ce qui suggère que l'origine provenant d'un ancêtre commun est peu probable et qu'il s'agit, par conséquent, probablement de nouvelles mutations ayant submergé indépendamment. [10]

### 3.2.3.3 Variantes

Plus de 400 variantes biochimiques du déficit en G6PD ont été identifiées, incluant d'autres critères tels que les propriétés physico-chimiques (stabilité thermique et variables de comportement chromatographiques) et cinétiques. L'OMS a établi une classification des différentes variantes de G6PD selon leur activité, en cinq catégories présentées dans le tableau suivant :

<b>Tableau 3.1</b> Classification OMS des variantes enzymatiques de la G6PD en cinq classes, dont trois déficitaires. [13]		
<b>Classe</b>	<b>Critères</b>	<b>Exemple de variantes</b>
Classe I	Anémie hémolytique chronique, activité enzymatique inférieure à 10 % de la normale (sévère)	Rare
Classe II	Anémie hémolytique intermittente, activité enzymatique inférieure à 10% de la normale (sévère)	Type « méditerranéen »
Classe III	Anémie hémolytique suite à un stress oxydatif, activité enzymatique comprise entre 10 et 60% de la normale (modéré)	G6PD A-
Classe IV	Pas de déficit, activité enzymatique comprise entre 60 et 150% de la normale	G6PD B
Classe V	Pas de déficit, activité accrue, supérieure à 150% de la normale.	Rare

L'examen des variantes de la G6PD montre que, dans la plupart des cas, le déficit est dû à l'instabilité de l'enzyme, ce qui implique que des substitutions d'acides aminés dans

**Chapitre 3 : Déficit en G6PD**

différentes localisations peuvent déstabiliser l'enzyme, Les substitutions rencontrées dans les différents phénotypes intéressent l'acide aminé n° 68, 126, 188 et 323 :

Variants	N° Acides aminés			
	68	126	188	323
B (+)	Val	Asn	Ser	leu
A (+)	-	Asp	-	-
B (-)	Met	Asp	-	-
A (-)	-	Asp	-	pro
Méditerranée	-	-	Phe	-

Le phénotype des variantes isolées d'après ces propriétés est désigné par Gd suivi d'un signe arithmétique :

(+) Normal

(-) Déficient. [10]

Selon le degré d'activité (Tableau 3.1), le signe arithmétique doit être suivi de la lettre A ou B pour les variantes initialement décrites ou du nom de la ville, de l'hôpital où les autres variantes ont été observé.

Description générale de l'enzyme	Phénotype (homme)	Génotype (homme)
Enzymes normales	Gd (+) B	Gd B
Enzyme déficitaire ayant une mobilité électrophorétique analogue à celle de B présente dans de nombreuses populations avec une fréquence indiquant un polymorphisme	Gd (-) Méditerranée	Gd Méditerranée
Enzyme ayant une activité voisine de la normale et une mobilité électrophorétique supérieure à celle de B et présente chez les noirs avec une fréquence indiquant le polymorphisme	Gd (+) A	GdA
Enzyme déficitaire ayant une mobilité électrophorétique analogue à celle de A et assez présente chez les noirs avec une fréquence indiquant le polymorphisme	Gd (-) A	GdA

Donc nous avons principalement les variantes et types suivants :

*Le Diagnostic de certitude du déficit en Glucose 6 Phosphate déshydrogénase*

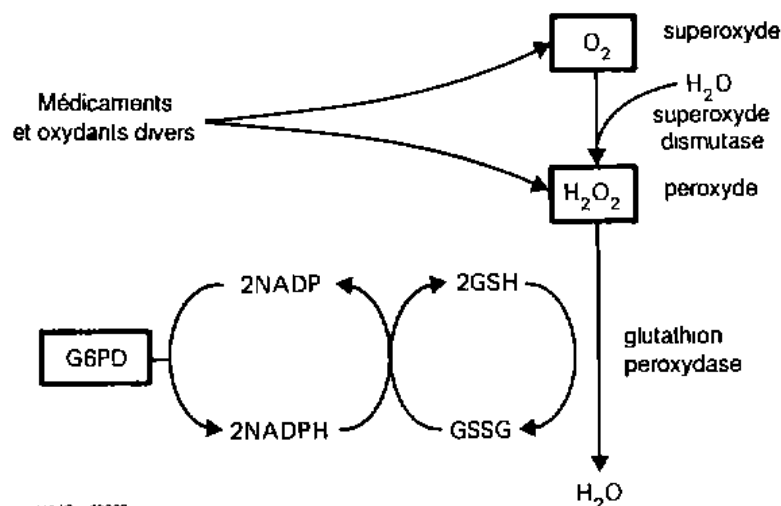
- ✓ **G6PD ayant une activité normale :** La G6PD "normale" de type B est la plus répandue dans l'ensemble des populations étudiées. En dehors du type B, d'autres types de G6PD ont également été détectés chez des individus normaux dont la plus fréquente est le type A que l'on trouve chez 30 % des sujets originaires d'Afrique. Il est caractérisé par une activité spécifique légèrement plus basse que celle du type B, une mobilité plus rapide, conséquence d'une substitution d'un acide aminé de la chaîne où l'acide aminé Aspartate remplace l'asparagine en position 126 du gène, donne la variante G6PD A. Un type à mobilité électrophorétique lente a été décrit mais il semble plus rare que les deux autres.
- ✓ **G6PD déficitaire :** Parmi les nombreuses variantes déficitaires en G6PD qui ont été décrites, deux grands types sont particulièrement répandus dans le monde.
  - **Le type A(-) :** Toutefois, une seconde mutation retrouvée sur ce même allèle entraîne cette fois une diminution de l'activité enzymatique et correspond à la variante G6PD A-, Les GR des déficients ont une activité correspondant à environ 10 à 60 % de l'activité normale de la G6PD. La mobilité électrophorétique de ce type de G6PD est identique à celle du type A. celle-ci représente environ 20 % de la population noire africaine et 11% de noirs américains. L'instabilité de la protéine, qui est créée dans le déficit de type A-, réduit la demi-vie de la protéine de 62 jours à 13 jours et son activité ne représente plus que 0,8 % de celle d'un globule rouge jeune. La classification internationale classe la G6PD A- dans le type III.
  - **Le type méditerranéen ou B(-) :** Une variante plus sévère que la variante A-, dite méditerranéenne, présente quant à elle une demi-vie de 8 jours de la protéine. C'est la raison pour laquelle cette variante peut conduire, en présence de facteurs déclenchants, à des accidents hémolytiques sévères et est classée dans le type II (Tableau3.1). Ce type « méditerranéen » est retrouvé, comme son nom l'indique, dans les populations du pourtour méditerranéen, mais aussi au Proche et Moyen- Orient.
- ✓ **G6PD hyperactive :** en plus des variantes décrites ci-dessus , une autre variante G6PD a été décrite avec une activité nettement supérieure à la normale et une mobilité électrophorétique plus grande : c'est la G6PD "Hektoen". Ce type de G6PD ne donne pas d'anémie hémolytique et est asymptomatique. [3]



### 3.3 La Physiopathologie du déficit en G6PD

La déficience en G6PD altère le fonctionnement de la voie des pentoses, une des quatre voies principales du métabolisme énergétique (figure 3.8). En effet, la G6PD est l'enzyme permettant la réduction du (NADP<sup>+</sup>) en (NADPH) par récupération d'atome d'hydrogène du glucose 6-phosphate qui devient 6-phosphogluconolactone. [34] Le NADPH joue un rôle important dans la réduction des agents oxydants, en permettant de maintenir le pool de glutathion réduit au niveau normal, particulièrement dans les globules rouges. Cette voie de synthèse est la seule source de NADPH dans le globule rouge. Le NADP réduit est indispensable à la protection de l'hématie et de son hémoglobine contre l'oxydation compte tenu de leur rôle dans le transport de l'oxygène.

Le glutathion intervient dans la protection contre l'oxydation. Il est fabriqué par les globules



**Figure 3.8** Mécanisme de la protection du globule rouge contre le stress oxydatif

rouges, où il s'y trouve à une teneur importante sous sa forme réduite (GSH). Le glutathion réduit est capable de reformer des groupes -SH ayant été oxydés et s'oxyde lui-même dans une réaction avec les peroxydes et sous l'action de la Glutathion Peroxydase et devient alors GSSG (forme oxydée du glutathion). Cependant, pour régénérer du GSH (forme réduite) grâce à la Glutathion Réductase, le NADPH est indispensable et cette fonction représente ainsi la fonction plus importante du NADPH dans les globules rouges. Ce mécanisme est une phase essentielle de lutte contre le stress oxydatif cellulaire. [36]

Les érythrocytes, par essence énucléés, possèdent une quantité finie de G6PD. Ils ne peuvent ni la renouveler, ni l'augmenter faute de matériel génétique et de production. Selon la profondeur de l'anomalie génétique, la G6PD érythrocytaire peut avoir une durée de vie

### Chapitre 3 : Déficit en G6PD

limitée, parfois très inférieure à la durée de vie normale de l'hématie qui est de 120 jours. Le sujet déficitaire dispose donc d'un stock d'érythrocytes incapables de résister à un stress oxydatif. Ce pool est d'autant plus grand que la durée de vie de l'enzyme est courte.

En présence de molécules nocives (médicaments, vicine et covicine contenues dans les fèves), ces érythrocytes dont le stock de G6PD est épuisé ne pourront pas réduire le NADP<sup>+</sup> en NADPH. Il n'y a plus de production de glutathion réduit faute de NADPH, donc plus de protection cellulaire contre le stress oxydatif.

La Figure 3.8 illustre la manière avec laquelle la G6PD régénère le NADPH qui protège le globule rouge contre les peroxydes et les super oxydes apparus en présence de conditions oxydatives.

L'exploration de ces mécanismes cellulaires améliore la compréhension du stress oxydatif, responsable de la fragilisation membranaire de l'hématie et de l'altération irréversible de l'Hémoglobine qui va précipiter sous forme de corps de Heinz intra érythrocytaires. La lyse cellulaire amène à une anémie hémolytique avec son cortège de manifestations cliniques et complications potentiellement mortelles. [34]

## **3.4 Quand est ce qu'on suspecte un Déficit en G6PD ?**

Une personne déficitaire est généralement une personne qui est asymptomatique, jusqu'à ce qu'un ensemble de facteurs possédant une activité oxydante interviennent et provoquent des épisodes hémolytiques dont la sévérité diffère d'un sujet à un autre, et dépend de l'ampleur du facteur et du type du déficit.

### **3.4.1 Circonstances de découverte**

Les sujets suspectés déficients en G6PD hospitalisés ou présents en consultation présentent généralement un tableau clinique évocateur d'une anémie hémolytique faisant suspecter le déficit par le clinicien, ces patients peuvent être de toutes catégories d'âge mais l'idéal est de détecter le déficit durant l'enfance.

L'interrogatoire est très important dans le but de :

- Détecter l'implication d'un éventuel facteur oxydant.
- Rechercher des antécédents familiaux de déficits en G6PD.
- Rechercher des antécédents d'ictère néonatal personnel ou familial. L'*American Academy of Pediatrics* recommande de rechercher systématiquement le déficit en G6PD chez tous les nouveau-nés qui ont un taux de bilirubine supérieur à 150 µmol/L ou ceux dont l'interrogatoire parental retrouve des cas d'ictère néonatal dans la fratrie.

- Patients atteints de Drépanocytose : On recherchera systématiquement le déficit en G6PD chez ces patients car les populations concernées sont superposables et les symptômes d'un éventuel déficit en G6PD associé pourraient être attribués à tort à une crise de falciformation.

**3.4.1.1 Ictère néonatal :** Un nouveau-né déficient en G6PD présente un risque plus accru de subir un ictère qui est généralement précoce, survenant au cours des premières heures ou premiers jours après la naissance, cet ictère devient rapidement important, et s'associe à une destruction par éclatement des hématies entraînant l' [Anémie](#). D'autre part On peut également constater, une [hépatomégalie](#) et une splénomégalie résultante d'une fabrication plus importante que la normale des globules rouges. [42]

Les données des études indiquent que près d'un tiers des nouveau-nés du sexe masculin présentant un ictère néonatal ont un déficit en G6PD, mais le déficit est moins fréquent chez les nouveau-nés de sexe féminin présentant un ictère. La fréquence de survenu d'ictère chez les déficients semble varier d'une population à une autre et même au sein d'une même population en fonction des facteurs environnementaux temporels, et génétiques.

Il est recommandé de faire un dosage de la G6PD surtout chez les nouveaux nés ictériques surtout en absence d'incompatibilité foeto maternelle. Certaines études suggèrent même de faire un dosage systématique de la G6PD chez les nouveaux nés ictériques surtout ceux appartenant aux populations à risque.

A signaler qu'à des taux très élevés, un ictère non traité peut laisser des séquelles neurologiques suite à la liaison de la bilirubine au tissu graisseux du système nerveux central. [2]

**3.4.1.2 L'anémie hémolytique :** L'anémie hémolytique est le 1<sup>er</sup> tableau clinique évocateur du déficit en G6PD surtout en présence d'exposition à un facteur oxydant.

- **Chez l'enfant :** Selon les pédiatres, le motif de consultation le plus fréquent dans les suspicions du déficit en G6PD est la pâleur et la fatigue subites de l'enfant en effet le patient se présente généralement avec la clinique suivante :
  - Fièvre, Frissons, Fatigue
  - Arthralgies
  - Douleurs abdominales
  - Malaises
  - Etat de choc (dans les cas sévères)
  - Urines foncées
  - Essoufflement (dyspnée)

- Tachycardie

Les bilans biologiques vont révéler **une Anémie hémolytique** de sévérité variable. [2]

- **Chez l'adulte** : le tableau clinique est le même que chez l'enfant.

L'hémolyse et L'installation de l'anémie n'apparaissent qu'après exposition à l'un des facteurs déclenchant ayant un pouvoir oxydatif :

- ✓ Anémie hémolytique et prise médicamenteuse : De nombreux xénobiotiques ont été incriminés comme responsables de l'hémolyse chez le sujet déficient en G6PD en exerçant un effet oxydant sur les érythrocytes, cependant certains principes actifs sont démontrés comme médicaments hémolysants sûres (même à faible doses) alors que pour d'autres comme le paracétamol à titre d'exemple ces médicaments sont hémolysants mais à fortes doses seulement et donc une prudence s'impose. La réponse pour un médicament donné varie d'un individu à un autre et dépend aussi du 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 xénobiotique) ou dynamiques.

Pour certains xénobiotiques, le mécanisme de toxicité est connu. Ainsi, 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 détoxification 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, sont à risque de provoquer une hémolyse et de majorer la méthémoglobinémie chez un sujet déficient en G6PD. Ainsi, en cas d'échec du traitement d'une méthémoglobinémie par bleu de méthylène, il est possible de suspecter un déficit en G6PD : le déficit en NADPH érythrocytaire provoque en effet, une action méthémoglobinisante paradoxale du bleu de méthylène.

