

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Jijel

Faculté Sciences De la Nature et de La Vie

Département de Biologie Moléculaire et
Cellulaire

جامعة جيجل

كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

*Mémoire De Fin D'études Pour L'obtention Du Diplôme
Des Etudes Supérieures en Biologie*

Option : Biochimie

Intitulé :

*Le déficit en glucose
6 phosphate déshydrogénase (G6PD)*

Membres de Jury :

Examineur :

DARAI E

Encadreur :

BENSEGHIER S

Présenté par :

LAIB Wafa

REKINA Imene

Année Universitaire : 2012-2013



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Remerciements

Nous tenons à remercier tout d'abord dieu, le tout puissant et maître de l'univers qui nous a donné la capacité nécessaire, la force, volonté et la patience afin d'accomplir ce travail et qui nous a toujours guidés vers le bon chemin.

Nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pour réaliser ce travail, en particulier notre encadreur Benseghier Salima qui nous a proposé ce sujet de recherche et qui nous a encadrés et soutenus par ses conseils et ses efforts durant la période de préparation de notre mémoire.

Nous remercions aussi notre examinateur DERRAI E d'avoir accepté de juger le contenu du présent mémoire.

Nos plus vifs remerciements et toutes nos reconnaissances vont à tous les enseignants du département de biologie moléculaire et cellulaire de l'université de Jijel et en particulier ceux qui nous ont transmis leur savoir durant les 4 ans.

Nous ne serions bien sûr jamais arrivés là sans l'aide et le soutien de nos familles. Merci à nos parents pour avoir toujours cru en nous, merci de nous avoir soutenus dans cette voie, merci de votre présence, de vos encouragements, de vos conseils et de votre attention, merci pour tous, nous espérons vous rendre le bonheur que vous nous apportez.

« Imene, Wafa »



Dédicaces

Rien n'est aussi beau à offrir que le fruit d'un labeur qu'on dédie du fond du cœur à ceux qu'on aime et qu'on remercie en exprimant la gratitude et la reconnaissance durant toute notre existence

Je dédie ce présent travail :

- *A celle qui m'a indiqué la bonne voie en me rappelant que la volonté fait toujours les grands ... à ma mère*
- *A celle qui a attendu avec patience les fruits de sa bonne éducation, son affection, ... A ma mère*
- *A celle qui m'a soutenu pendant de longues années d'études aussi bien moralement que financièrement. A ma mère*
- *A ma grande mère*
- *A tout mes oncles maternels ammar, ali, hiamoud, yasmine, mahmmoude et sa femme ,lfanni et surtout pour bachir qui est mon 2^{ème} père et sa femme noura et fatene et A mounire zwawi que j'estime beaucoup.*
- *Mon père et sa femme e et Mon frères et mes sœurs.*
- *A toute ma famille sans exception surtout tantant tayouche et tant saida*
- *A Mes ami intime : abir, noussa, roka ,nawal et Tous mes enseignants qui m'ont enseigné du primaire jusqu'à ce jour.*
- *Pour mes collègues et pour toute la promotion*

« Imi »



Dédicaces

Je dédie ce travail à :

Mes très chers parents pour leurs sacrifices, soutien et amour. Je leurs serai éternellement reconnaissante.

Mes chers frères, Bessam, Raid et Salah qui ont toujours été la pour moi.

Ma sœur, Salima.

Mes sœurs, Souad et Linda , leurs maris et leurs enfants, Safwa et Ibtihale.

Mes amies : Nassimas, Ismahan, layla, zyneb, Meriem, Aziza, Amira, Salwa, Nadira, Nawal, fatimas et chahinese.

Mes cousins et cousines : Sabah, Rawya.

Pour toute ma famille sans exception.

A tous ce qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

Wafa



Sommaire

Introduction	1
---------------------------	---

Chapitre I : Généralités sur le déficit en G6PD

I-1. Historique	3
I-2. La réparation mondiale.....	4
I-3 La structure de la G6PD.....	7
I-4 Le rôle de la G6PD dans le métabolisme cellulaire.....	11
I-5 Les Conséquences moléculaires du déficit en G6PD.....	14
I-6-1 Les Signes Biologiques.....	14
I-7-Les Facteurs déclenchantes	15
I-7-1- Les Aliments.....	15
I-7-2- Les infections	16
I-7-3-Les médicaments.....	16
I-7-4-Autres produits	16
I-8-L'Expression clinique du déficit en G6P	17

Chapitre II : La Génétique du déficit en G6PD

II-1- Le gène G6PD.....	20
II-2- Aspects génétique	21
II-3-Le mécanisme de transmission.....	22
II-4-La classification de G6PD	27
II-4-1- Selon Phénotype	27
II-4-2-Selon le type de mutation.....	28

Chapitre III : Les techniques dépistages

III-1-Fluorescent spot test	32
III-2-Dosage spectrophotométrique de l'activité Enzymatique (méthode de référence)	32
III-3-Le test de stabilité du glutathion réduit.....	33

III-4-Le teste cytochimique	34
III-5-Test de biologie moléculaire par l'étude de l'ADN	35
III-6-Diagnostic cytologique à la recherche des corps de Heinz qui sont des précipités..... d'hémoglobine	36
Conclusion :	37
Références bibliographiques	38

Liste des tableaux

Tableau 1 : La distribution mondial de déficit en G6PD.....	5
Tableau 2 : La localisation et fonction des 12 régions conservées dans la molécule de G6PD	8
Tableau 3 : Principaux médicaments et toxiques oxydants et autres facteurs pouvant déclencher une hémolyse en cas de déficit en G6PD	16
Tableau 4 : Signes cliniques évocateurs d'anémie hémolytique.....	18
Tableau 5 : Classification des variantes enzymatique de la G6PD selon l'OMS	27
Tableau6 : La classification de variant G6PD selon le type de mutation.....	30