- ✓ Anémie hémolytique et infection : L'infection est probablement la cause la plus fréquente d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD, souvent des épisodes attribués à tort à des médicaments sont en fait dus à une infection. Dans ces cas, l'anémie hémolytique s'accompagne d'un discret ictère et d'une réticulocytose faible ou absente, retardant de ce fait la guérison de l'anémie. Les agents infectieux les plus fréquemment associés aux crises hémolytiques sont *Escherichia coli*, le streptocoque bêta hémolytique et les Rickettsies. Une hépatite virale peut également induire une hémolyse sévère.
- ✓ Anémie hémolytique et Alimentation (FAVISME) : L'aliment le plus souvent responsable du déclenchement d'une crise hémolytique est la consommation des fèves d'où l'appellation FAVISME. Le favisme est l'une des manifestations les plus graves du déficit en G6PD surtout dans les pays méditerranéens où la consommation des fèves est assez importante. L'hémolyse débute quelques heures après l'ingestion des fèves, donnant une coloration foncée aux urines (rouges, voire noires), et pouvant évoluer vers un état de choc. Les fèves contiennent deux glycosides, la Vicine et la Convicine, dont l'hydrolyse conduit à la Divicine et à l'Isouramil, composés dont les propriétés oxydantes sont voisines de celles de la Quinine.[2]

#### 3.4.1.3 Déficit en G6PD et autres pathologies :

- Déficit en G6PD et Drépanocytose : La Drépanocytose et le déficit en G6PD sont deux anomalies génétiques du globule rouge, responsables d'anémie hémolytique, Leur association chez le même patient mérite d'être reconnue afin de mieux adapter la prise en charge, des études menées dans différentes régions du monde ont démontré la prévalence élevée du déficit en G6PD chez les sujets drépanocytaires d'où la recommandation de faire une détermination de l'activité G6PD chez ces sujets cependant le mécanisme reste méconnu et aucune de ces études n'a montré la présence d'impact du déficit sur le profil évolutif de ces malades . [2]
- Déficit en G6PD et Paludisme : Le paludisme ou malaria est une érythrocytopathie hémolysante et fébrile due à la présence et à la multiplication dans l'organisme humain d'un protozoaire sanguicole du genre *Plasmodium*. Dans certains cas l'homme présente une résistance d'origine héréditaire au paludisme due à la présence d'une substance non propice au développement du parasite ou de l'absence de récepteurs impliqués dans la pénétration du parasite dans les cellules hôtes. Les facteurs de cette

résistance sont présents dans la membrane des érythrocytes ou à l'intérieur de ces cellules : c'est le cas de déficit en G6PD. [20]

En réponse à toute infection, des composés oxydants sont libérés dans les cellules et conduisent, dans le globule rouge, à des altérations membranaires avec formation d'épitopes reconnus par le système immunitaire.

Ces manifestations sont normalement atténuées par les systèmes réducteurs de l'hématie. En cas de déficit en G6PD, ces mécanismes de défense érythrocytaires sont défailants et les cellules altérées sont hémolysées.

Une telle situation est un avantage pour l'hôte lors de l'infestation palustre, puisque le parasite est particulièrement sensible aux agents oxydants : le globule rouge d'un sujet déficient en G6PD, plus riche en composés oxydants, est un milieu peu favorable à son développement.

Les expériences de culture de parasites effectuées sur des globules de sujets déficients pour la variante méditerranéenne le montrent plus nettement que chez les porteurs de la variante A- Cet effet n'est cependant que transitoire, car le parasite s'adapte rapidement mais cette adaptation est toute relative, car il reste particulièrement fragile à tout nouveau stress oxydant. [36]

### **3.5 Traitement et prévention**

Le déficit en G6PD ne présente pas de caractère évolutif, il n'affecte pas l'espérance et la qualité de vie, seulement une certaine prévention est recommandée pour prévenir les accidents hémolytiques.

#### **3.5.1 Traitement**

- ✓ Il n'existe pas de traitement spécifique pour le déficit en G6PD.  
Le traitement symptomatique :
- ✓ En cas d'**hémolyse chronique**, aucun traitement n'est utile, y compris la splénectomie.
- ✓ L'**ictère néonatal** modéré est traité par photothérapie (traitement par exposition à des rayons lumineux) ; une exsanguino transfusion peut être parfois nécessaire dans certaines formes sévères.
- ✓ **Supplémentation en vitamines et en fer** est à éviter tant que la carence n'a pas été démontrée, l'apport de fer ayant un pouvoir oxydant et certains patients développent des surcharges.

- ✓ La **supplémentation en acide folique (vitamine B9)** ne doit pas être systématique même si le risque de carence est plus important chez les sujets déficitaires que dans la population générale.
  - Un apport de 5 à 10 mg/jour est recommandé de façon systématique et intermittente (1 à 2 semaines par mois) en cas d'hémolyse chronique, de grossesse programmée ou en cours, ou suites à un épisode infectieux.
- ✓ La **supplémentation en Tocophérol (vitamine E)** est d'une utilité encore mal connue, mais se justifie quand l'hémolyse oxydative est évidente, la vitamine E agit à l'intérieur de la membrane cellulaire en tant qu'anti oxydant biologique et peut empêcher la destruction prématurée des globules rouges lors d'une anémie hémolytique due à un déficit en G6PD.
  - Certaines études ont montré qu'une supplémentation en vitamine E améliorerait le taux d'hémoglobine et le nombre de globules rouges à la suite d'une anémie hémolytique chez un groupe de sujets déficients, par rapport au groupe témoin, ce qui prouverait que la vitamine E par son pouvoir antioxydant réduirait le taux d'hémolyse chez des sujets atteints de déficit en G6PD.
- ✓ Pour les formes hémolytiques survenant au cours de la grossesse, en l'absence de besoin transfusionnel, les apports protéiques doivent être particulièrement bien équilibrés.
- ✓ Il est à noter que le don du sang de la part d'un sujet déficitaire est interdit, et l'autotransfusion n'est pas conseillée.

### **3.5.2 Prévention**

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

#### **3.5.2.1 Alimentation**

- a) Liste des aliments contre indiqués : Il est strictement contre indiqué de prendre chez un déficitaire en G6PD :
  - ✓ Des FEVES (vicia faba ou fève), quel que soit leur mode de préparation ou de consommation (fraîches, surgelées, cuites, en soupe de légumes variés, , ou les purées de légumes en poudre).

- ✓ Des boissons contenant de la quinine (quinquina), comme les « sodas toniques ».
  - ✓ Des compléments alimentaires à base de vitamine C.
- b) Aliments à prendre avec modération : Consommer avec modération :
- ✓ les aliments : naturellement riches en vitamine C, ou enrichis en vitamine C.
  - ✓ les boissons enrichies ou concentrées en vitamine C.
  - ✓ La limite supérieure de sécurité de l'apport en vitamine C, par jour, est de un gramme chez l'adulte.

**3.5.2.2 Les médicaments :** Certains médicaments sont complètement contre indiqués chez les déficitaires en G6PD. D'autre doivent être utilisés que nécessairement et sous surveillance.

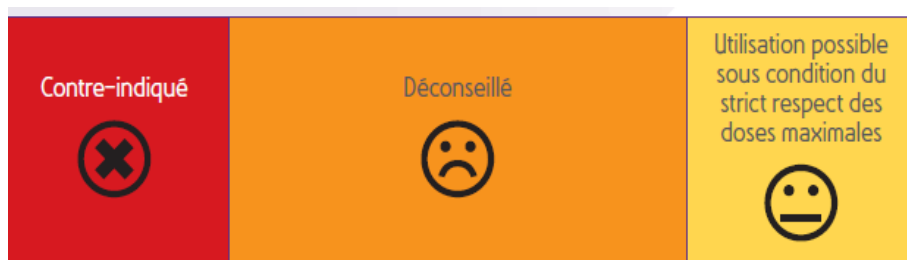
Un référentiel d'utilisation des médicaments a été établi par l'ANSM :

- ✓ Ce référentiel est un outil d'aide à l'utilisation ou à la prescription de certains médicaments ayant un risque potentiel ou avéré de provoquer une anémie hémolytique chez les sujets déficitaires en G6PD.
- ✓ Cette mise à jour a permis d'actualiser la liste des médicaments concernés qui ont ou ont eu une autorisation de commercialisation (AMM ou ATU) en France, ainsi que les informations nécessaires à leur prescription et leur utilisation.
- ✓ Elle est fondée sur les conclusions d'une évaluation reposant sur :

Une analyse de la littérature concernant les substances actives précédemment évaluées ainsi que les substances actives nouvellement identifiées ; une analyse des cas d'accidents hémolytiques liés à des médicaments déclarés au système national de pharmacovigilance ; une demande d'information aux différents pays de l'Union Européenne sur leurs recommandations ; un recensement des médicaments pour lesquels il existe une mise en garde particulière pour les sujets déficitaires en G6PD.

***Les 3 niveaux établis afin de faciliter l'utilisation de ce référentiel :***





**Figure 3.9.** Les trois niveaux d'utilisation des médicaments à risque chez les déficients (ANSM)

- Le niveau de risque « Contre-indiqué ».
- Le niveau « déconseillé ».
- Le niveau « Utilisation possible sous condition du strict respect des doses maximales ». En effet, la notion de forte posologie faisant référence à des posologies supérieures à la posologie maximale quotidienne recommandée dans l'AMM, la mise en garde ne concernait pas les traitements à dose thérapeutique. Par ailleurs, les médicaments concernés (paracétamol, vitamine C, aspirine) sont fréquemment utilisés, Il a ainsi été jugé approprié de les classer parmi les substances d'utilisation possible, en insistant sur l'importance de respecter les doses usuelles recommandées et de ne jamais dépasser les doses maximales de la substance active.

## Liste des substances actives par classe thérapeutique :

Antalgiques/Anesthésiques/Anti-inflammatoires	
Acide acétylsalicylique (Aspirine)	☹️
Métamizole sodique (noramidopyrine) <sup>SS</sup>	⊗
Paracétamol	☹️
Phénazone (voies cutanée et nasale)	☹️
Prilocaine	☹️
Sulfasalazine	⊗
Antidiabétiques	
<i>Sulfamides hypoglycémiants</i>	
Carbutamide <sup>S</sup>	☹️
Glibenclamide	☹️
Glibornuride <sup>SS</sup>	☹️
Gliclazide	☹️
Glimépiride	☹️
Glipizide	☹️
Antidotes	
Bleu de méthylène (Méthyltationium) (voie injectable)	⊗
Dimercaprol	☹️
Anti-infectieux	
<i>Diaminopyrimidine</i>	
Triméthoprime	⊗
<i>Macrolides</i>	
Spiramycine	☹️
<i>Nitrofuranes</i>	
Nitrofurantoïne	⊗
<i>Quinolones</i>	
Acide nalidixique <sup>S</sup>	⊗
Acide pipémidique	☹️
Ciprofloxacine	☹️
Enoxacine	☹️
Fluméquine	☹️

Lévofoxacine	☹️
Loméfloxacine	☹️
Moxifloxacine	☹️
Norfloxacine (voie orale)	☹️
Ofloxacine (voies orale et IV)	☹️
Péfloxacine	☹️
<b>Sulfamides antibactériens</b>	
Sulfacétamide <sup>SS</sup>	☹️
Sulfadiazine (voie orale)	⊗
Sulfadiazine (voie cutanée)	☹️
Sulfafurazole	⊗
Sulfaguanidine <sup>S</sup>	⊗
Sulfaméthizol	☹️
Sulfaméthoxazole	⊗
<b>Sulfones</b>	
Dapsone	⊗
<b>Antipaludiques</b>	
Chloroquine	☹️
Primaquine*	⊗
Quinine	☹️
Sulfadoxine	☹️
<b>Médicaments de l'hémostase</b>	
Streptokinase	☹️
Vitamine K <sub>1</sub> (Phytoménadione)	☹️
<b>Rhumatologie</b>	
Hydroxychloroquine	☹️
Rasburicase	⊗
<b>Autre</b>	
Acide ascorbique (Vitamine C)	😊

**Tableau 3.4** Classification des substances actives à risque pour les déficitaires selon la classe thérapeutique.

Egalement il faut traiter toute infection et éviter que celle-ci soit de durée prolongée en adaptant un plan thérapeutique approprié. [29]

### **3.6 Le suivi**

Le suivi et la maîtrise de la pathologie nécessitent la collaboration des malades et des différents professionnels de santé en effet il faut :

- ✓ Prévoir un suivi régulier avec le médecin spécialiste et le médecin traitant afin de limiter le risque de complications.
- ✓ Sensibiliser les déficitaires de la nécessité de consultation en cas de malaise ou de pâleur d'apparition brutale ainsi que l'intérêt de signaler la pathologie ou la prise médicamenteuse au médecin .
- ✓ Avoir les coordonnées des patients et faire des enquêtes familiales et des dépistages de la fratrie afin de diagnostiquer précocement les déficients.
- ✓ Sensibiliser les patients de montrer leurs carte de déficitaire aux médecins et aux pharmaciens lors des consultations ou lors d'acquisition des médicaments.

## **PARTIE PRATIQUE**

---

**Cette partie comprend l'étude pratique réalisée durant la préparation de ce mémoire portant principalement sur le dépistage du déficit en G6PD.**

## 1. Introduction

Les déficits enzymatiques érythrocytaires font partie des pathologies congénitales génétiques affectant les hématies, l'une des plus répandues de ces maladies est le déficit en G6PD qui est considéré comme l'enzymopathie érythrocytaire la plus répandue au monde. [8]

Ce déficit est une maladie liée au chromosome X et qui est donc classiquement plus rencontrée chez les hommes que chez les femmes, la manifestation clinique qui caractérise cette affection est l'anémie hémolytique induite par l'un des facteurs oxydants déclenchants [1]

Depuis une dizaine d'années, l'attention internationale est portée sur cette anomalie génétique et plusieurs études sont lancées et menées dans le but de mieux contrôler et comprendre cette affection, comme les études qui ont été lancées pour étudier la prévalence [2] de cette affection au niveau des services de pédiatrie et de néonatalogie, et les études visant à étudier la relation entre le déficit et d'autres pathologies telle que la relation entre cette affection et la drépanocytose, la relation entre cette affection et la protection contre le paludisme. [20]

D'autres études se sont intéressé au diagnostic de cette érythroenzymopathie qui est fondé sur la mise en évidence d'une éventuelle baisse d'activité de l'enzyme au niveau des hématies et qui est souvent interprétée en fonction du taux des réticulocytes.

A ce propos nous avons plusieurs études comme celle menée par un groupe de chercheurs de l'OMS ayant pour but la Normalisation des techniques d'étude de la G6PD [39], et plein d'autres travaux et thèses comme celle réalisée au niveau de l'université de Nancy visant à étudier le control enzymologique dans la détermination de l'activité G6PD .

La détermination de l'activité de la G6PD est d'une importance critique vu que ça représente le diagnostic de certitude du déficit , l'interprétation de ce taux en fonction de la clinique des patients illustre la complémentarité qui existe entre le travail du biologiste et celui du clinicien dans la détection des déficits en G6PD.

Ce dosage ou cette détermination n'était pas disponible au niveau de structures hospitalières publiques de la région de Blida, et les anémies non étiquetées au niveau des services de pédiatrie et néonatalogie étaient d'incidence assez élevée. Pour cela nous avons fixé comme objectifs :

1. La mise en place de la technique de dosage au niveau du laboratoire central de l'unité Frantz Fanon (CHU Blida).
2. Une étude diagnostic du déficit en G6PD avec étude de la relation du déficit avec la clinique :
  - ✓ Prospectivement au niveau du CHU Frantz Fanon
  - ✓ Rétrospectivement au niveau de la wilaya de Médéa
3. Le lancement d'enquêtes familiales et la participation dans le conseil génétique.

## **2. Matériels et méthode**

### **2.1 Caractéristiques de l'étude**

Notre étude diagnostique est réalisée :

- Prospectivement au niveau du CHU Frantz fanon sur une période de 5 mois (du 20/01/2016 au 15/05/2016).
- Rétrospectivement au niveau de la wilaya de Médéa sur une période de 6ans (du 01/10/2010 au 20/04/2016).

### **2.2 Echantillonnage**

L'étude prospective a été effectuée sur 24 patients des deux sexes et dont l'âge variait de 0 à 70 ans, et malgré notre concentration sur la population pédiatrique, on a préféré inclure les adultes dans notre étude ce qui nous a permis de réaliser des enquêtes familiales.

Nos patients étaient de provenances différentes :

- Service de Néonatalogie et Service de pédiatrie (CHU Hassiba Ben Bouali)
- Service d'Hématologie (CHU Frantz Fanon)
- Des patients orientés par des pédiatres privés
- Des externes convoqués dans le cadre de la réalisation des enquêtes familiales.
- Une patiente reçue du CHU Ain Naadja .
- Des patients Hors Wilaya

Les critères d'inclusion étaient la présence d'un tableau clinique évocateur (anémie hémolytique ou ictère) chez nos patients, et/ou la présence d'antécédents familiaux du déficit peu importe la catégorie d'âge et les critères d'exclusion étaient la transfusion, les personnes déjà diagnostiquées positivement, les personnes en période d'hémolyse (ou taux de réticulocytes élevé).

Pour l'étude statistique rétrospective a été effectuée sur une population de 151 cas des deux sexes et dont l'âge variait entre 0 et 74 ans et l'échantillonnage dépendait des demandes de dosages reçus durant cette période d'étude.

Le recrutement des patients et des prélèvements (étude prospective) étaient le défi numéro 01 lors de la préparation de ce travail.



### **2.2.1 Recrutement des patients**

**Cible de l'étude :** La population pédiatrique ou adulte ayant un tableau clinique d'anémie hémolytique (Hospitalisées ou reçues en consultation), orientée par un clinicien pour dosage de la G6PD (en dehors de la période d'hémolyse).

Afin de réaliser cela nous nous sommes rendu auprès des diverses sources possibles de patients afin d'essayer de recruter le maximum de patients, notre but était de faire passer l'information que le dosage de la G6PD était disponible au niveau du laboratoire central du CHU Frantz Fanon, à ce propos une lettre a été remise pour expliquer au professionnels de santé notre étude et son objectif afin qu'ils nous apportent leurs aide par l'orientation des patients vers le laboratoire.

**Les structures visitées étaient :**

- Les cabinets des pédiatres privés : notre visite a concerné presque la totalité des pédiatres privés de la ville de Blida ( Dr Akloul, Dr Saoudi, Dr Ould Rouiss, etc.) et la ville de Médéa (Dr Mami , Dr Tassist, etc.).
- Les services de pédiatrie et néonatalogie du CHU Ben Boulaid et le service de pédiatrie de L'EPH Médéa
- Le service d'Hématologie du CHU Frantz Fanon.

Nous avons montré et essayé de convaincre nos confrère professionnels de :

- Notre aptitude à remettre les résultats très rapidement (dans les 24h qui suivent)
- L'avantage de faire le dosage gratuitement vu que dans la majorité des cas le dosage était assuré par les laboratoires privés.
- La possibilité de se déplacer pour récupérer les prélèvements et de remettre les résultats à tous moment.
- La possibilité de recevoir n'importe quel suspicion de déficit en G6PD quelque soit le motif clinique.

### **2.3 Matériels**

**2.3.1 Récolte des informations :** pour cela on a établi une **fiche de renseignements** pour chaque patient comportant les informations essentielles et l'identification du patient ainsi que deux volets un volet clinique et un volet biologique :

**LA PARTIE PRATIQUE**

---

- ✓ Nom et prénom du patient.
- ✓ L'Age et le sexe
- ✓ Le service (ou provenance du patient)
- ✓ La date de réception du prélèvement
- ✓ Le volet clinique : comporte les renseignements cliniques du patient reçu : accidents ou anémie hémolytique, splénomégalie, ictère, aussi il est mentionné si y a eu prise médicamenteuse, une infection ...
- ✓ Le volet biologique : comportant les résultats des paramètres déjà effectués et des cases pour les résultats des dosages à faire :
  - Les paramètres hématologiques (GR ,VGM ,TGMH, CCMH, Taux d'HB)
  - Le taux de réticulocytes.
  - L'activité G6PD.
  - Le rapport G6PD/HB.

**2.3.2 Le matériel proprement dit comporte l'appareillage et les réactifs :**

- ✓ **L'appareillage :**
  - Des pipettes de 1000ul, 50ul et 25µl
  - Des lames (pour la détermination du taux de réticulocyte)
  - Microscope avec objectifs %100.
  - Automate de type CYANSTART pour réaliser la formule sanguine
  - Une centrifugeuse de marque ROTOFIX 32A
  - Un réfrigérateur.
  - Un spectrophotomètre de type CYANSTRART
  - Bain marie de marque LANDA AQUALINE.
- ✓ **Les réactifs de laboratoire utilisés :**
  - Pour la mise en évidence des réticulocytes et leurs quantification : Bleu de Crésyl Brillant Merck.
  - Pour le dosage de l'activité G6PDH : des kits de dosage du labo BIOLABO Ref : 97089.

<b>Tableau P.1</b> les réactifs délivrés dans le KIT Biolabo (activité G6PD )			
R01 (2×30ml)		R02 (1×03ml)	R3(1×30ml)
<b>Tampon coenzyme</b>		<b>Substrat</b>	<b>Solution hémolysante</b>
Tampon Tris PH8	100mmol/l	Glucose 6 phosphate	Digitonine 0.2g/l
MgCl <sub>2</sub>	10mmol/l	0.6mmol/l	
EDTA	0.5mmol/l		
NADP <sup>+</sup>	310mmol/l		

- ✓ L'outil informatique pour les 2 études concernait le traitement des données statistiques par le logiciel MICROSOFT OFFICE EXEL 2007.

## **2.4 Méthode**

### **2.4.1 Le prélèvement sanguin** : le prélèvement du sang veineux :

- ✓ Lors de la réception des patients les prélèvements étaient effectués par le personnel du laboratoire vu que certains prélèvements étaient difficilement effectués (enfants et petits-enfants).
- ✓ Pour les nourrissons et les nouveaux nés : les prélèvements étaient effectués au niveau des services de pédiatrie et de néonatalogie et envoyé vers le laboratoire.
- ✓ Pour une fiabilité optimale les prélèvements du sang étaient transportés rapidement au laboratoire et conservés au froid.
- ✓ On peut déterminer l'activité enzymatique jusqu'à 24 heures après le prélèvement s'il est conservé à +4 °C sous forme de sang total. Mais si les conditions de transport et de conservation ne sont pas respectées, les résultats peuvent être faussement positifs, c'est-à-dire qu'un prélèvement trop altéré avant analyse pourra être interprété à tort comme étant déficitaire en G6PD.

**2.4.2 La réalisation d'une FNS** : Effectuée à l'aide d'un automate afin de déterminer surtout le nombre des GRs et le taux d'hémoglobine nécessaires prospectivement à la détermination du taux des réticulocytes et l'activité G6PD.

### **2.4.3 Détermination du taux de réticulocyte et la mise en évidence des corps de Heinz** :

afin d'éviter les faux négatifs et les déficits masqués par crise hémolytique.

- ✓ Le principe de détermination du taux des réticulocytes : Les réticulocytes sont des globules rouges jeunes contenant encore quelques reliquats granulo-filamenteux ou

**LA PARTIE PRATIQUE**

filaments d'ARN, La coloration au Bleu de Crésyl brillant fait apparaître ces éléments colorés en bleu foncé ainsi que les précipités d'hémoglobine dans les hématies aussi appelés : corps de Heinz qui apparaissent dans certaines pathologies (syndrome thalassémiques ; hémoglobine instable ; déficit en G6P, etc.)

- ✓ Mode opératoire (Technique de détermination) :
- Dans un tube à hémolyse, mettre 3 gouttes du Bleu de Crésyl avec 6 gouttes du sang, ensuite les mettre et les incuber à 37°C.
  - Après incubation, réaliser un frottis et le laisser sécher à l'air libre avant examen au microscope.
  - Le comptage est ensuite réalisé à l'aide du microscope optique à l'objectif 100, compter le nombre de réticulocytes présents parmi 1000 globules rouges, et déduire par une règle de trois la valeur absolue par rapport au nombre d'hématies ... .
  - Mentionner la présence ou non des corps de Heinz (Les corps de Henz apparaissent sous forme de précipités bleuâtres soit multiples et de petite taille donnant à l'hématie l'aspect d'une balle de golf ; soit plus volumineux et unique accolé à la membrane.
  - Les valeurs normales : entre 25 et 100 G/l

**2.4.4 Détermination de l'activité de la G6PD :**

- ✓ **Principe :** La glucose-6-phosphate-déshydrogénase catalyse la réaction :



L'équilibre de cette réaction se déplace dans le sens de la production de 6-phospho-gluconate et de NADPH +H<sup>+</sup> en présence d'un excès de glucose-6-phosphate.

Le principe du dosage consiste à mesurer l'augmentation de l'absorption en ultra-violet (340 nm) correspondant à l'apparition du NADPH formé lors de l'incubation de l'hémolysât en présence de la G6PD et (NADP). La valeur normale de l'activité de la G6PD est sensiblement plus élevée lorsque la population érythrocytaire est jeune (taux de rétic élevé).

✓ **Mode opératoire (technique de dosage) :**

- **Préparation des réactifs :** Ajouter 30ml d'eau déminéralisée ou distillée au contenu du flacon R1 (Tampon coenzyme) et 3ml au contenu du flacon R2 (substrat) après avoir bien agiter pour dissoudre les réactifs .
- Le réactif R3 est préparé au préalable par le fournisseur.

**a) Lavage des érythrocytes :**

- Dans un tube sec mettre 0.2ml du sang avec 2ml du sérum physiologique (NACL A 9g/l) et bien homogénéiser.
- Centrifuger à 3500 tours/min pendant 5mn
- Refaire cette opération 3 fois

Le but de cette étape est de séparer les globules rouges du sérum et des globules blancs.

**b) Préparation de l'hémolysât :**

- Juste après les lavages, mettre 0.9 ml de la solution hémolysante R3, avec le culot érythrocytaire résultant des lavages.
- Bien homogénéiser et mettre au réfrigérateur pendant 15 minutes ( 2-8°C) .
- Effectuer une centrifugation a 3500tours /min.

**c) Dosage sur l'hémolysât :**

- Après centrifugation prélever 25µl du surnagent puis le remettre en suspension avec 1.5ml de Tampon coenzyme (réactif R1).
- placer la suspension dans un bain marie à 37°C pendant 5 minutes.
- la Réaction substrat –enzyme : Après 5 minutes nous avons ajouté rapidement 50µl de substrat G6P (réactif 2) puis placer le mélange au spectrophotomètre afin de lire l'absorbance initiale après 30secondes à 340 nm puis après chaque minute pendant 3 minutes successives.

**d) Calcul de l'activité de la G6PD :** Le calcul de l'activité de la G6PD en par l'application des formules suivantes :

$$\text{UI/L de sang} = (\Delta\text{Abs} / \text{min}) \times 5000$$

Résultats exprimés en unités internationale par gramme d'Hémoglobine :

$$\text{UI/gd'Hb} = (\Delta\text{Abs}/\text{min} \times 5000)$$

Hb exprimée en g/dl

***LA PARTIE PRATIQUE***

---

- ✓ Les valeurs normales : Dans les GR normaux, le taux de l'activité de la G6PD mesuré à 30°C est de 10 à 14 UI/g d'Hb .

### 3. Résultats

#### 3.1 Étude prospective

N°	Nom/prenom	Age (ans)	Provenance	HB (g/dl)	Circonstances de découverte	Taux de retic(%)	Reg ou areg	Corps de HEINZ	AE (UI)	AE/HB (UI/GH Bμ)	Interprétation des résultats : déficiente ou non déficiente
1	F.M	7(jrs)	CHU Ain Naadja	13	Ictère néonatal	8	Reg	Négatif	120	9	A refaire (transfusée)
2	T.M	5	Service Pédiatrie BB	9.3	Antécédents d'Anémie Hémolytique	1.7	Areg	Négatif	132.06	14	Non déficiente
3	A.A	35 j	Service Néonatal Ben Boulaid	12.6	Ictère Néonatal	2.2	Areg	Négatif	163.8	13	Non déficiente
4	D.M	06	Service hémato FF	9.40	Anémie	0.5	Areg	Négatif	80.51	09	Non déficiente

## LA PARTIE PRATIQUE

5	D.R	03	Service Hémato FF	9.80	Antécédents d'Anémie Hémolytique	0.7	Areg	Négatif	68.52	07	sujet déficitaire
6	F.S	A	externe	12.3	/				41.48	03	Sujet déficitaire
7	S.M	3	Externe (pédiatre privé)	11.5	Enquête familiale (antécédents d'hémolyse)	1.9	Areg	Négatif	154.33	13	Non déficitaire
8	S.Y	6	Externe	10.1 2	Anémie	1.4	Areg	Positif	70.87	7	Sujet déficitaire
9	S.S	14	Externe	11.7	Enquête familiale				190.71	16.3	Non déficitaire
10	O.A	4	Service pédiatrie BB	13.2	Anémie Hémolytique	1.4	Reg	Négatif	124.85	9	Sujet non déficitaire
11	K.R	A	Externe	8.52	Antécédents Anémie hémolytique	0.7	Areg	Négatif	27.56	03	Sujet déficitaire
12	L.M	12	Service hémato FF	9.34	Anémie	1.2	Areg	Négatif	102.74	11	Non déficitaire



## LA PARTIE PRATIQUE

13	M.I	5	Externe	11.4 3	Anémie hémolytique	7.5	Reg	Positif	116.58	10	Limite inférieure  A refaire a cause de la crise réticulocytaire
14	B.A	70	Service hématologie FF	12.5	Enquête familiale		Nrml	Negatif	16.06	1.33	Sujet déficitaire
15	D.A	42	Service hématologie	12	Antécédents Anémie hémolytique		Nrml	Negatif	3.5	0.29	Sujet déficitaires
16	D.M	48	Service hématologie	11	Enquête familiale		Nrml	Negatif	20	2	Sujet déficitaire
17	D.Hadil	12	Service hématologie	12.5	Enquête familiale		Nrml	Negatif	142.5	11.30	Non déficitaire
18	D.Haithem	5	Service hématologie	10.5	Enquête familiale		Nrml	Negatif	156.9	14.94	Non déficitaire
19	D.Hiba	8	service hématologie	12.5	Enquête familiale		Nrml	Positi	77.9	6.32	Sujet déficitaire
20	D.B	10	Service hématologie	13.7	Enquête familiale		Nrml	Positif	17.27	1.30	Sujet déficitaire

## LA PARTIE PRATIQUE

21	F.M	3 moi s	C H U ain Naadja	10	Antécédents d'Anémie hémolytique		Areg	Negatif	69	7.17	Sujet déficientaire
22	F.A	35	Externe	15	Enquête familiale		Nrml	Negatif	159.05	10.53	Non déficientaire
23	G.H	25	Externe	10	Enquête familiale		Nrml	Negatif	98	9	Non déficientaire
24	B.A	A	Externe	13.4	Enquête familiale		/		132.25	9.34	Non déficientaire
25	B.A	3	Externe	11	Anémie hémolytique	7	Reg		11.6	1.05	Sujet déficientaire

### 3.1.1 Les demandes du dosage

#### ✓ Répartition en fonction du sexe :

Tableau P3 : Répartition de demandes en fonction du sexe (étude prospective)	
sexe	Nombre de demandes
Masculin	19
Féminin	05

La majorité des demandes concernaient le **sexe masculin**, mais n'excluant pas comme même la présence du sexe féminin représenté par 5 demandes dont 4 ont été convoquées dans le cadre des enquêtes familiales.

Sexe ratio :  $5/20=1/4$

Une demande du sexe féminin pour 4 du sexe masculin.