Liste des figures

Figure 1 : La distribution mondiale de déficit en G6PD selon l’OMS	6
Figure 2: Structure tridimensionnelle d’un tétramère de G6PD	9
Figure 3: Le monomère G6PD humain	9
Figure 4: Structure de l’interface dimérique du G6PD humaine et les emplacements des NADP	10
Figure 5: La structure tridimensionnelle d’un dimère de glucose-6-phosphate	10
déshydrogénase	
Figure 6 : Les réactions de transformation de β -Glucose-6-phosphate en ribulose 5- phosphate	12
Figure 7 : Mécanisme de réduction du peroxyde d’hydrogène utilisant le glutathione ...	13
Figure 8 : La voie pentose phosphate	13
Figure 9 : Globules rouges avec corps de Heinz	14
Figure 10 : les fèves sont consommées séchées ou fraîches.....	15
Figure 11 : localisation du gène G6PD dans le chromosome X	21
Figure 12: Le gène de la G6PD est localisé dans la région q28 du chromosome X.....	21
Figure 13 : Le mariage femme normale et homme atteint	24
Figure 14 : Le mariage femme hétérozygotes et l’homme atteint	25
Figure 15 : le mariage d’une femme hétérozygote avec un homme normale	26
Figure 16 : union d’un homme sain et d’une femme malade homozygote	25
Figure 17 : union d’un homme malade et d’une femme malade, homozygote	26
Figure 18 : La classification de quelque mutation de gène G6PD	30
Figure 19 : les érythrocytes après coloration cytochimique	34
Figure 20: Les érythrocytes d’un patient hétérozygote après coloration cytochimique ...	35
Figure 21: Coloration de bleux de crisyl	37

Liste des abréviations

ACD: Acid Citrate Dextrose.

APH :Acétyl Phényl Hydrazine.

EDTA: EthylenDiamineTétraacetic Acid.

FNS : Formule Numération Sanguine.

GR : Globules Rouges.

G6P : Glucose-6phosphate.

G6PD: Glucose-6Phosphate Déhydrogénase.

HDL : High Density Lipoprotein.

NADP+ : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide phosphate réduit.

OMS: Organisation Mondial de Santé.

TNBT : Tétra-Nitro Bleu Tétrazolium.

Introduction

Le glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) est une enzyme cytoplasmique distribué dans toutes les cellules, c'est la première et la principale enzyme de la voie des pentoses. Sa fonction physiologique majeure est de fournir NADPH, qui est nécessaire pour la prévention des dommages oxydatifs (**Atul et al., 1994 ; Wei-Ying Kuo et al., 1999 et Pondarré, 2008**). C'est une protéine constituée de 515 acides aminés ayant un poids moléculaire de 59 KDa (**Atul et al., 1994 et Beutler, 1994**).

La structure cristallographique de l'enzyme est un dimère dont la constitution et la fonction dépendent de la fixation du NADP. La connaissance de la structure permet une meilleure compréhension des relations structure/fonction de cet enzyme (**Beutler, 1995**), parfois retrouvée déficitaire chez certains individus. A ce titre, Le déficit en G6PD est le plus fréquent des déficits enzymatiques héréditaires rencontrés classiquement chez les hommes (**Matthew et al., 2002 et Joly et al., 2009**), qui touche environ 420 millions personnes dans le monde avec une fréquence plus élevée dans les pays du pourtour méditerranéen, d'Afrique tropicale, du Moyen-Orient et d'Asie tropicale et subtropicale. Les populations d'origine Africaine et Hispaniques de l'Amérique du Nord, du Sud et des Antilles sont également touchées (**Bancarel et al., 2009**).

La maladie est transmise génétiquement sur le mode récessif, lié au chromosome X, le déficit est donc transmis par les femmes alors qu'il atteint principalement les hommes; des cas peuvent, cependant, survenir chez les femmes bien qu'ils soient moins fréquents (**AFSSAPS, 2008**). Environ 160 mutations différentes ont été identifiées avec une répartition géographique caractéristique. La majorité des sujets atteints, sont asymptomatiques. Le risque essentiel du déficit en G6PD est survenu après une exposition à certains aliments (fève) ou lors de la prise de certains médicaments courants (certains antipaludéens, sulfamides, analgésiques) (**Mégarbane, 2008 ; Bancarel et al., 2009 et Galois, 2012**). Il existe également des substances toxiques pour ces patients, tels que le naphthalène ou le henné (**Xavier, 2008**).

Les Manifestations cliniques courantes comprennent l'anémie hémolytique aiguë, ictère néonatal et l'anémie hémolytique chronique. (**kotaka et al., 2005**).

Pour savoir si une personne est porteuse du déficit en G6PD, il faut avoir recours aux tests de dépistage pratiqués par les laboratoires de biochimie, ou les laboratoires de génétique et de biologie moléculaire (**VIGIFAVISME, 2009**).

C'est dans ce cadre que s'inscrit l'objectif de notre travail qui a pour but d'expliquer le rôle biochimique de G6PD dans le métabolisme ; savoir sa structure et les aspects génétiques de déficit en G6PD et ses variantes déficitaires et de Connaitre l'effet du déficit en glucose 6

phosphates déshydrogénase, et en fin, déterminer les éléments qui doivent faire pour rechercher cette pathologie.

Chapitre I: Généralités sur le déficit en G6PD

I-1 Historique :

Dès l'Antiquité, le philosophe grec Pythagore déconseille à ses élèves de manger des fèves, probablement pour leur effet potentiellement pathogène ; En revanche, Hippocrate ne mentionne pas les fèves dans son traité de diététique et les Latins en faisaient une large consommation.

En réalité, ce n'est qu'à milieu du XIX^{ème} siècle que paraît dans une revue de médecine Portugaise l'observation d'un malade faisant des poussées ictériques chaque fois qu'il mangeait des fèves.