#### ✓ Répartition en fonction de l'âge :

Tableau P4 : Répartition des demandes en fonction de l'âge (étude prospective)	
âge des patients suspects	Nombres de demandes
Adulte (16 ans et plus)	08
Enfant (0à16ans)	16

La majorité des demandes concernaient la catégorie des enfants (population ciblée), cependant y a eu une certaine présence des adultes dans le cadre du dépistage et dans le cadre des enquêtes familiales.

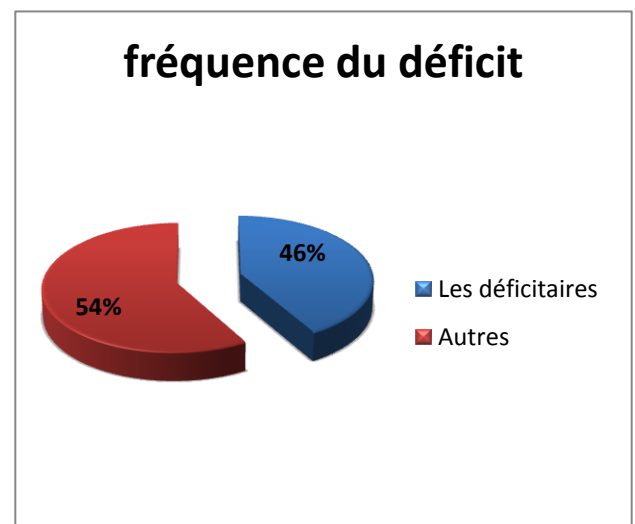
### 3.1.2 Etude des résultats

Nombre total des demandes : 24

Nombre de cas positifs : 11

✓ La fréquence :  $11 \times 100 / 24 = 45.8$

*On constate une fréquence très importante du déficit dans la population étudiée représentant presque la moitié des suspicions.*



**Figure P1** fréquence du déficit (Étude prospective)

✓ Répartition des déficitaires en fonction du sexe :

<b>Tableau P5 : Répartition des déficitaires en fonction du sexe (étude prospective)</b>	
<b>Sexe</b>	<b>Nombre de déficitaires</b>
Masculin	08
Féminin	03

*Presque le ¾ des déficitaires sont du sexe masculin, contre ¼ du sexe féminin.*

✓ Répartition des déficitaires en fonction de la catégorie d'âge :

<b>Tableau P6 : Répartition des déficitaires en fonction de la catégorie d'âge (étude prospective)</b>	
<b>Catégorie d'âge</b>	<b>Nombre de déficitaires</b>
Population pédiatrique (Nné, NRS, enfants et Adolescents)	06
Adultes	05

*Une certaine égalité constatée entre les déficitaires enfants et les déficitaires adultes avec une fréquence légèrement supérieure des enfants, cependant pour les adultes : deux ont été découverts fortuitement lors du dépistage, une était diagnostiquée d'avance et a été incluse exceptionnellement pour faciliter une enquête familiale et assurer sa fiabilité et deux ont été découverts lors des enquêtes familiales.*

✓ Répartition des déficitaires selon la sévérité du déficit (selon normes OMS) :

<b>Tableau P7 : Répartition des déficitaires selon la sévérité (Normes OMS)</b>		
<b>Type du déficit</b>	<b>Activité enzymatique</b>	<b>Nombre des déficitaires</b>
Modéré (classe III)	Entre 10 et 60% de la normale.	09
Sévère (Classe II)	Inférieure à 10% de la normale.	02

*La majorité des cas étaient des déficits modérés mais présence comme même de 2 cas ayant des déficits sévères*

## 3.2 Etude rétrospective

### 3.2.1 Étude des demandes d'analyses

- ✓ **Répartition des demandes de dosage en fonction du sexe :** Les demandes d'analyses sur la durée de 6ans états au nombre de 151, c'est-à-dire environ 25 demandes par an.

<b>Tableau P8 : Répartition des demandes en fonction du sexe (étude rétrospective)</b>		
<b>Sexe</b>	<b>Nombre de demandes</b>	<b>Pourcentages</b>
Masculin	79	52%
Féminin	72	48%
Total	151	100%

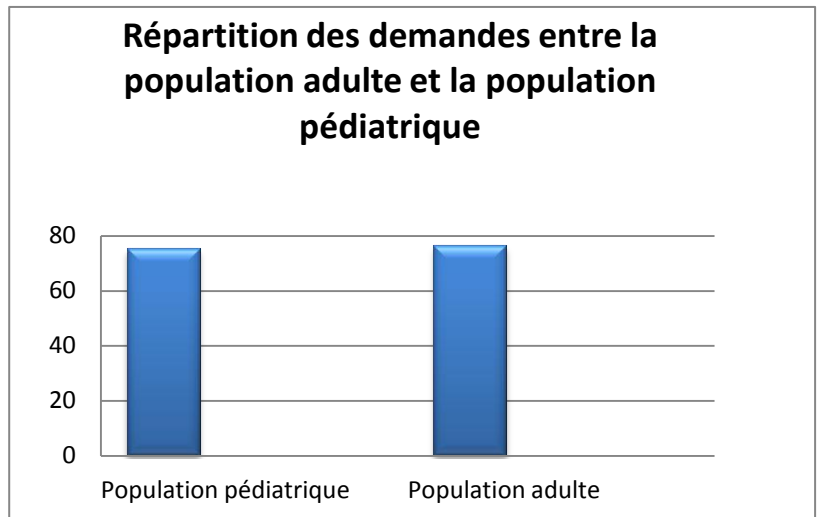
*On constate qu'il n'existe pas de Différence significative entre les patients du sexe Masculin et ceux du sexe Féminin orientés pour dosage G6PD (proportions très porches).*

- ✓ **Répartition des demandes en fonction de la catégorie l'âge :**

<b>Tableau P9 : Répartition des demade en fonction de l'âge (étude rétrospective)</b>		
<b>Catégories d'âge</b>	<b>Nombre de demandes</b>	<b>Pourcentage</b>
NNés , NRS	27	18%
Enfant	42	28%
Adolescents	06	4%
Adultes	76	50%

*Les adultes représentent la plus grande tranche des demandes, cependant cette catégorie regroupe une vaste catégorie de personnes ( de 16ans à 74 ans), et les autres catégories peuvent être regroupées en une seule catégorie : catégorie de la population pédiatrique :*

*On constate une égalité entre les patients suspects enfants et adultes.*



**Figure P2** Répartition des demandes en fonction de l'âge (Étude rétrospective).

### 3.2.2 Étude des résultats

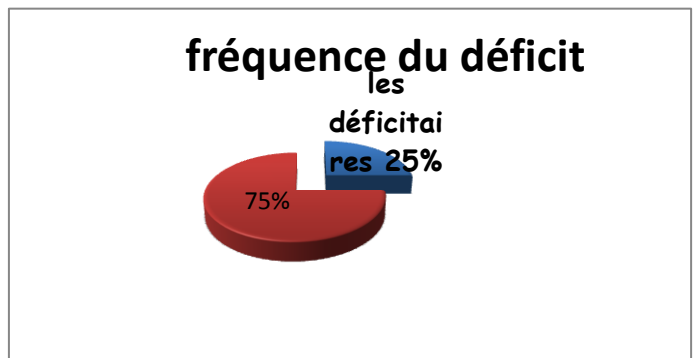
✓ **Étude de la prévalence du déficit :**

Nombre total des demandes : 151

Nombre de cas positifs : 38

✓ fréquence :  $P = \frac{38 \times 100}{151} = 25.16\%$

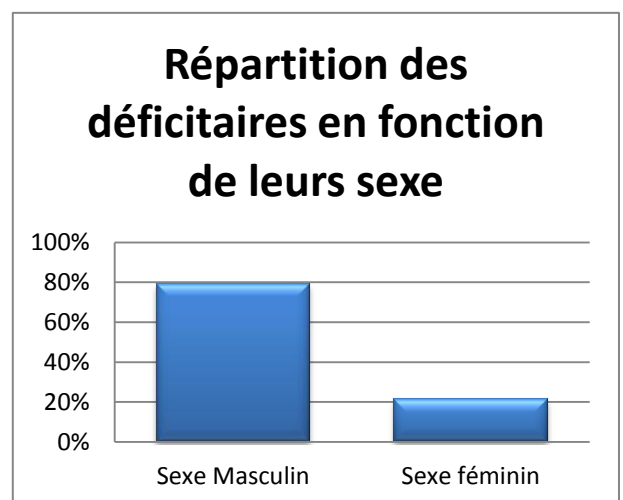
*Une fréquence remarquablement importante du déficit est constatée.*



**Figure P3** : fréquence du déficit (étude rétrospective)

✓ **Répartition des déficitaire en fonction du sexe :**

*La grande majorité des demandes étaient du sexe masculin.*



**Figure P4** Répartition des déficitaires en fonction du sexe (étude rétrospective)

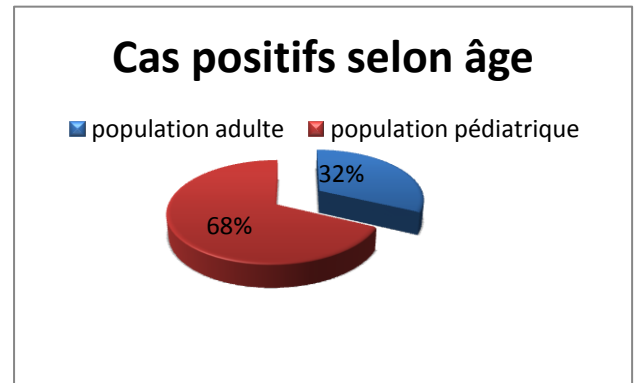
✓ **Répartition des Déficitaires en fonction de l'âge :**

Population pédiatrique 26

Population adulte 22

En pourcentage :

*La découverte du déficit en G6PD concerne les enfants plus que les adultes*



**Figure P5** Répartition des déficitaires en fonction de leurs âge (étude rétrospective)

#### 4. Discussion

- ✓ 24 demandes ont été reçues lors de la réalisation de l'étude prospective au niveau du CHU Frantz Fanon, et 151 demandes ont été enregistrées lors de l'étude rétrospective au niveau de la wilaya de Médéa, c'est-à-dire environ 25 demandes par an.
- ✓ Lors de la réalisation de l'étude prospective les patients et les prélèvements étaient de provenances différentes, des patients hors Wilaya ont été également reçus (wilaya de Chlef, de Tissemsilt et CHU Ain Naadja ).
- ✓ La majorité des suspicions étaient reçues lors de la saison du printemps (Mois de Mars, Avril et Mai), une constatation **qui peut être liée à la disponibilité des fèves lors de cette période vu que c'est l'un des facteurs déclenchants**
- ✓ La majorité des suspicions reçues étaient du sexe masculin lors de l'étude prospective, cependant pour l'étude rétrospective une certaine égalité est constatée entre les deux sexes, cette différence est due au fait que l'étude prospective a **concerné une population ciblée** avec des enquêtes familiales alors que l'étude rétrospective concernait la population générale et dépendait des cliniciens , à ce propos malgré le caractère de transmission lié à X du déficit ,on constate que **cette affection reste largement suspectée chez le sexe féminin .**
- ✓ Lors de l'étude prospective, le nombre de demandes de dosage pour les enfants était nettement supérieur à celui des adultes (population ciblée) , cependant lors de la rétrospective des proportions égales entre les demandes de dosage pour les adultes et les enfants ont été enregistrées, ceci reflète que chez nous le déficit n'est pas diagnostiqué précocement, 50% des demandes (étude rétrospective) étaient des adultes parfois du vieil âge, de telles situation auraient pu être évitées en présence de dépistage systématique et continue des populations à risque .
- ✓ Le motif clinique commun entre nos patients était l'apparition d'anémie hémolytique cependant on a eu un prélèvement appartenant à un nouveau-né ictérique, cette situation fait penser à l'intérêt de dépister le déficit précocement surtout chez nouveau nés exposés c'est-à-dire les nouveaux nés ictériques plus précisément ceux ayant des déficitaires et des antécédents du déficit dans leurs familles.
- ✓ La prévalence du déficit dans les 2 études était élevée, avec un pourcentage dans les 44 % pour l'étude prospective et dans les 25% pour l'étude rétrospective et, donc en opposition à la grande méconnaissance du déficit chez la population générale le déficit en G6PD est assez fréquent.



**LA PARTIE PRATIQUE**

- ✓ la différence entre les 2 prévalences s'explique par le faible nombre des patients reçus lors de la prospective à cause de la courte durée de réalisation et le fait que cette population était plus ciblée par rapport à la population de l'étude rétrospective, on considère le pourcentage des déficitaires lors de l'étude prospective comme une fréquence relative de la maladie et non comme une prévalence de référence contrairement à la prévalence enregistrée lors de l'étude rétrospective.
- ✓ Le caractère de transmission lié à X est confirmé par les 2 études, par la nette présence supérieure des déficitaires du sexe Masculin contre ceux du sexe Féminin, cependant ce caractère n'exclue pas le fait qu'il existe des femmes homozygotes déficitaires dans notre communauté signe d'une assez forte présence de cette affection dans notre pays, ainsi pour cette catégorie ( femmes déficitaires ) leurs descendance sera exposée à un risque plus accru de déficience et donc une enquête familiale est fortement recommandée pour ces cas afin d'éviter de probables crises hémolytiques et afin de pouvoir diagnostiquer le déficit de manière précoce .
- ✓ Le nombre des déficitaires enfants dépistés lors des deux études est supérieur à celui des adultes , et donc le déficit est beaucoup plus dépisté chez les enfants que chez les adultes, cependant cette théorie n'exclue pas la réalité que les déficitaires diagnostiqués à l'âge adulte lors des deux études étaient relativement nombreux posant plusieurs questions sur l'efficacité des procédures de diagnostic mises en place pour détecter cette pathologie , Aussi sa reflète une certaine négligence de la pathologie par l'absence de mesure nécessaires de prise en charge , l'absence de sensibilité , l'absence du dosage au niveau des structures hospitalières qui sont tous des conditions à revoir , un plan de diagnostic et de détection précoce doit être établi afin de contrôler cette pathologie facilement contrôlable .
- ✓ 5 cas transfusés ont été reçus, la transfusion rend le dosage inutile parce qu'il est impossible d'interpréter l'activité g6pd chez un transfusé, la transfusion peut donner des résultats faussement négatifs d'où l'intérêt de faire des prélèvements avant la transfusion, on a recommandé à ses patients de revenir dans 60 jours afin de leurs faire le dosage mais ces patients ont été perdus de vue.
- ✓ Les patients reçus possédaient peu ou pas d'information sur la pathologie d'après l'interrogatoire des cliniciens avec leurs parents, à cet effet une fiche informative était remise à chaque patient positif afin de mieux comprendre sa pathologie.

**LA PARTIE PRATIQUE**

✓ 3 enquêtes familiales ont été réalisées touchant 3 familles :

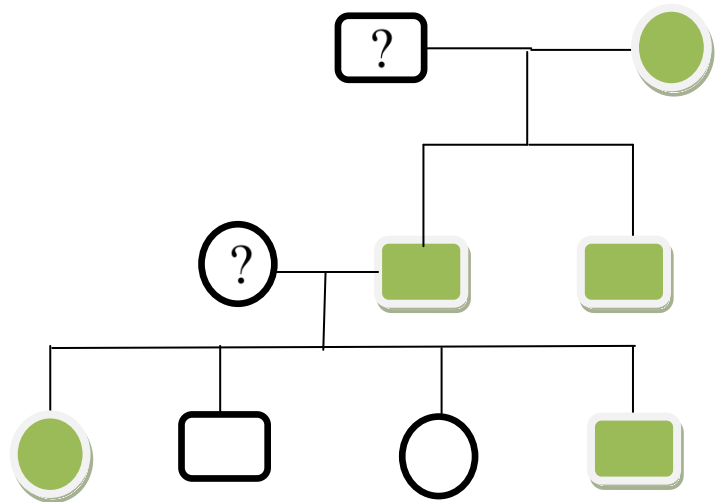
- **La 1ère famille :**

Grand mère : activité G6PD basse  
(déjà dépistée)

2 Fils : activité G6PD basse  
(détecté lors de cette enquête)

4 petits fils : 2 garçons et 2 filles  
dont un garçon et une fille  
déficiente (enquête)

Possibilité que la mère des petits  
fils soit porteuse ou déficiente ?