À partir de la fin du XIX^e siècle, des cas de plus en plus nombreux d'accidents liés à leur ingestion, voire à l'inhalation de leurs pollens, sont rapportés dans la littérature. Ils concernaient des Italiens, surtout dans le Sud, en Sardaigne et en Sicile, dans ces régions où les fèves sont largement cultivées. Le terme de favisme est alors créé pour décrire cette curieuse susceptibilité.

Les cas de favismes observés concernaient habituellement des sujets méditerranéens et jamais des sujets originaires de l'Europe du Nord (**Wajcman et al., 2004**) ; par ailleurs, La primaquine utilisée en traitement prophylactique du paludisme lors des opérations dans le sud-est asiatique de la Seconde Guerre mondiale par les militaires américains, a été mise en cause dans la survenue d'anémies aiguës chez les soldats noirs par Hockwald en 1952 (**Bancarel et al., 2009**)

En 1956, Carson découvre que dans les globules rouges de ces patients le taux d'activité de la G6PD est extrêmement bas ; Après un voyage en Sardaigne, Crosby a noté une forte similarité entre l'anémie hémolytique provoquée par l'ingestion de fèves et l'anémie hémolytique provoquée par l'ingestion de primaquine (**Cappellini, 2008**).

1956 : Carson et ses collègues découvrent que l'anémie hémolytique a été provoquée par le glucose-6-phosphate (G6PD) déshydrogénase (**Kaplan, 2013**).

1958 : La détermination de son caractère héréditaire et sa transmission par le chromosome X (**Bancarel et al., 2009**).

1959 : Le Pr Ernest Beutler décrit l'effet biochimique entraînant l'hémolyse aigue après l'absorption de l'un de ces produit oxydant (**Jolly et al., 2010**).

1966 : La standardisation des procédures pour l'étude de déficit en G6PD. Le groupe scientifique de l'OMS sur la pharmacocinétique s'est réuni à Genève du 4 au 8 décembre 1972 (**Benazet et al., 1973**).

1966-1986: Près de 400 variantes biochimiques de la G6PD sont caractérisé (**Cappellini, 2008**).

1986: Clonage de G6PD par PERSICO et al. et Takizawan et al. (**Hung-Yao Ho et al., 2005**) et séquençage du gène de la G6PD (**Cappellini, 2008**).

1994: La cristallisation des protéines en G6PD de *Leuconostoc mesenteroides*.

1995: Rupture ciblée du gène G6PD.

1996: Développement d'un modèle structural de la protéine en 3 dimensions (**Galoisy et al., 2012**).

2000 : Un livre sur le déficit en G6PD à usage des médecins traitants et des patients et déjà dépistés est publié.

1986-2006: Près de 140 variantes moléculaires du gène G6PD identifiées (**Cappellini, 2008**).

2008 : De nombreuses listes des différents médicaments, et des aliments dangereux circulaient dans la littérature internationale d'où les discordances du discours médical et le désarroi des familles chez lesquelles le diagnostic a été porté, à l'occasion d'un accident iatrogène (provoqué par les médicaments ou les traitements thérapeutiques) (**Jolly et al., 2010**).

En 2008 aussi environ 160 mutations différentes ont été identifiées avec une répartition géographique caractéristique (**Mégarbane, 2008**).

En 2009 : 420 variantes biochimiques de la G6PD sont caractérisées et en 2012 s'enlève en 450 variantes (**Bancarel et al., 2009 et Singh et al., 2012**).

I-2-La réparation mondiale :

Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est le déficit enzymatique (**Mégarbane, 2008**). Héritaire (**AFSSAPS, 2008**) le plus répandu chez l'homme (**Mégarbane, 2008**). Il touche environ 400 millions de personnes dans le monde (**Wajcman et al., 2004**). Les cas de favismes observés concernaient habituellement des sujets méditerranéens et jamais des sujets originaires de l'Europe du Nord.

Ce déficit, initialement décrit en Méditerranée, est retrouvé dans de très nombreuses populations d'Afrique noire d'une fréquence maximale supérieure >40%, du Moyen-Orient et d'Asie (Asie sud-est fréquence de $\pm 8\%$). Les populations d'origine africaine et hispaniques de l'Amérique du Nord, du Sud et des Antilles sont également touchées (Tableau 1, figure 1) (**Capelli, 2008**).

Tableau 1 : la distribution mondial de déficit en G6PD (WHO, 1972).

pays	Estimation populaire (x 1000)1966	Le pourcentage %
L'Afrique :		
West		
Ghana	7.300	24
Nigeria	9.104	2 .25
Central		
Angola	5.084	11 – 27
Congo	15.300	6 – 23
East		
Kenya	9.104	2 - 25
Tanzania	9.900	2 - 28
Sud Afrique	17.474	3 - 9
Ethiopai	22.200	0
Algérie	11.600	< 1
L'Amerique :		
USA	192 .119	11(les noirs)
Venezuela	8.427	2 – 5
Brazil	78.809	0
Asia:		
China	686.400	2 – 5
Hong Kong	3.692	3.7 – 5.5
India	471.627	4 – 19
Japan	96.906	< 1
L'Europe:		
Greece	8.480	1 – 32
Sardinia	50.762	< 1
Autre		rare