**Figure P6** arbre génétique de la 1ère famille

- **La 2ème famille :**

Grand-mère maternelle : déficiente

Un fils : déficiente

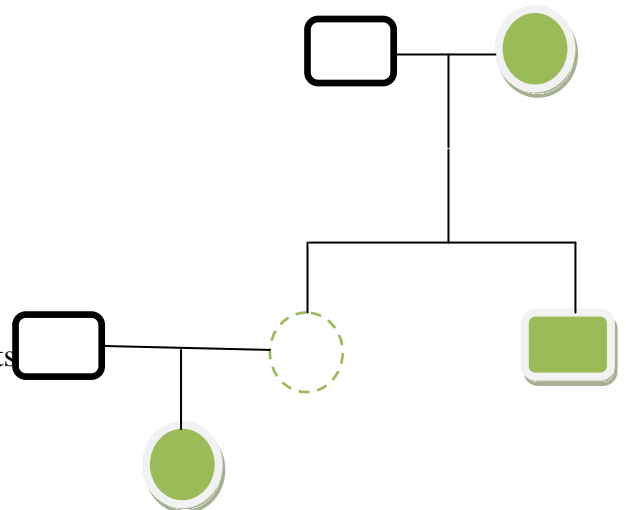
Une fille : **porteuse**

Découverte d'une petite fille déficiente

Convocation et Prélèvement des 2 parents

Père : diagnostiqué : négatif

Mère : découverte du portage.



**Figure P7** Arbres génétiques de la 2ème famille

- **La 3ème famille :**

Découverte d'un enfant déficiente (avec un déficit sévère)

Convocation des 2 parents : seulement présence et prélèvement du père : Non déficiente .

Possibilité que la mère soit déficiente ?

(enquête au cours )

Ces 3 études familiales démontrent à quel point les dépistages systématiques et les enquêtes familiales peuvent être utiles dans la détection et le diagnostic des nouveaux cas de déficit en g6pd .

## **CONCLUSION GENERALE**

Le déficit en G6PD est une affection assez fréquente pour une pathologie héréditaire dans notre pays, c'est une affection dont la transmission est liée au chromosome X et donc les hommes sont plus touchés par cette affection que les femmes (caractère génétique de la pathologie).

L'ingestion des fèves est le principal facteur déclenchant des crises hémolytiques qui représente la clinique des patients déficitaires. L'idéal est de détecter le déficit précocement durant l'enfance (ou à la naissance), et cela peut être réalisé par des dépistages systématiques des populations à risque, une procédure qui permet d'éviter les éventuelles complications et les crises hémolytiques plus au moins dangereuses. Ce déficit reste très mal connu chez la population générale, et aucune stratégie claire n'est établie pour assurer sa détection. Une stratégie sanitaires complète constituée des différents professionnels de santé notamment : cliniciens, Médecins biologistes , pharmaciens.. doit être établie et à ce plan nous proposons de faire :

- ✓ Un dépistage systématique chez :
  - Les nouveaux nés ictériques (à risque)
  - Les nouveaux nés faisant des crises hémolytiques surtout en absence de d'incompatibilité Foteo maternelle.
  - Les nouveaux nés et les enfants naissant d'une mère ou d'un père déficitaire.
  - Veiller à la disponibilité du dosage et des réactifs au niveau des structures hospitalières publiques surtout celle dotées des services de pédiatrie et de néonatalogie.
  - Lancer des enquêtes familiales chez les personnes ayant dans leurs familles des déficitaires déjà diagnostiqués.
  - Améliorer l'organisation des déficitaires en leurs répartissant dans des référentiels contenant les informations personnelles essentielles ainsi que leurs groupes sanguins, et les mener de cartes de santé à présenter obligatoirement lors des consultations ou acquisition de produits médicamenteux .

***CONCLUSION GENERALE***

---

- Lancer des campagnes de sensibilisation surtout au niveau des régions agricoles ou la population est connue comme forte consommatrice de fèves .
- Augmenter la coordination entre les différents acteurs de santé afin d'assurer une meilleur prise en charge des déficients.

Le déficit en G6PD est facilement contrôlable, il est assez fréquent dans notre population, et peut causer de graves accidents hémolytiques, le diagnostic précoce permet l'éviction des complications et des accidents, la prévention reste le meilleur outil de lutte et de control de la pathologie.

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE****Ouvrages :**

1. A Francina ; C Bon ; H Orfeuvre ; M-C Gelineau ;P Joly ,P Lacan ; Un déficit sévère en G6PD découvert au décours d'une chimiothérapie avec utilisation de rasburic  
Fédération de biochimie, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices civils de Lyon Service d'oncologie-hématologie, Centre hospitalier de Bourg-en-Bresse ; Volume 67, numéro 4, juillet-aout 2009.
2. Dr.Alia Djeraba ; Evaluation et stratégie de minimalisation de risque médicamenteux dans une enzymopathie érythrocytaire: le déficit en glucose 6phosphate déshydrogénase (G6PD) ; université paris sud ; faculté pharmacie de Chatenay-Malbary ;) ..Soutenue le 16 décembre 2013 .
3. A MEHTA , MASON PJ, VULLIAMY T.J. G6PD deficiency. Baillieres Best Pract Res clin Haematol, 13 (1): 21-28; 2000 .
4. Pr. A. Raisonnier ; Cours Enzymologie élémentaire ; faculté de médecine pierre et marie curie ; 19 juin 2002.
5. B. BAUDIN ; Enzymologie ; Service de biochimie A, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris et UFR de pharmacie, Châtenay-Malabry, Université Paris-Sud ; 4280 ; Page 923 Jeudi, 18. juillet 2013 .
6. CE .ICKES .CARSON PE, FLANAGAN CL, ALVING AS; Enzymatic deficiency in primaquine sensitive erythrocytes. Science 124, p 484-485; 1956.
7. Dr. Chantal KOHLER. Les cellules sanguines support cours du Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC). 2010/2011 .

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

8. C. Paulin ;F. Kaddari, M. Sawadogo, J. Sancho, M. Lelong, D. Jaby, , K. Nkana, M. Cailliez ; Dépistage néonatal du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) sur sang de cordon ;Laboratoire d'immunologie-biochimie, Centre hospitalier Delafontaine . Volume 62, numéro 4, Juillet-Août 2004 .
9. PR. C.Zinsou ; Nomenclature des enzyme et types de rections ; Chapitre 2 ; 2012 .
10. E.BEULTER.; The genetics of glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency; Seminars in hematology; 27 (2); 140-149; 1990.
11. E.BEUTLER .Glucose-6-phosphate deshydrogénase deficiency .Engl J Med 1991: 169-174.
12. Estel Noela ; Prévalence du déficit en glucose -6- phosphate déshydrogénase (G6PD) et l'association drépanocytose et déficit en G6PD chez les nouveau-nés dans la ville de Ouagadougou (Burkina-Faso) ; université de Ouagadougou ; unité de formation et e recherche en science de la santé(UFR-SDS) ;section pharmacie ;pour obtenir le grade de docteur en pharmacie; le 14/10/2004.
13. M.D.Cappellini;G Fiorelli; Glucose-6-phosphate déshydrogénase deficiency; Department of Internal Medicine, University of Milan. Italy ;,371 , p. 64-74..Lancet 2008 .
14. GREGORY et PETSKO ; Structure et fonction des protéines traduit par chrystelle sanlaville ;Dagmar ringe ; Novembre 2008.
15. Henri Wajcman ; «Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : quand y penser et quelles précautions prendre?» ; Service de réanimation médicale et toxicologique, p. 402. 2010.
16. H.Reginald Garrett, Charles M.Grisham, Biochimie ; traduction de la 2éme édition américaine par Bernard Lubochinsky . avril 2000 . .
17. JACQUES MARTEL, Le grand dictionnaire des malaises et des maladies, Les Éditions ATMA internationales, 1998. LAROUSSE, Larousse de la Santé, Sejer 2004.

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

18. J. MELETIS, K. KONSTANTOPOULOS. Favism – from the ‘avoid fava beans’ of Pythagoras to the present. *Haema* 7, 2004, p. 17-21.
19. J .MELETIS. Favism. A brief history from the “abstain from beans” of Pythagoras to the present. *Archives of Hellenic Medicine* 2012, 29(2) p 258-263.
20. : karim traore thèse :Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase et paludisme dans ue population agée de 3 mois à 20 ans de la ville d Bandiagara (Mali) ; 2004-2005 .
21. L. Bordier ; S. Bonnefoy ; T. Carmoi ; L’ofloxacin est contre-indiquée en cas de déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) : une évidence médicale basée sur les preuves ? ; la revue de médecine interne; page 355-357 ; avril2009;Copyright © 2008 Elsevier Masson SAS.
22. Dr marie hélène ; Biochimie des enzymes ; faculté de Médecine université Joseph fourier ; ;2011 .
23. M.Xavier Bertho ; Le rôle du médecin généraliste de la maladie et la prévalence des crises ; faculté de médecine de Marseille pour obtenir le grade Docteur en médecine générale ; 01/10/2008 .
24. V. FATTORUSSO & O. RITTER. , *Vadémécum clinique, du diagnostic au traitement*, 13e édition, Masson, 1990 : LAROUSSE
25. Ph Collas. cours enzymologie théorique < université de Tours > ; février 2008 .
26. Professeur Toussaint Bertrand ; chapitre 3 les enzymes ; université de joseph fourrier de Grenoble ; UE1biochimie; année universitaire 2011/2012 .
27. WHO WORKING GROUP. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bulletin of theWorld Health Organization*, 67 (6) ; p 601-611 ; 1989 .

**Articles :**

28. l'amicale des donneurs de sang bénévoles. Anomalies sanguines ; canton de Lillebonne 56 rue de Havre 76170 Lillebonne France. article publié le 06/07/2010.
29. ANSM : Agence national des sécurité du médicaments et des produits de santé ; médicaments et déficit en glucose 6phosphate déshydrogénase ; classement des médicaments par substance active ; mai 2004 .
30. B. Mégarbane ; Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : quand y penser et quelles précautions prendre ? Glucose-6-phosphate déshydrogénase deficiency Service de réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 5010 Paris, France ; Disponible sur Internet le 8 avril 2008 .
31. Cécile Delémont. Anémies: démarche diagnostique et thérapeutique SMPR. sept 2008 .
32. Claude Dorche ; Pathologie des enzymes de la glycolyse érythrocytaire ; laboratoire de biochimie pédiatrique ; hôpital débrousse ; Paris / Lyon. revue française des laboratoires juin /juillet 2000 ; N°324 /article reçue le 3 decembre1999 accepté le 14mars 2000 Elsevier .
33. C. Pondarré. Anémies hémolytiques ; Diagnostic étiologique ; Journée DES Clermont Ferrand .mars 2008 .
34. Bancarel,P ; Causse-Le-Dorze ,C.Traccard ; Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase: intérêt du dépistage systématique dans les forces armées; Service médical de la base aérienne 120, 10 rue du commandant Marzac, CAZAUX – 33260 ; Article recu le 31 aout 2009, accepte le 24 novembre 2009 .
35. DiDiER L E BAIL ; Les Enzymes ; Arrêtons de les maltraiter et de les gaspiller : elles sont l'énergie de la vie !; BS N°31 .Décembre /Janvier 2011.
36. Henri Wajcmana,, Frédéric Galactéros. ; Le déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase : protection contre le paludisme et risque d'accidents hémolytiques ;
- 
- Le Diagnostic de certitude du déficit en Glucose 6 Phosphate déshydrogénase*



**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- Unité de génétique du globule rouge, hôpital Henri-Mondor, 51, av. du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France : publié le 14/08/2004.
37. GROUPE DE TRAVAIL DE l'OMS. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé, 68 (1), 1990 .
38. Hubert Becker. IBMC laboratoires. 3ème étage ; notions d'enzymologie ; Éléments biochimiques ; 2009 .
39. rapport d'un groupe de scientifique de l'OMS : Normalisation des techniques d'études de la glucose 6phosphate déshydrogénase ; Genève 1967 .
40. Sabine Alcaydé . Ictère du nouveau-né ; Hôpital Paule de Viguiier FMC , Octobre 2008 .

**Sites internet :**

41. Anémie hémolytique périnatale : symptômes ;Encyclopédie médicale ;vulgaris medicale ;<http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/ictere-du-nouveau-ne>
42. Ictère néonatal ; qu'est-ce que c'est ? ; LE FIGARO.fr ; santé ; <http://sante.lefigaro.fr/sante/bebe/ictere-neonatal/comment-ca-se-passe>
43. Les enzymes digestives ;Natura News ;<http://www.nutranews.org/sujet.pl?id=487>
44. What's an enzyme deficiency ?; about Wise GEEK; <http://www.wisegeekhealth.com/what-is-an-enzyme-deficiency.htm>

ANNEXES**Annexes I : Outils de récolte et de communication de l'information :**

- ✓ Exemple de la lettre remise aux professionnels de santé :

Blida le 29 décembre 2015

CHU Frantz Fanon de Blida  
Laboratoire central de biologie  
Unité de Biochimie

Chers(les) confrères (sœurs)

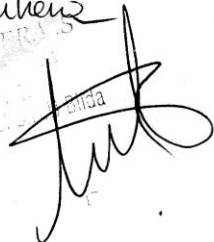
Je viens par la présente vous informer de la mise en place d'une technique pour le dosage de la G6PD (Glucose 6 phosphate déshydrogénase) dont le déficit est responsable d'anémie hémolytique.

Nos portes seront ouvertes à toute demande de dosage G6PD.

Je vous informe que ce sujet sera l'objet d'un mémoire de 6<sup>ème</sup> année pharmacie, on compte sur votre coopération et votre aide, Merci

Cordialement

Dr S Mehelkens  
Dr. MEHELKENS  
Laboratoire de Biochimie  
Blida



## I.1. Fiche de renseignement :

CHU Frantz Fanon  
Laboratoire central d'analyses médicales  
Unité de biochimie

Demande de dosage  
(Activité g6pd)

Fiche de renseignements du patient :

Nom: ..... Prénom : .....  
Age: ..... Service : .....

Clinique :

- Accidents d'hémolyse : Oui Non
- Ictère : Oui Non
- Cyanose : Oui Non
- Splénomégalie : Oui Non
- Prise médicamenteuse Oui Non
- Fèves : Oui Non
- Transfusion : Oui Non

Résultats :

Données hématologiques :

GR : ..... / mm<sup>3</sup> Taux d'hémoglobine : .....g/dl  
VGM : ..... M<sup>3</sup> TGMH : .....ppg  
Taux de réticulocytes : ..... % CCMH : ..... %

Données biologiques :

Bilirubine : .....mg/l

Autres : .....

Résultats enzymatiques

Activité g6pd : .....  
Rapport activité g6pd/taux d'hémoglobines .....

Conclusion : .....

Signature du médecin :

## I.2 Fiche de résultat :

CHU Frantz Fanon  
Laboratoire central d'analyses médicales  
Unité de biochimie

Résultats du dosage  
(Activité g6pd)

Fiche de renseignements du patient :

Nom : ..... Prénom : .....