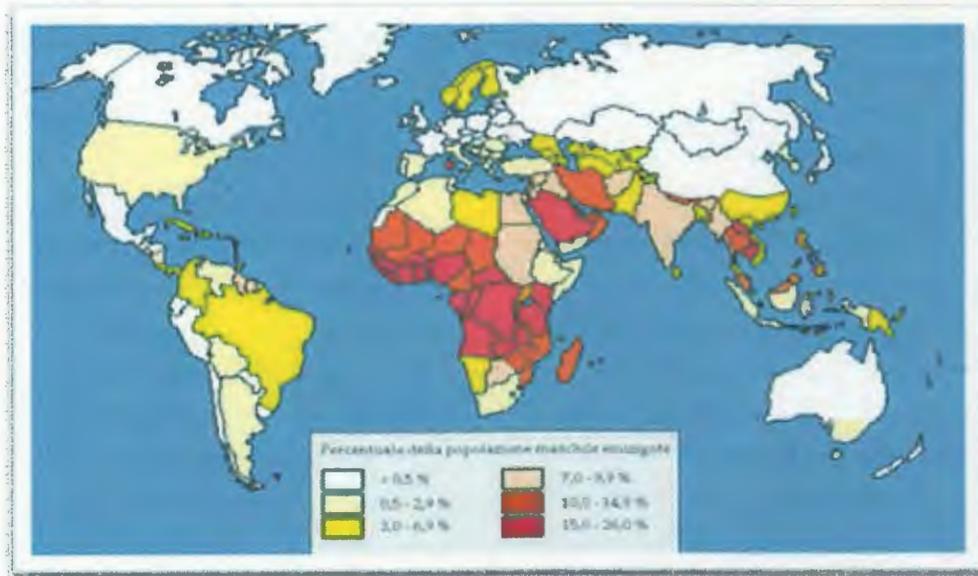


Figure 01 : La distribution mondiale de déficit en G6PD (OMS, 1989).

I-3-La structure de la G6PD :

L'Enzyme G6PD est retrouvée dans la plupart des espèces, des micro-organismes à l'homme ; les quelques rares exceptions concernent des microorganismes vivant dans des milieux pauvres en oxygène ou chez des parasites pouvant profiter de l'activité enzymatique de l'hôte. L'homologie de séquence entre les diverses enzymes est très forte : 94% entre les mammifères et 20% entre mammifères et microorganismes (Wajcman et al., 2004).

La connaissance de la structure spatiale de l'enzyme permet maintenant d'ébaucher des hypothèses expliquant les déficits en termes de relations structure-fonction (Wajcman et al., 2004). La première structure cristalline a été déterminé a partir d'un mutant de l'enzyme humaine G6PD où l'arginine en position 459 est remplacée par leucine à 3Å de résolution (Shannon et al., 2000 et Wajcman et al., 2004).

L'enzyme G6PD est composée de deux dimères ou quatre sous unités identiques qui forme un tétra-chaîne (figure 2) (Robert et al., 1968 et Rosalind et al., 2013). Chaque monomère est constitué de 515 acide aminé (Beutler, 1994), possédant un poids moléculaire de 59,265 kDa le gène codant de la G6PD contient 13 exons. et mesure de 20 K P B (Wajcmane et al., 2004 ; Anna, 2009 et Alharbi et al., 2013).

La structure de la G6PD se compose par des hélices α et feuilles β et Chaque monomère se compose de deux domaines (figure 3):

- ❖ **Le domaine N-terminal** : de l'acide aminé 27 jusqu'à 200 de l'enzyme humaine. Ce domaine contient le site catalytique qui présent un site de fixation d'une molécule de NADP⁺, dite catalytique, qui réduit NADP en NADPH lors de la réaction enzymatique (Rowland et al., 1994, Shannon et al.,2000 et Naylor et al.,2013).Ce domaine est situé près de la région où se fixe le glucose-6-phosphate et la lysine 205 (Xiao-Tao et al., 2009 et Daloi et al.,2013) la structure montre une liaison disulfure entre le segment N-terminal de l'enzyme et le plus grand domaine (Shannon et al.,2000).
- ❖ **Le domaine C- terminal** : c'est le plus grand domaine.Composé par un repliement antiparallèle de 9 feuilletts plissés (Cappellini et al., 2008 et Wang et al., 2008); chaque molécule de G6PD présente un site où se fixe une molécule de NADP⁺ dite «structurelle» est étroitement lié entre les feuilles β de l'interface du dimère et l'extrémité C-terminale (figure 4) (Wang et al., 2009) avec un motif de peptide Gly-X-X-Gly-X-X qui correspond aux acides aminés 38 - 43 codé par l'exon 3(Luzzato et al., 2006) Donc le NADP est considéré tant comme un domaine structurel qu' un domaine fonctionnel de la molécule G6PD (Moiz, 2013).

Le site structural où NADP⁺ attaché n'est pas impliqué dans la réaction catalytique de l'enzyme (Singh et al., 2012), il est séparé du site de liaison de la coenzyme catalytique (Kotaka et al., 2005). Ce site est important pour la stabilité du G6PD (Daloii et al., 2013).

Les deux domaines sont reliés par une hélice α , qui contient le peptide de huit résidus conservée qui agit comme le site de liaison du substrat (acides aminés 198-206) (Cappellin et al., 2008) l'accumulation des monomères inactifs et la conversion dans une forme active exige la présence de NADPH (farhud et al., 2008).

En comparant les séquences d'une cinquantaine d'espèces, Notaro, Afolayan et Luzzatto ont identifié 12 régions conservées dans la molécule de G6PD qui ont sans doute un rôle dans la fonction et la structure de la molécule. Les localisations de ces régions et leur fonction probable sont indiquées dans le tableau 2 (VIGIFAVISME, 2009).

Tableau 2 : localisation et fonction des 12 régions conservées dans la molécule de G6PD (VIGIFAVISME, 2009).