Age : ..... Service : .....

Résultats :

Données hématologiques :

GR : ..... / mm<sup>3</sup>

Taux d'hémoglobine : ..... g/dl

VGM : ..... M<sup>3</sup>

TGMH : ..... ppg

Taux de réticulocytes : ..... %

CCMH : ..... %

Données biologiques :

Bilirubine : ..... mg/l , Autres .....

Résultats enzymatiques

Activité g6pd : .....

Rapport activité g6pd/taux d'hémoglobines .....

Conclusion : .....

Signature du médecin :

CHU Frantz Fanon  
Laboratoire central d'analyses médicales  
Unité de biochimie

Résultats du dosage  
(Activité g6pd)

Fiche de renseignements du patient :

Nom : ..... Prénom : .....

Age : ..... Service : .....

Résultats :

Données hématologiques :

GR : ..... / mm<sup>3</sup>

Taux d'hémoglobine : ..... g/dl

VGM : ..... M<sup>3</sup>

TGMH : ..... ppg

Taux de réticulocytes : ..... %

CCMH : ..... %

Données biologiques :

Bilirubine : ..... mg/l , Autres .....

Résultats enzymatiques

Activité g6pd : .....

Rapport activité g6pd/taux d'hémoglobines .....

Conclusion : .....

Signature du médecin :

I.3 Quelques bilans, demandes et ordonnances des patients :

Ministère de la Défense Nationale		وزارة الدفاع الوطني	
HOPITAL CENTRAL DE L'ARMEE		المستشفى المركزي للجيش	
Docteur Mohamed Seghir NEKKACHE		للككتور محمد الصغير نكاش	
Téléphone : 54.54.54		الهاتف : 54.54.54	
<b>وصفة طبية</b>			
<b>ORDONNANCE</b>			
Le Malade ;		المريض :	
Nom : _____		اللقب : _____	
Prénom : _____		الإسم : _____	
Né (e) le [ ] [ ] [ ]		ت. الميلاد : [ ] [ ] [ ]	
Alger, le 28/01/2016			
il présente les symptômes urgents suivants :		Réponse du Spécialiste	
<p>avec mialg olyda</p>			
il a déjà reçu les soins et médicaments suivants :			
Examen demandé			
dosage de G6PD			
<p>le 28/01/2016 Le Médecin</p> <p>Mohamed Seghir NEKKACHE</p>		<p>المستشفى المركزي للجيش</p> <p>الطبيب المختص</p> <p>محمد الصغير نكاش</p>	

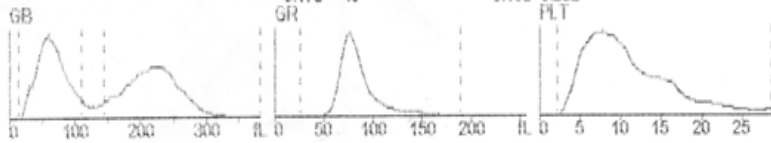
Ministère de la Défense Nationale		وزارة الدفاع الوطني	
HOPITAL CENTRAL DE L'ARMEE		المستشفى المركزي للجيش	
Docteur Mohamed Seghir NEKKACHE		للككتور محمد الصغير نكاش	
Téléphone : 54.54.54		الهاتف : 54.54.54	
<b>وصفة طبية</b>			
<b>ORDONNANCE</b>			
Le Malade ;		المريض :	
Nom : _____		اللقب : _____	
Prénom : _____		الإسم : _____	
Né (e) le [ ] [ ] [ ]		ت. الميلاد : [ ] [ ] [ ]	
Alger, le 28/01/2016			
PDF			
dosage de G6PD			
MST 1 =		Avis accord	
<p>WILAYA DE BLIDA</p> <p>Etablissement Hospitalier Spécialisé</p> <p>en Lutte Contre le Cancer</p> <p>ZABANA - BLIDA</p>		<p>BLIDA, le 20/01/16</p> <p><b>ORDONNANCE</b></p>	
<p>Délivré par le Docteur</p> <p>A Mr _____</p> <p>Domicile _____</p>		<p>Age @</p> <p>chez C. [ ] [ ] [ ]</p>	
<p>Permettez moi de vous adresser de part En nomme suivi à nos vices pour suspension de dosage de G6PD. Je vous en prie bon dosage de d'activité enzymatique.</p>		<p>MST 3.5 V1/P</p> <p>A1b = 12</p> <p>Amputat = 0,29 V1/P</p>	
<p>Alger, le 28/01/2016</p> <p>Mohamed Seghir NEKKACHE</p>		<p>المستشفى المركزي للجيش</p> <p>الطبيب المختص</p> <p>محمد الصغير نكاش</p>	

Ministère de la Défense Nationale		وزارة الدفاع الوطني	
HOPITAL CENTRAL DE L'ARMEE		المستشفى المركزي للجيش	
Docteur Mohamed Seghir NEKKACHE		للككتور محمد الصغير نكاش	
Téléphone : 54.54.54		الهاتف : 54.54.54	
<b>وصفة طبية</b>			
<b>ORDONNANCE</b>			
Le Malade ;		المريض :	
Nom : _____		اللقب : _____	
Prénom : _____		الإسم : _____	
Né (e) le [ ] [ ] [ ]		ت. الميلاد : [ ] [ ] [ ]	
Alger, le 28/01/2016			
PDF			
dosage de G6PD			
MST 1 =		Avis accord	
<p>WILAYA DE BLIDA</p> <p>Etablissement Hospitalier Spécialisé</p> <p>en Lutte Contre le Cancer</p> <p>ZABANA - BLIDA</p>		<p>BLIDA, le 20/01/16</p> <p><b>ORDONNANCE</b></p>	
<p>Délivré par le Docteur</p> <p>A Mr _____</p> <p>Domicile _____</p>		<p>Age @</p> <p>chez C. [ ] [ ] [ ]</p>	
<p>Permettez moi de vous adresser de part En nomme suivi à nos vices pour suspension de dosage de G6PD. Je vous en prie bon dosage de d'activité enzymatique.</p>		<p>MST 3.5 V1/P</p> <p>A1b = 12</p> <p>Amputat = 0,29 V1/P</p>	
<p>Alger, le 28/01/2016</p> <p>Mohamed Seghir NEKKACHE</p>		<p>المستشفى المركزي للجيش</p> <p>الطبيب المختص</p> <p>محمد الصغير نكاش</p>	

Ministère de la Défense Nationale		وزارة الدفاع الوطني	
HOPITAL CENTRAL DE L'ARMEE		المستشفى المركزي للجيش	
Docteur Mohamed Seghir NEKKACHE		للككتور محمد الصغير نكاش	
Téléphone : 54.54.54		الهاتف : 54.54.54	
<b>وصفة طبية</b>			
<b>ORDONNANCE</b>			
Le Malade ;		المريض :	
Nom : _____		اللقب : _____	
Prénom : _____		الإسم : _____	
Né (e) le [ ] [ ] [ ]		ت. الميلاد : [ ] [ ] [ ]	
Alger, le 28/01/2016			
PDF			
dosage de G6PD			
MST 1 =		Avis accord	
<p>WILAYA DE BLIDA</p> <p>Etablissement Hospitalier Spécialisé</p> <p>en Lutte Contre le Cancer</p> <p>ZABANA - BLIDA</p>		<p>BLIDA, le 20/01/16</p> <p><b>ORDONNANCE</b></p>	
<p>Délivré par le Docteur</p> <p>A Mr _____</p> <p>Domicile _____</p>		<p>Age @</p> <p>chez C. [ ] [ ] [ ]</p>	
<p>Permettez moi de vous adresser de part En nomme suivi à nos vices pour suspension de dosage de G6PD. Je vous en prie bon dosage de d'activité enzymatique.</p>		<p>MST 3.5 V1/P</p> <p>A1b = 12</p> <p>Amputat = 0,29 V1/P</p>	
<p>Alger, le 28/01/2016</p> <p>Mohamed Seghir NEKKACHE</p>		<p>المستشفى المركزي للجيش</p> <p>الطبيب المختص</p> <p>محمد الصغير نكاش</p>	

Rapport d'essai par l'analyseur

Paramètre	Résultat	Plage de réf.	Heure: 14:02-2016 10:26 ID: 19 Mode: Total Nom: Sexe: Age: Fiche NF: Serv.: Lit NF: Expéd.: Testeur: Contrôleur:
GB	7.3 x 10 <sup>9</sup> /L	4.0 - 10.0	
Lymph.	3.2 x 10 <sup>9</sup> /L	0.8 - 4.0	
Mid.	0.3 x 10 <sup>9</sup> /L	0.1 - 1.5	
Gran.	3.8 x 10 <sup>9</sup> /L	2.0 - 7.0	
%lymph	43.4 %	20.0 - 40.0	
%mid.	4.7 %	9.0 - 15.0	
%gran	51.9 %	50.0 - 70.0	
HGB	14.5 g/dL	11.0 - 16.0	
GR	4.49 x 10 <sup>12</sup> /L	3.50 - 5.50	
HCT	41.3 %	37.0 - 54.0	
VGM	92.0 fL	80.0 - 100.0	
TMH	32.2 pg	27.0 - 34.0	
CCMH	35.1 g/dL	32.0 - 36.0	
IDR-CV	12.7 %	11.0 - 16.0	
IDR-DS	39.8 fL	35.0 - 56.0	
PLT	208 x 10 <sup>9</sup> /L	100 - 300	
VMP	8.6 fL	6.5 - 12.0	
IDP	15.6	9.0 - 17.0	
PCT	0.178 %	0.108 - 0.282	



17

Operator

ID. 117  
Date 2016/01/31  
Time 13:55  
Mode WB

WBC 14.0 x 10<sup>9</sup>/L  
RBC 4.28 x 10<sup>6</sup>/L  
HGB 13.1 g/dL  
HCT 41.7 %  
MCV 97.4 fL  
MCH 30.6 pg  
MCHC 31.4 g/dL  
PLT 93 x 10<sup>9</sup>/L

LYM% 34.1 %  
MXD% 9.1 %  
NEUT% 56.8 %  
LYM# 4.8 x 10<sup>9</sup>/L  
MXD# 1.3 x 10<sup>9</sup>/L  
NEUT# 7.9 x 10<sup>9</sup>/L

RDW-SD + 72.0 fL  
RDW-CV + 21.7 %  
PDW 15.4 fL  
MPV 10.3 fL  
P-LCR 28.2 %  
PCT \* 0.10 %

ResearchH 14.023 x 10<sup>9</sup>/L  
ResearchS 4.774 x 10<sup>9</sup>/L  
ResearchM 1.274 x 10<sup>9</sup>/L

No. 6  
Date 16/05/09 09:23  
Mode

WBC 9.3 x 10<sup>9</sup>/L  
RBC - 3.89 x 10<sup>6</sup>/L  
HGB - 11.0 g/dL  
HCT - 32.0 %  
MCV 82.3 fL  
MCH 28.3 pg  
MCHC 34.4 g/dL  
PLT 359 x 10<sup>9</sup>/L

LYM% 43.8 %  
MXD% 6.6 %  
NEUT% 49.6 %  
LYM# 4.1 x 10<sup>9</sup>/L  
MXD# 0.6 x 10<sup>9</sup>/L  
NEUT# 4.6 x 10<sup>9</sup>/L  
RDW 39.1 fL  
PDW 14.0 fL  
MPV 10.9 fL  
P-LCR 32.7 %

No. 25  
Date 16/04/28 10:08  
Mode WB

WBC 7.3 x 10<sup>9</sup>/L  
RBC - 3.91 x 10<sup>6</sup>/L  
HGB - 10.7 g/dL  
HCT - 33.0 %  
MCV 84.4 fL  
MCH 27.4 pg  
MCHC 32.4 g/dL  
PLT 236 x 10<sup>9</sup>/L

LYM% 25.9 %  
MXD% 4.7 %  
NEUT% + 69.4 %  
LYM# 1.9 x 10<sup>9</sup>/L  
MXD# 0.3 x 10<sup>9</sup>/L  
NEUT# 5.1 x 10<sup>9</sup>/L  
RDW 42.5 fL  
PDW + 22.8 fL  
MPV + 13.6 fL  
P-LCR + 52.3 %

# I.4 Prospectus des kites du réactifs (BIOLABO) :

**REACTIFS BIOLABO**  
www.biolabo.fr  
**FABRICANT**  
**BIOLABO SA**  
02160, Nezy, France

**REACTIF** 97089 R1 2 x 30 mL R2 1 x 3 mL R3 1 x 20 mL

**SUPPORT TECHNIQUE ET COMMANDES**  
Tel : (33) 03 23 25 15 30  
Fax : (33) 03 23 256 28

**REACTIF G6-PDH**  
**Méthode cinétique U.V.**

Réactif pour le dosage quantitatif de l'activité Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PDH) ( EC 1.1.1.49 ) dans le sérum et le plasma humains, ou les érythrocytes.

**CE**

**USAGE IN VITRO**

**CODE CNO : XX**

**INTERET CLINIQUE (1)(2)**  
Le Glucose-6-phosphatase (G-6-PDH) est une enzyme contenue dans les érythrocytes et intervenant dans la glycolyse. Les variants de G-6-PDH, définis selon des propriétés et celles-ci, sont fréquemment rencontrés et ont des implications cliniques. Une déficience en G-6-PDH peut conduire à une anémie hémolytique suite à l'ingestion de 8-aminocaproïne, antimalarique, d'acide ou de cantharidine, précurseurs, de forte dose de vitamine C ou de l'usage de l'aspirine. Le test de G-6-PDH peut être utilisé pour identifier la maladie méthyrique du nouveau-né dans les populations autochtones et méditerranéennes.

**PRINCIPE (4) (5)**  
Le schéma de la réaction (méthode de Beutler et al.) est le suivant :  
G-6-P + NADP → G-6-PDH → G-6-P-Glucuronate + NADPH + H<sup>+</sup>  
L'augmentation de la concentration en NADPH mesurée à 340 nm est proportionnelle à l'activité G-6-PDH dans le spécimen.

**REACTIFS**

<b>(flacon R1)</b>	<b>TAMPON COENZYME</b>
Température pH 8,0	100 mmol/L
MgCl <sub>2</sub>	10 mmol/L
EDTA	0,5 mmol/L
Conservateur	310 mmol/L
<b>(flacon R2)</b>	<b>SUBSTRAT</b>
Glucose 6 phosphate	0,6 mmol/L
<b>(flacon R3)</b>	<b>SOLUTION HÉMOLYSANTE</b>
Digitonine	0,2 g/L

**PRECAUTIONS**  
Les réactifs BIOLABO sont destinés à du personnel qualifié, pour un usage en laboratoire.  
• Vérifier l'intégrité des réactifs avant utilisation.  
• Utiliser des équipements de protection (lunettes, gants, lunettes). Ne pas pipeter avec la bouche.  
• Éviter tout contact avec la peau ou les yeux, rincer abondamment à l'eau et consulter un médecin.  
• Les réactifs contiennent de faibles doses de sodium (concentration < 0,1%) qui peut réagir avec les métaux tels que le cuivre ou le plomb des équipements. Rincer abondamment.  
• La fiche de données de sécurité peut être obtenue sur simple demande.  
• Élimination des déchets : respecter la législation en vigueur.  
Par mesure de sécurité, traiter tout spécimen comme potentiellement infectieux. Respecter la législation en vigueur.

**CONTRÔLE DE QUALITÉ** **CODE CNO : XX**

- REF 95089 Contrôle Normal G6PDH (10 x 0,5 mL)
- REF 95289 Contrôle Déficit G6PDH (6 x 0,5 mL)

Tout sérum de contrôle humain ou échantillon de sang total sera programmé de contrôle de la qualité.