Régions	Résidus	Exons	Fonctions
Région I	34-53	Exon 2-3	liaison du coenzyme
Région II	137-148	Exon 5	core hydrophobe
Région III	166-180	Exon 6	face au site catalytique
Région IV	193-218	Exon 6	site catalytique
Région V	240-274	Exon 7-8	face au site catalytique
Région VI	284-292	Exon 9	hélices α amphipathiques
Région VII	333-339	Exon 9	core hydrophobe
Région VIII	347-362	Exon 9-10	core hydrophobe
Région IX	365-376	Exon 10	core hydrophobe
Région X	388-404	Exon 10	contact entre sous-unités
Région XI	433-443	Exon 11	core hydrophobe
Région XII	451-464	Exon 12	hélices α amphipathiques

Le G6PD humain native peut exister soit sous forme de dimère (figure 5) ou tétramère. L'enzyme est active comme un dimère ou tétramère selon le pH:

Au pH normal, la molécule G6PD existe comme un tétramère et chaque sous-unité porte un NADP (la Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate) a son propre site actif ; A haut pH, la force ionique déplacer l'équilibre vers le dimère alors que les conditions de pH faible provoque un glissement vers le tétramère. Le monomère inactif pourrait également être formé à un pH

élevé. Le microscope électronique montre que le tétramère prédomine à un pH inférieur à 6 et le dimère prédomine au-dessus de pH8) (Shannon et al., 2000 et Singh et al., 2012).

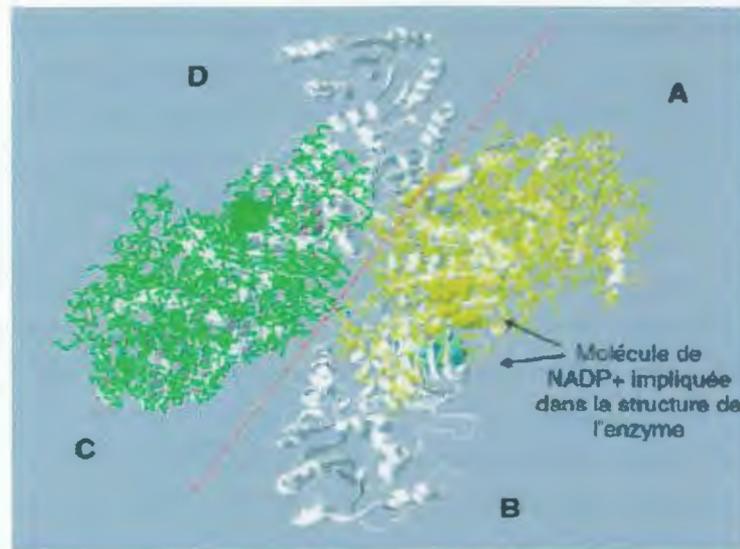


Figure 2: Structure tridimensionnelle d'un tétramère de G6PD (Wajcman et al., 2004).

Le tétramère résulte de l'association de deux dimères fonctionnels (A/B et C/D). Chaque monomère contient une molécule de NADP⁺ qui lui est étroitement liée.

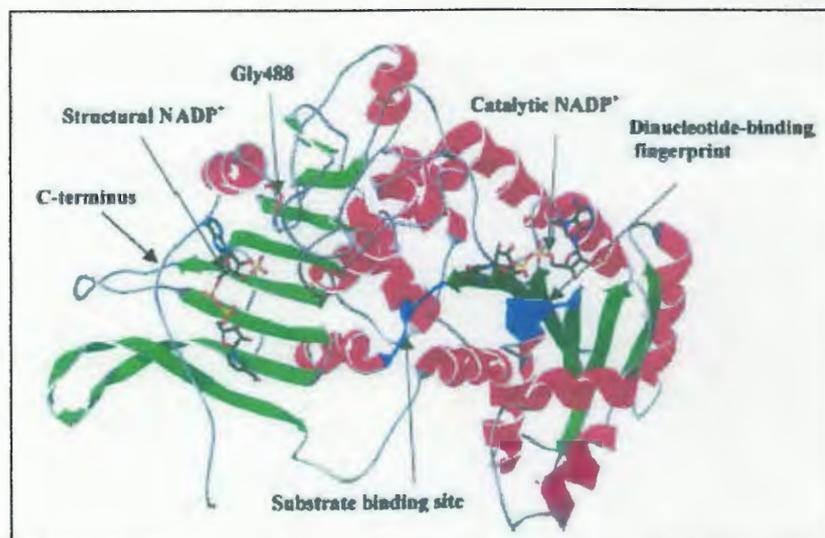


Figure 3: Le monomère G6PD humain (Wang et al., 2008).

En rouge et gris : les hélices des quatre sous unités, en vert les feuillets β , en bleu : les sites catalytiques de liaison du substrat avec NADP⁺ ; Gly488 est surligné en rouge.



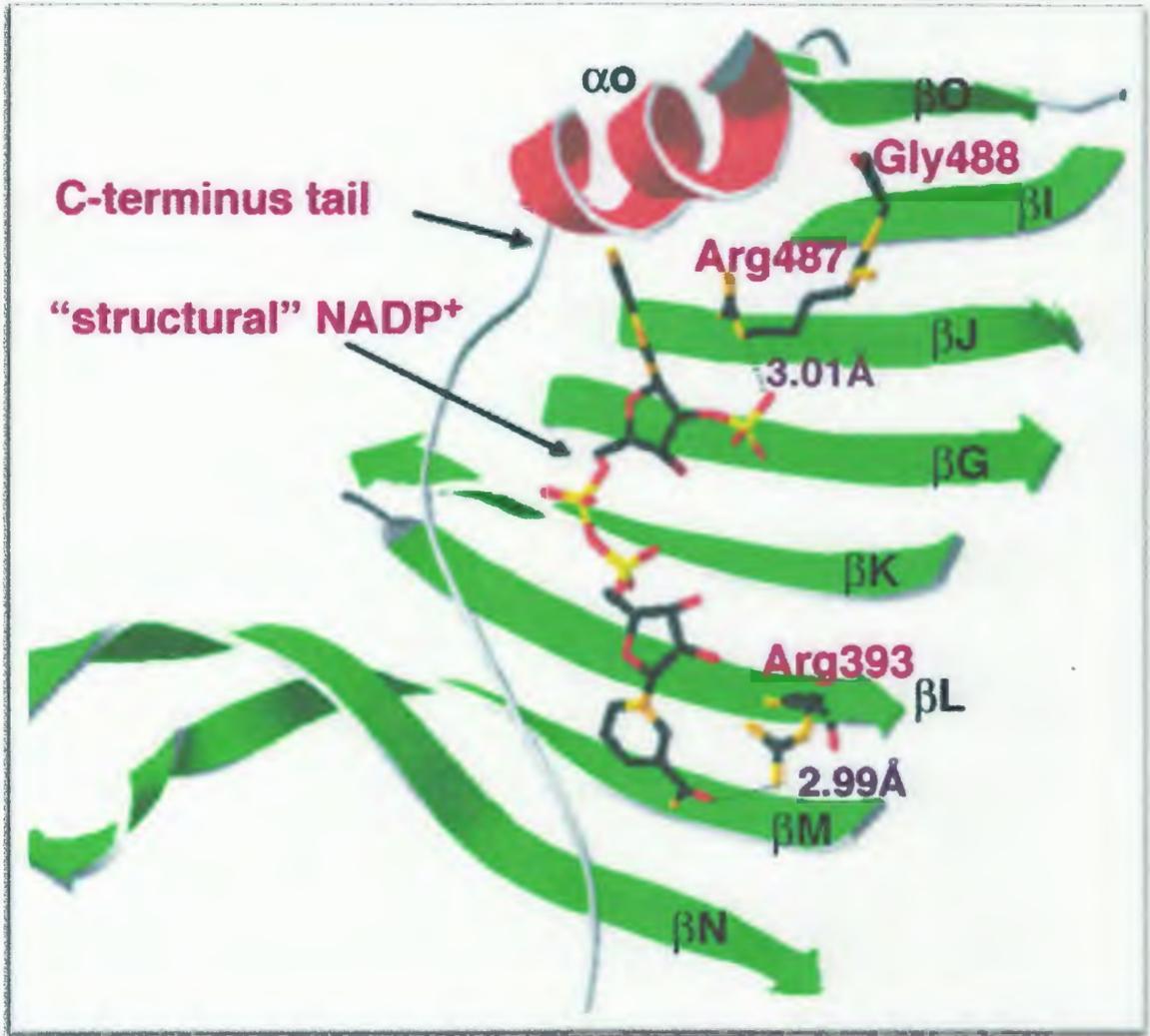


Figure 4: Structure de l'interface dimérique du G6PD humaine et les emplacements des NADP (Wang et al., 2009).

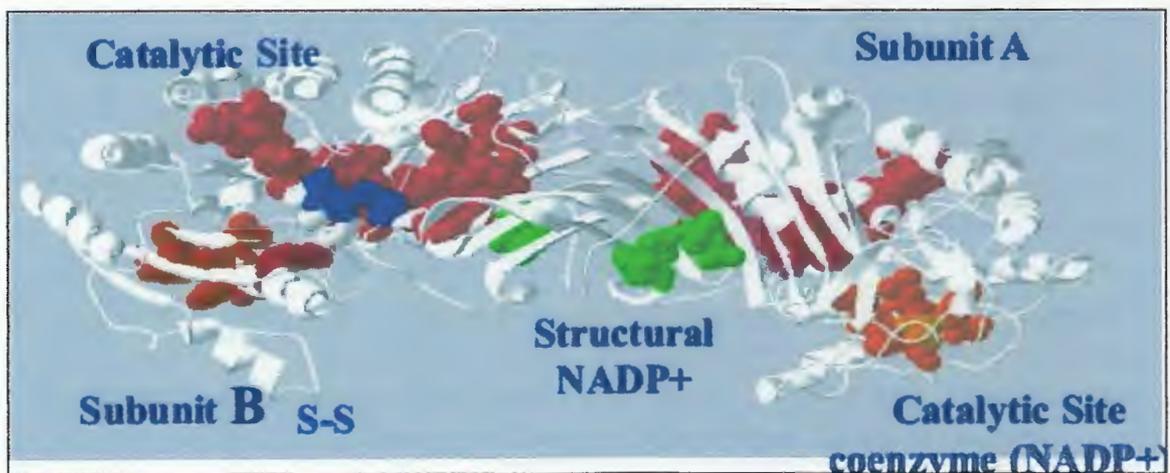


Figure 5: La structure tridimensionnelle d'un dimère de glucose-6-phosphate déshydrogénase (Pissard, 2010).

I-4-Le rôle de la G6PD dans le métabolisme cellulaire:

La glucose-6-phosphate déshydrogénase est une enzyme cytoplasmique présente dans toutes les cellules (AFSSAPS, 2008). C'est une enzyme dont la principale fonction physiologique dans les globules rouges du sang est de produire du NADPH qui est nécessaire pour les réactions de divers biosynthétique des voies, ainsi que pour la stabilité de catalase et la préservation et la régénération des la forme réduite de glutathion (GSH). Catalase et GSH sont essentiels à la réduction du peroxyde d'hydrogène en H₂O. (Atul et al., 1994 et Adil et al., 2012).

La G6PD est une enzyme qui catalyse la première étape de la voie pentose phosphate. La voie des pentoses phosphates, dite aussi « shunt » des pentoses, est une voie métabolique du cytoplasme partiellement réversible, entre deux carrefours métaboliques de la glycolyse cytoplasmique : le glucose-6-phosphate et le fructose-6-phosphate. Elle peut fonctionner pour oxyder du glucose en bicarbonate pour réduire le NADP⁺ en NADPH, convertir le fructose en pentoses (ribose, ribulose, xylulose) pour la synthèse des acides nucléiques, par exemple chez les végétaux ses enzymes participent à la photosynthèse (Raisonnier, 2004).