Il est recommandé de contrôler dans les cas suivants :

- Au moins un contrôle par série.
- Après optimisation de la mesure de réactif.
- Après changement de maintenance sur l'analyseur.
- Après vérification de la stabilité des réactifs en dehors des limites de confiance recommandées, appliquer les protocoles correctifs suivants :

- Répéter le test en utilisant le même contrôle.
- Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, préparer un contrôle fraîchement reconstruit et répéter le test.
- Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, vérifier les spécimens/volume réactif, temps de mesure et facteur de calibration.
- Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, utiliser un autre lot de réactif et répéter le test.
- Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, contacter le service technique BIOLABO ou le revendeur local.

**INTERVALLES DE REFERENCE (2)**

Unités conventionnelles	
Utg d'rhb : 12,1 ± 2,09	MU/mol d'rhb : (0,78 ± 0,13)
U1010 <sup>12</sup> Erythrocytes : 351 ± 60,6	MU/Erythrocytes : (0,35 ± 0,06)
U/ml d'Erythrocytes : 4,17 ± 0,71	KU/L d'Erythrocytes : (4,11 ± 0,71)

Il est recommandé au laboratoire de définir ses propres valeurs usuelles.

**Dans le sérum à 37°C**

Valeurs normales : Activité G-6-PDH non détectable

**PERFORMANCES**

Etudes réalisées avec hémolytats.

Impureté	Taux bas	Taux élevés
N = 15		
U1010 <sup>12</sup> Erythrocytes	264	537
U1010 <sup>12</sup> Erythrocytes	13,6	23,7
S.O.	5,2	4,4
U1010 <sup>12</sup> Erythrocytes	16,0	26,5
C.V. (%)	5,2	4,4
C.V. (%)	5,8	4,8

Limite de détection : sérum 31 U1010<sup>12</sup> Erythrocytes.  
Comparaison avec réactif du commerce : r40.9933  
y = 1,0271x - 13,1

**LIMITES DE LINEARITÉ**

Si la valeur obtenue est inférieure à la limite de linéarité, le rapport de dilution dans le calcul du résultat. La limite de linéarité dépend du rapport de volume spécimen/réactif.

**MODE OPERATOIRE (TECHNIQUE MANUELLE)**  
Réaliser les réactifs et échantillons à température ambiante.

Chauffer dans des cuves de lecture photométriques à 37°C (O.C. 25°C) :	Dosage sur Sérum
Réactif 1	2 mL
Sérum	1 mL
Hémolystat	50 µL

Mélanger et incuber 5 minutes à 37°C (O.C. 25°C)

Réactif 2	100 µL
Hémolystat	100 µL

Mélanger et lire l'absorbance visible après 30 secondes à 340 nm puis toutes les minutes pendant 3 minutes.

Il est recommandé d'effectuer des mesures d'absorbance par minute (Absorbance) à intervalles réguliers, le temps de mesure peut être prolongé.

**Remarque**  
Le réactif G6-PDH est sensible à la lumière. Préparer les réactifs et échantillons à l'abri de la lumière.

**PREPARATION DU SPECIMEN**  
voir § PRELEVEMENT ET PRELEVEMENT DU SPECIMEN.

**CALCUL (2)**  
Calculer l'activité de la G-6-PDH en utilisant les formules suivantes :

**Sérum** : U/L = (Absorbance) x 492

**Erythrocytes** :

U/L de sang = (Absorbance) x 50 000

Résultats en unités par gramme d'Hémoglobine

Utg d'rhb = (Absorbance x 5000) / Hb exprimée en g/dL

Exemple : 9 Absorbance = 0,000 et Hb = 14,5 g/dL  
Utg d'rhb = 0,000 x 50000 = 10,5

Résultats en unités pour 10<sup>12</sup> Erythrocytes ( = Résultat en Utg d'rhb x 29)

U1010<sup>12</sup> Erythrocytes = (Absorbance x 30 000) / Nombre d'erythrocytes en 10<sup>12</sup>/L

Exemple : 9 Absorbance = 0,000 et nombre d'erythrocytes = 4,2 x 10<sup>12</sup>/L  
U1010<sup>12</sup> Erythrocytes = 0,000 x 30 000 = 307

Résultats en unités par mL d'Erythrocytes ( = Résultat Utg d'rhb x 0,34)

U/ml d'Erythrocytes = (Absorbance x 50000) / Hémoglobine (%)

**REFERENCES**

(1) FITZ M.W. Textbook of clinical chemistry, 7<sup>e</sup> Ed. G.A. Davis, E.R. Annesley, M.B. Saunders (1989) p. 1645-1650

(2) YOUNG D.S. Effect of Drugs on Clinical Laboratory Tests, 2<sup>e</sup> Ed. (1989) p. 3.

(3) BEUTLER E. Recommended Methods for the Determination of Hemoglobin, *Journal of Clinical Investigation* 40: 1205-1216 (1965)

(4) BEUTLER E. Recommended Methods for the Determination of Hemoglobin, *Journal of Clinical Investigation* 40: 1205-1216 (1965)

(5) BEUTLER E. Recommended Methods for the Determination of Hemoglobin, *Journal of Clinical Investigation* 40: 1205-1216 (1965)

Chand, Gove et Shanon (1984), p.68-70

Made in France

Versio : FT 97089 15.05.2008

REACTIF : 97089 15.05.2008

REF : Référence de produit

LOT : Numéro de lot

Température de conservation

Usage : in vitro

## I.5 Exemple de la fiche informative remise au déficients :

### Déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD)

#### « Favisme »

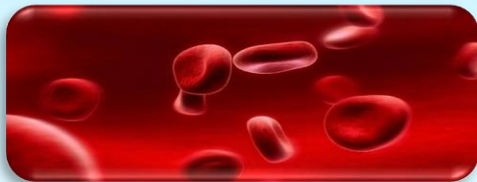
Lisez attentivement ce document et conservez-le soigneusement avec la carte besoins. Il contient des informations sur votre pathologie, ses complications, son mode de prévention.

#### 1) Définition

Le déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD), appelé aussi « favisme » est une maladie génétique, héréditaire qui atteint les globules rouges du sang due à une altération du gène (=mutation), qui détermine la fabrication de l'enzyme G6PD.(parfois d'une altération nouvelle du gène de la G6PD

les parents n'étaient pas porteurs du déficit (= mutation de novo)).

Ce gène se situe sur le chromosome X



La G6PD est une enzyme servant à « protéger » les globules rouges de certaines agressions.

En cas de déficit en G6PD, l'enzyme ne fonctionne pas ou est fabriquée en quantité insuffisante.

La gravité des accidents pouvant survenir, après la prise de certains médicaments ou aliments, est différente selon les personnes.

Environ 4 personnes sur 1000 sont atteintes, soit 420 millions de personnes dans le monde

Le déficit en G6PD atteint dix fois plus les garçons que les filles

#### 2) Signes et conseils de prise en charge

Les principales manifestations de la maladie sont :

##### ■ A la naissance :

- une jaunisse (= ictère), survenant souvent au 2-3e jour de vie et se manifestant par une coloration jaune de la peau et des yeux,
- une pâleur (en rapport avec l'anémie).La jaunisse dans les premiers jours de vie peut révéler le déficit en G6PD, une hospitalisation de l'enfant est nécessaire pour assurer la prise en charge et éviter les complications, notamment, neurologiques.

##### ■ Chez l'enfant et l'adulte :

- Le plus souvent, il n'y a pas de manifestation de la maladie dans la

- Le risque principal est la survenue d'accidents graves dus à l'apparition d'une anémie hémolytique aiguë, favorisée par la prise de certains médicaments ou de produits et aliments contre-indiqués en cas de déficit en G6PD.

L'apparition brutale d'une pâleur, d'une fièvre, parfois d'un ictère, d'une fatigue inexplicable, d'urines foncées doit faire penser à la survenue d'un accident hémolytique.

Un malaise brutal à la suite de la prise d'un médicament ou d'un aliment contre-indiqué peut être la première manifestation d'un accident hémolytique.

Dans tous les cas, consultez d'urgence à l'hôpital

Si le diagnostic est confirmé, des transfusions sanguines sont

Nécessaires, parfois une exsanguino-transfusion (échanges de sang).

Une fièvre peut, parfois, déclencher un accident d'hémolyse.

Cependant, pour chaque personne porteuse d'un déficit en G6PD, il n'est pas possible de prévoir ce risque à l'avance.



En respectant les contre-indications et précautions d'utilisation des médicaments et aliments contre-indiqués, ces complications peuvent être évitées.

- Des calculs dans la vésicule biliaire, responsables de douleurs abdominales droites, associées, parfois, à une fièvre avec une jaunisse, peuvent compliquer la maladie, nécessitant parfois une intervention chirurgicale.

Consultez en cas de douleurs abdominales.

- Plus rarement, des manifestations au long cours : pâleur, fatigue, ictère.

Dans ce cas, un suivi spécialisé est nécessaire, la prescription d'acide folique, parfois de transfusions sanguines peuvent être nécessaires.

#### 3) Liste des aliments contre-indiqués

- 1) Ne jamais consommer de FEVES (vicia faba ou fève), quel que soit leur mode de préparation ou de consommation.
- 2) Ne pas boire de boissons contenant de la quinine (quinquina), comme les « sodas toniques ».
- 3) Ne pas consommer de complément alimentaire à base de vitamine C.



## Médicaments et déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD)

Tableau. Médicaments et déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase		
Contre-indiqué*		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Acide nalidixique</li> <li>Dapsone</li> <li>Nitrofurantoïne</li> <li>Noramidopyrine/Métamizole sodique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rasburicase</li> <li>Sulfadiazine (voie orale)</li> <li>Sulfafurazol</li> <li>Sulfaguandine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sulfaméthazole (voies orale et injectable)</li> <li>Sulfasalazine</li> <li>Triméthoprime (voies orale et injectable)</li> </ul>
Déconseillé (sauf situation particulière) en raison de cas observés d'hémolyse aiguë		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chloroquine</li> <li>Ciprofloxacine (voies orale et injectable)</li> <li>Dimercaprol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glibenclamide</li> <li>Norfloxacine (voie orale)</li> <li>Sulfadiazine (voie locale)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phytoménadione (vitamine K1)</li> <li>Spiramycine (voies orale et injectable)</li> <li>Lévofloxacine (voies orale et injectable)</li> </ul>
Déconseillé (sauf situation particulière) en raison de l'appartenance à une classe pharmacologique à risque, ou d'un risque potentiel		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Acide pipémidique</li> <li>Carbutamide</li> <li>Enoxacine</li> <li>Fluméquine</li> <li>Glibomuride</li> <li>Gliclazide</li> <li>Glimépiride</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glipizide</li> <li>Hydroxychloroquine</li> <li>Loméfloxacine</li> <li>Moxifloxacine</li> <li>Ofloxacine (voies orale et injectable)</li> <li>Péfloxacine (voies orale et injectable)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phénazone (voie locale)</li> <li>Prilocaïne</li> <li>Quinine</li> <li>Sulfacétamide</li> <li>Sulfadoxine</li> <li>Sulfaméthizol</li> </ul>
Déconseillé à posologie élevée		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Acide acétylsalicylique</li> <li>Acide ascorbique</li> <li>Bénorilate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carbasalate calcique</li> <li>Paracétamol</li> </ul>	
Utilisation possible après analyse des données disponibles (littérature et pharmacovigilance)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bleu de méthylène (voies buccale et ophtalmique)</li> <li>Bupivacaine</li> <li>Chloramphénicol (voie ophtalmique)</li> <li>Ciprofloxacine (voie ophtalmique et auriculaire)</li> <li>Colchicine</li> <li>Dihydroquinidine</li> <li>Diméthylhydrinate</li> <li>Doxorubicine</li> <li>Fève de Saint-Ignace</li> <li>Isoniazide (voies orale et injectable)</li> <li>Proguanil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Méfloquine</li> <li>Monosyde d'azote</li> <li>Morpholine</li> <li>Nitroprussiate</li> <li>Diéthylamine</li> <li>Para-aminosalicylate de sodium</li> <li>Phénazone (voie auriculaire)</li> <li>Phénylbutazone</li> <li>Phénytoïne</li> <li>Probenécide</li> <li>Zanamivir**</li> <li>Osetamivir**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Propylène glycol</li> <li>Pyriméthamine</li> <li>Quinidine</li> <li>Streptomycine</li> <li>Succimer</li> <li>Thiamphénicol</li> <li>Trihexyphényldyle</li> <li>Trinitrine</li> <li>Lévodopa</li> <li>Norfloxacine (voie ophtalmique)</li> <li>Ofloxacine (voies ophtalmique et injectable)</li> </ul>



## REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de  
la Recherche Scientifique

Université « SAAD DAHLEB » de Blida

Département de Pharmacie



« Favisme »

2016

Paillasse du vendredi 01-10-2010 au mercredi 20-04-2016

Dernier dossier : 4604- 6158

**Poste : P1****HEMOBIOLOGIE**

N° dossier	Analyse	Renseignements	URGI	Age	Sexe	Résultat	A Ctrl.
4307- 1828	G6PD			63	F	8.12	
4307- 1895	G6PD			3	M	2.37 /	
4308- 954	G6PD			2	M	24.50 /	
4309- 1696	G6PD			35	F	10.33	
4309- 2672	G6PD			0	M	23.87 /	
4309- 2893	G6PD			34	F	9.66	
4309- 4379	G6PD	a 13h00		3	M	10.30 /	
4309- 4932	G6PD			41	F	8.03	
4310- 2864	G6PD			50	M	6.36 /	
4310- 4771	G6PD			0	M	11.38 /	
4310- 5306	G6PD			23	M	3.83 /	
4310- 6107	G6PD			0	M	18.85 /	
4311- 646	G6PD			1	M	2.58 /	
4311- 1694	G6PD			5	F		
4311- 4474	G6PD			33	M	8.27 /	
4312- 22	G6PD			59	M	9.92 /	
4401- 6077	G6PD			14	M	25.31 /	
4402- 3252	G6PD			0	M	4.68 /	
4403- 106	G6PD			18	M	9.50 /	
4403- 3020	G6PD			1	F	8.78	
4403- 4212	G6PD			0	M	21.49 /	
4404- 378	G6PD			62	F	11.00	
4404- 1949	G6PD			3	F	21.53	
4404- 2633	G6PD			43	F	7.47	
4404- 7248	G6PD			3	M	7.98 /	
4405- 342	G6PD			* 5	M	2.17 /	
4405- 1008	G6PD			3	M	en cours	
4405- 2042	G6PD			* 1	M	3.64 /	
4405- 2252	G6PD			* 3	F	9.04	
4405- 6425	G6PD			3	F	7.40	
4406- 4030	G6PD			* 25	F	16.60	
4406- 5470	G6PD			4	M	2.08 /	
4408- 395	G6PD			19	F	12.84	
4408- 5766	G6PD			20	F	9.77	
4409- 1211	G6PD			38	M	6.69 /	
4409- 1688	G6PD			32	M	8.79 /	

## ANNEXES

Paijlasse du vendredi 01-10-2010 au mercredi 20-04-2016

Dernier dossier : 4604- 6158

Poste : P1

Normes.