Le G6PD transforme le glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconolactone (figure 6 A) qui s'hydrolyse en 6-phosphogluconate (figure 6 B) Lors de cette réaction, une molécule de NADP⁺ est réduite en NADPHH⁺. La seconde réaction de cette voie, est la transformation du 6phosphogluconolactone en ribulose-5-phosphate, produit également du NADPH à l'effet de deux enzymes lactonase et phosphogluconate déshydrogénase Puis a l'effet de phosphogluconate déshydrogénase. Chez les sujets déficitaires en G6PD, elle est totalement perturbée par le ralentissement de la première étape.

Le NADPH joue un rôle essentiel dans la réduction des agents oxydants, en permettant, en particulier, dans le globule rouge, de maintenir le pool de glutathion réduit à un niveau normal (figure 6 C). Normalement, le glutathion réduit est en très large excès par rapport au glutathion oxydé (Raisonnier, 2004).

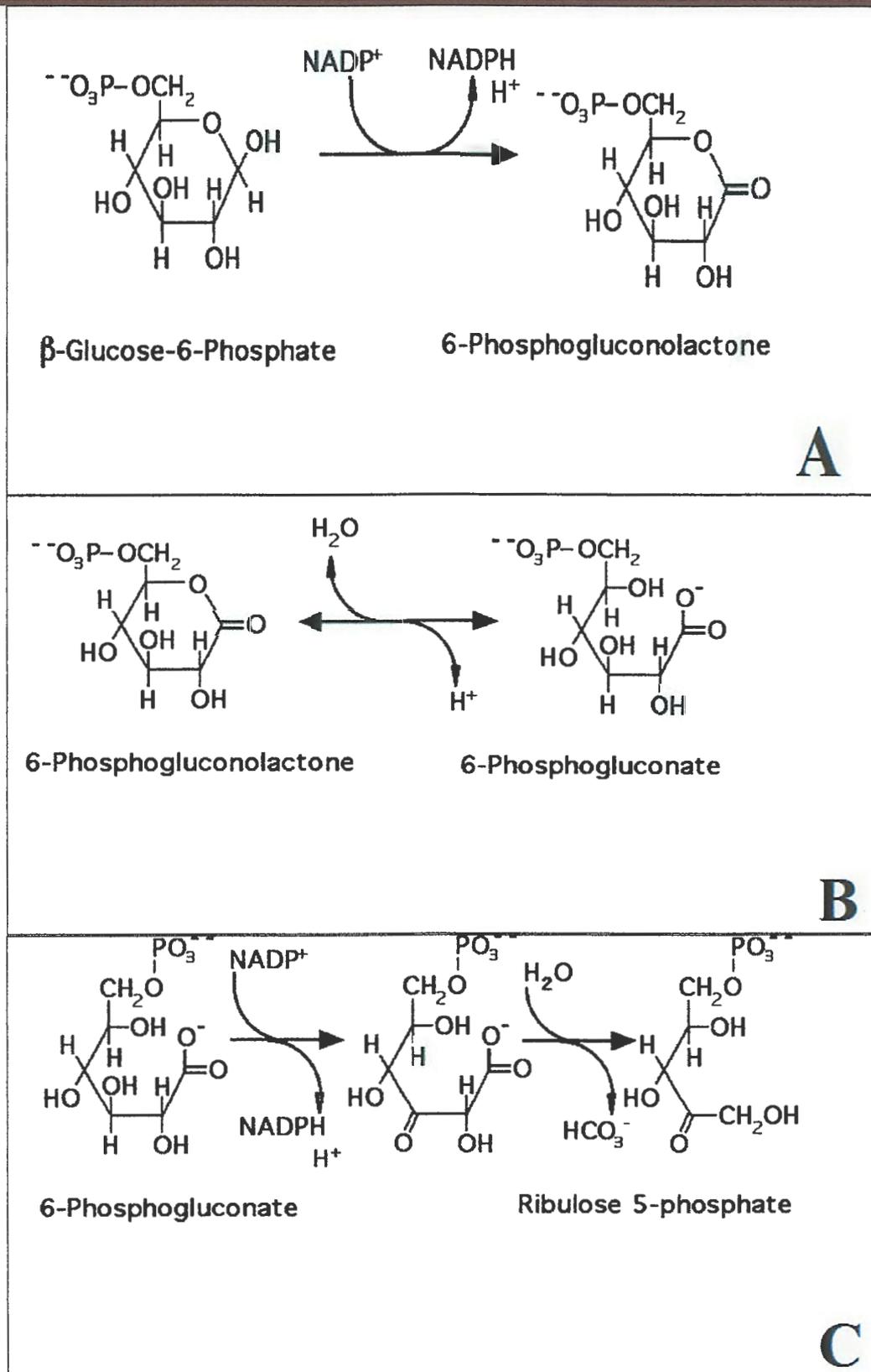


Figure 6 : Les réactions de transformation de β -Glucose-6-phosphate en ribulose 5-phosphate (Raisonnier, 2004).