6,97 à 20,5  
U/gHb.**HEMOBIOLOGIE**

N° dossier	Analyse	Renseignements	URG!	Age	Sexe	Résultat	A Ctrl.
4202- 1703	G6PD			9	M	11.6 /	
4203- 1893	G6PD			17	F	11.47	
4203- 1894	G6PD			15	M	11.37 /	
4203- 1895	G6PD			13	F	8.47	
4203- 1896	G6PD			10	F	10.99	
4203- 1897	G6PD			10	F	11.93	
4203- 4548	G6PD	+		4	M	5.73 /	
4204- 2601	G6PD			24	M	1.94 /	
4207- 2856	G6PD	U/gHb		11	F	26.90	
4209- 1785	G6PD	++		3	M	1.34 /	
4209- 2548	G6PD	+		59	F	6.61	
4209- 4453	G6PD			68	F	17.5	
4210- 2253	G6PD			6	F	7.30	
4210- 2495	G6PD			30	F	9.68	
4210- 2905	G6PD			24	M	8.34 /	
4210- 4981	G6PD			39	F	16.23	
4211- 1232	G6PD			24	F	10.57	
4211- 4767	G6PD			3	M	10.80 /	
4212- 3580	G6PD	++		4	M	1.56 /	
4212- 5679	G6PD	U/gHb		1	M	22.78 /	
4301- 1512	G6PD	U/gHb		11	M	23.9 /	
4301- 2315	G6PD			17	M	10.64 /	
4301- 4180	G6PD			35	F	12.17	
4302- 258	G6PD	U/gHb		2	M	46.4 /	
4302- 475	G6PD			40	F	9.14	
4302- 3644	G6PD			7	M	9.33 /	
4302- 5293	G6PD			50	F	10.43	
4303- 3672	G6PD	U/gHb		0	F	23.91	
4303- 5345	G6PD			1	M	41.52 /	
4303- 5352	G6PD			2	M	4.39 /	
4304- 93	G6PD			40	F	17.35	
4304- 1384	G6PD			* 6	F	25.3	
4304- 1642	G6PD			37	F	12.83	
4304- 2151	G6PD			6	M	4.27 /	
4304- 2837	G6PD			24	F	12.29	
4304- 6120	G6PD			43	F	19.22	
4305- 1652	G6PD			14	M	20.39 /	
4305- 2912	G6PD			* 3	M	4.1 /	
4305- 3994	G6PD	++		* 8	M	3.13 /	
4306- 6163	G6PD	++		4	M	2.98 /	

Edité le 20/04/16 à 11:19:50

Page 1



Paillasse du vendredi 01-10-2010 au mercredi 20-04-2016

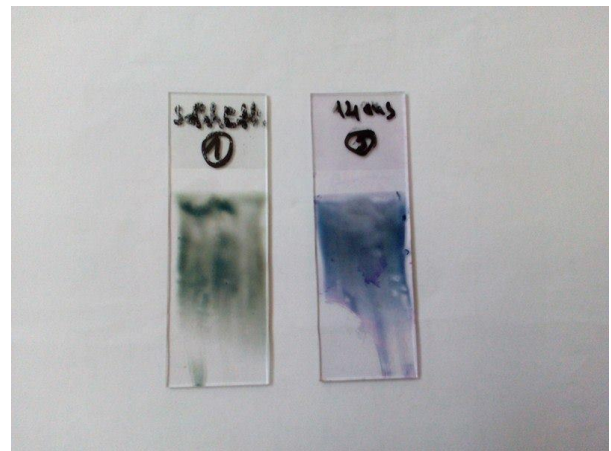
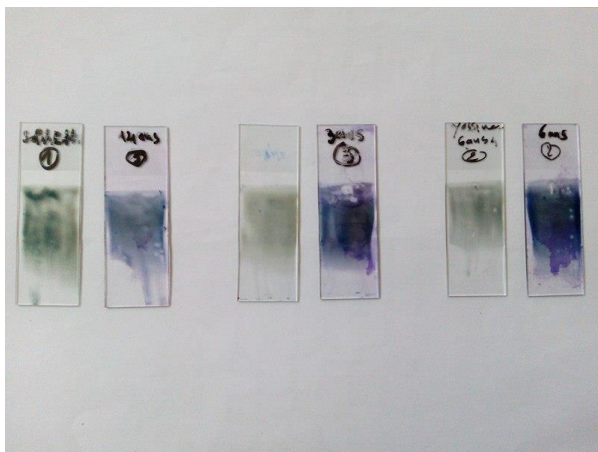
Dernier dossier : 4604- 6158

Poste : P1**HEMOBIOLOGIE**

N° dossier	Analyse	Renseignements	URGI	Age	Sexe	Résultat	A Ctrl.
4505- 5567	G6PD		*	3	M	<b>1.58</b> /	
4506- 1912	G6PD			50	F	<b>12.99</b>	
4506- 6537	G6PD			0	M	<b>17.38</b> /	
4507- 242	G6PD			1	M	<b>2.64</b> /	
4507- 3701	G6PD			37	F	<b>10.34</b>	
4507- 4577	G6PD			27	F	<b>7.26</b>	
4508- 770	G6PD			41	F	<b>8.45</b>	
4508- 1087	G6PD			2	M	<b>7.09</b> /	
4508- 1920	G6PD			36	F	<b>7.79</b>	
4508- 2363	G6PD			30	F	<b>16.16</b>	
4508- 2677	G6PD	prv de gorge		14	F	<b>8.84</b>	
4508- 2817	G6PD			30	M	<b>7.82</b> /	
4508- 3112	G6PD			15	F	<b>1.1</b>	
4508- 4081	G6PD			21	F	<b>9.19</b>	
4508- 7648	G6PD			42	M	<b>8.29</b> /	
4509- 5509	G6PD			0	F	<b>6.73</b>	
4509- 6539	G6PD			30	F	<b>13.46</b>	
4510- 4079	G6PD			2	M	<b>11.77</b> /	
4510- 5672	G6PD			58	F	<b>8.47</b>	
4510- 6191	G6PD			42	M	<b>7.25</b> /	
4601- 760	G6PD			6	M	<b>13.06</b> /	
4601- 6300	G6PD			56	F	<b>6.70</b>	
4601- 7602	G6PD			73	F	<b>6.88</b>	
4601- 8628	G6PD			37	F	<b>9.35</b>	
4601- 8653	G6PD			8	M	<b>6.68</b> /	
4601- 9273	G6PD			24	F	<b>7.03</b>	
4602- 484	G6PD			38	M	<b>8.63</b> /	
4602- 599	G6PD			30	M	<b>7.12</b> /	
4602- 3313	G6PD			7	M	<b>6.47</b> /	
4602- 6374	G6PD			52	M	<b>9.48</b> /	
4602- 8998	G6PD			50	F	<b>7.69</b>	
4602- 11154	G6PD			20	M	<b>5.60</b> /	
4602- 11511	G6PD			5	M	<b>2.36</b> /	
4603- 3068	G6PD			0	F	<b>11.17</b>	
4604- 2297	G6PD			52	F	<b>7.09</b>	
4604- 3021	G6PD			0	F	<b>7.51</b>	

## Annexes II : outils utilisés lors de la manipulation

### II.1 Lames utilisés lors de la détermination du taux des réticulocytes (et frottis) :



## II.2 Kits du dosage (BIOLABO)







**RESUME**

Le déficit en G6PD est une affection héréditaire dont la transmission est liée au chromosome X, et donc touche les hommes plus que les femmes, elle est responsable de l'apparition d'anémie hémolytique et/ou de la survenue des crises ou épisodes hémolytiques plus au moins intenses sous l'influence d'un ou plusieurs facteurs déclenchants, le dépistage est le 1<sup>er</sup> défi des cliniciens et des biologistes, l'idéal est de le faire précocement. Plusieurs études s'intéressent à cette affection et sont lancées par diverses universités et organisations mondiales à l'image de l'OMS, dont la présente étude.

L'objectif de notre étude est le dépistage de ce déficit prospectivement au niveau du laboratoire central du CHU Frantz Fanon sur une population de 24 personnes, et afin de réaliser cela nous avons mis en place une technique de dosage utilisant des kits de la compagnie BIOLABO et parallèlement 2 examens complémentaires nécessaires au diagnostic étaient effectués et qui sont le taux des réticulocytes et la FNS. Une étude rétrospective au niveau de la wilaya de Médéa a été également faite sur une population de 151 personnes, ce qui était frappant lors des 2 études était la prévalence élevée lors des deux études (42% lors de l'étude prospective contre 25% lors de l'étude rétrospective) ainsi que la découverte des femmes homozygotes déficitaires dans notre communauté. Ces constatations imposent la mise en place d'un plan complet et d'une stratégie étudiée pour détecter précocement le déficit et bien prendre en charge les patients déficitaires et de les sensibiliser de l'importance de la prévention et le respect des recommandations dans le maintien de leurs qualité de vie.

**SUMMARY**

G6PD deficiency is a hereditary condition in which the transmission is X-linked and thus men are more affected than women, this condition is responsible for the appearance of hemolytic anemia and / or the occurrence of hemolytic crises usually under the influence of some risk factors (such as the ingestion of beans), screening and diagnosis are the main challenges for clinicians and biologists, the ideal is to discover the condition during the childhood , in our country there is no clear strategy established to ensure that, however ,internationally several studies are launched and performed in various world universities and organizations such as OMS

The goal of our study was the detection of this deficiency prospectively in the central laboratory of Frantz Fanon hospital , the study concerned a population of 24 people, and to achieve this, we set up a technic of dosage at this laboratory, where were used kits of BIOLABO enterprises also two complementary exams for diagnosis were realized which are the rate of reticulocytes and a NSF, a retrospective study at Medea province was also made on a population of 151 people, which was striking about 2 studies was the high prevalence in both studies (42% for the prospective study against 25% for the retrospective study) and the discovery of homozygous women in our community. These constations require the establishment of a well studied plan and strategy designed to detect the condition in the early childhood and properly manage deficient patients and raise their awareness of the importance of prevention and compliance with the recommendations in maintaining their life quality.

**GLOSSAIRE**

Adénopathies	L'adénopathie désigne l'hyperthrophie d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques, soit dans le cadre d'une inflammation, soit dans le cadre d'un cancer.
Alcaptonurie	L'alcaptonurie est une maladie provoquée par un déficit en homogentysatedioxygénase, une enzyme impliquée dans le métabolisme de la tyrosine
Amphipatique	Désignent une molécule (en général organique) portant à la fois un groupement hydrophile .
Anémie de Biermer	Aussi appelée anémie pernicieuse, est un trouble de l'absorption de la vitamine B12 (cobalamine)
Arthralgies	Un terme médical générique désignant toutes les douleurs articulaires.
Catalyse enzymatique	La catalyse enzymatique est le processus par lequel des réactions chimiques sont catalysées dans les systèmes vivants par des protéines spécialisées ou des ARN appelés enzymes.
Cytolyse hépatique	C'est la destruction progressive des cellules du foie.
Drépanocytose	La drépanocytose est une maladie de l'hémoglobine, qui se traduit Par une déformation des globules rouges qui prennent une forme de croissant.
Dysplasies médullaires	Evolution anormale, acquise, d'un tissu pouvant constituer un état précancéreux. Localisée dans les os, la moelle osseuse est le lieu de productions des lignées cellulaires sanguines et des cellules destinées à assurer l'immunité de l'organisme.
Dyspnée	La dyspnée est une difficulté respiratoire.
Elliptocytose	L'elliptocytose est une affection hématologique rare

**GLOSSAIRE**


---

héréditaire	caractérisée par des anomalies du cytosquelette des hématies qui prennent une forme d'ellipse.
Ergastoplasme	Le réticulum endoplasmique rugueux ou granuleux, encore appelé ergastoplasme, est un organite présent dans les cellules des eucaryotes.
Ethylisme	L'alcoolodépendance, alcoolisme ou éthylisme, est l'addiction à l'alcool éthylique contenu dans les boissons alcoolisées.
Hématocrite	C'est le pourcentage relatif du volume des cellules circulant dans le sang par rapport au volume total du sang.
Hématopoïèse	L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes impliqués dans la production des diverses cellules sanguines à partir de la cellule souche hématopoïétique
Hépatomégalie	L'hépatomégalie est une augmentation du volume du foie, palpable sous le rebord costal droit.
Myelodysplasie	Les syndromes myélodysplasiques sont des maladies de la moelle osseuse ou affections clonales myéloïdes des cellules souches hématopoïétiques.
Myopathie	Les myopathies sont un sous-groupe de la famille des maladies neuro-musculaires se traduisant par une dégénérescence du tissu musculaire.
Phénylcétonurie	La phénylcétonurie (PCU) est une maladie héréditaire du métabolisme liée à un déficit en une enzyme chargée de transformer la phénylalanine (Phé) en tyrosine.
Porphyrie aigue intermittente	Les porphyries sont des maladies dues à la surproduction de porphyrines, ou de leurs précurseurs (éléments qui vont donner des porphyrines). La porphyrie aiguë intermittente est une forme de porphyrie hépatique. Le site de surproduction et d'accumulation du précurseur de la porphyrine, ou de la porphyrine elle-même, est le foie.
Schizocytes	Désignent des fragments d'hématies (ou globules rouges), celles-ci ayant été brisées et leurs bords déchiquetés. Ce type

---

	de cassure s'observe principalement en cas d'anémie hémolytique et chez les enfants prématurés.
Sphérocytose	Ou maladie de Minkowski-Chauffard, est une anémie hémolytique constitutionnelle liée à la présence de GR de forme sphérique sur le frottis sanguin, et secondaire à une anomalie génétique d'une des protéines de la membrane du GR.
Splénectomie	Une splénectomie est une ablation chirurgicale de la rate suite à une blessure traumatique ou une maladie.
Splénomégalie	Désigne une augmentation du volume de la rate. Plusieurs causes peuvent être responsables de cette anomalie.
Tachycardie	Correspond à un rythme cardiaque plus rapide que la normale.
Xénobiotiques	C'est une substance présente dans un organisme vivant mais qui lui est étrangère (exp : Médicaments).

**Les mots clés :** Enzyme, Déficit, G6PD, Hémolyse, Anémie, agent oxydant.

**-Benlakehal Madina**

-Adresse mail :

Ben\_dina@hotmail.com

**-Chaoui Mohamed Amine**

-Adresse

mail :aminos\_ch@outlook.fr

**Damerdji Wafaa**

Adresse mail :

Dmer\_wafe@hotmail.com

## **RESUME**

Le déficit en G6PD est une affection héréditaire dont la transmission est liée au chromosome X, et donc touche les hommes plus que les femmes, elle est responsable de l'apparition d'anémie hémolytique et/ou de la survenue des crises ou épisodes hémolytiques plus au moins intenses sous l'influence d'un ou plusieurs facteurs déclenchants, le dépistage est le 1<sup>er</sup> défi des cliniciens et des biologistes, l'idéal est de le faire précocement. Plusieurs études s'intéressent à cette affection et sont lancées par diverses universités et organisations mondiales à l'image de l'OMS, dont la présente étude.

L'objectif de notre étude est le dépistage de ce déficit prospectivement au niveau du laboratoire central du CHU Frantz Fanon sur une population de 24 personnes, et afin de réaliser cela nous avons mis en place une technique de dosage utilisant des kits de la compagnie BIOLABO et parallèlement 2 examens complémentaires nécessaires au diagnostic étaient effectués et qui sont le taux des réticulocytes et la FNS. Une étude rétrospective au niveau de la wilaya de Médéa a été également faite sur une population de 151 personnes, ce qui était frappant lors des 2 études était la prévalence élevée lors des deux études (42% lors de l'étude prospective contre 25% lors de l'étude rétrospective) ainsi que la découverte des femmes homozygotes déficitaires dans notre communauté. Ces constatations imposent la mise en place d'un plan complet et d'une stratégie étudiée pour détecter précocement le déficit et bien prendre en charge les patients déficitaires et de les sensibiliser de l'importance de la prévention et le respect des recommandations dans le maintien de leurs qualité de vie .

**Les mots clés :** Enzyme, Déficit, G6PD, Hémolyse, Anémie, agent oxydant.