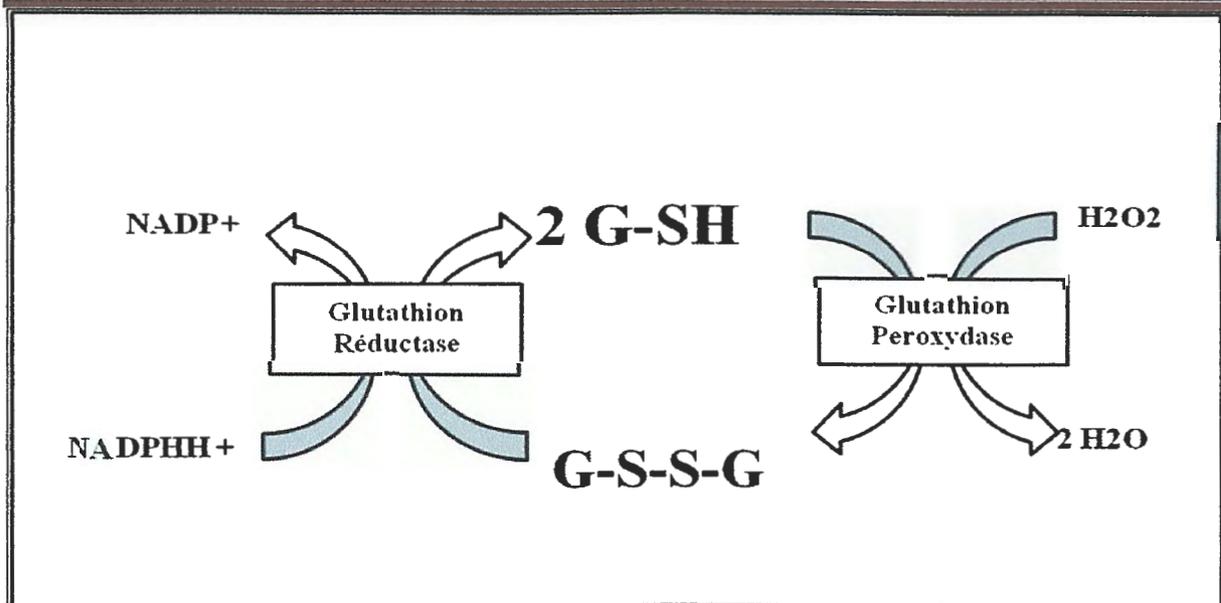


Figure 7 : Mécanisme de réduction du peroxyde d'hydrogène utilisant le glutathion (Mégarbane, 2008)

Des travaux récents montrent qu'un rôle protecteur du NADPH sur la catalase érythrocytaire serait tout aussi important dans la lutte contre les stress oxydants. Des études in vitro indiquent que, dans l'endothélium vasculaire et les muscles lisses, le G6PD module la réponse à un stress oxydant en formant du NADPH, qui intervient, d'une part, par la réduction du glutathion et, d'autre part, comme cofacteur de la NO synthétase (Wajcman et al, 2004).

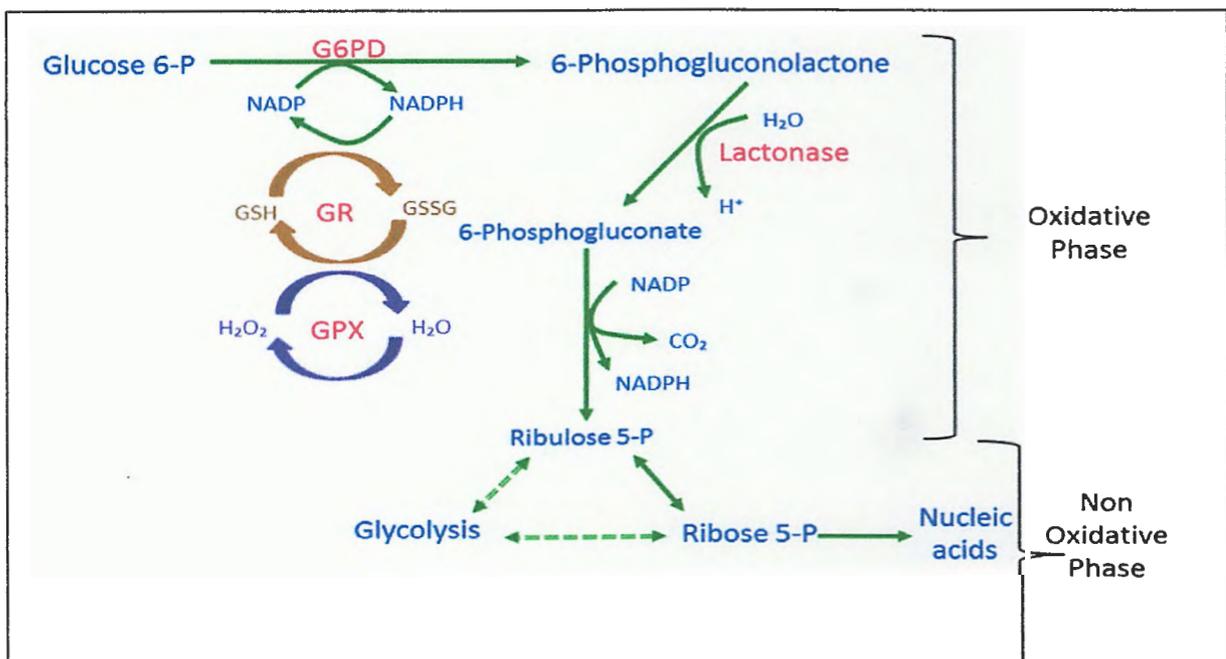


Figure 8 : La voie de pentose phosphate (Spolarics, 1999).

I-5- Les conséquences moléculaires du déficit en G6PD :

En l'absence de NADPH, toute agression oxydative entraîne une altération des principaux constituants des globules rouges (membrane et hémoglobine). L'hémoglobine dénaturée précipite à l'intérieur de la cellule pour former des corpuscules appelés corps de Heinz (de petites masses insolubles collées à la membrane) (figure 9 A et B) (Zanddecki, 2006).

Cette dénaturation de l'hémoglobine et l'oxydation des constituants membranaires conduisent à une hémolyse. Suite à l'hémolyse, les globules rouges sont dégradés dans le foie qui transforme l'hémoglobine en bilirubine. La bilirubine peut alors former des calculs biliaires qui obstruent la vésicule biliaire et peuvent être à l'origine d'un ictère. Dans certains cas, l'hémoglobine peut aussi être éliminée dans les urines et provoquer une hémoglobinurie. Lorsque cette hémolyse est importante, elle entraîne une anémie, se traduisant par un état défaillant de l'organisme. En période néonatale, le déficit peut se révéler par une jaunisse (ictère néonatal) qui débute vers les 2^{ème} et 3^{ème} jours de vie (AFSSAP, 2008).

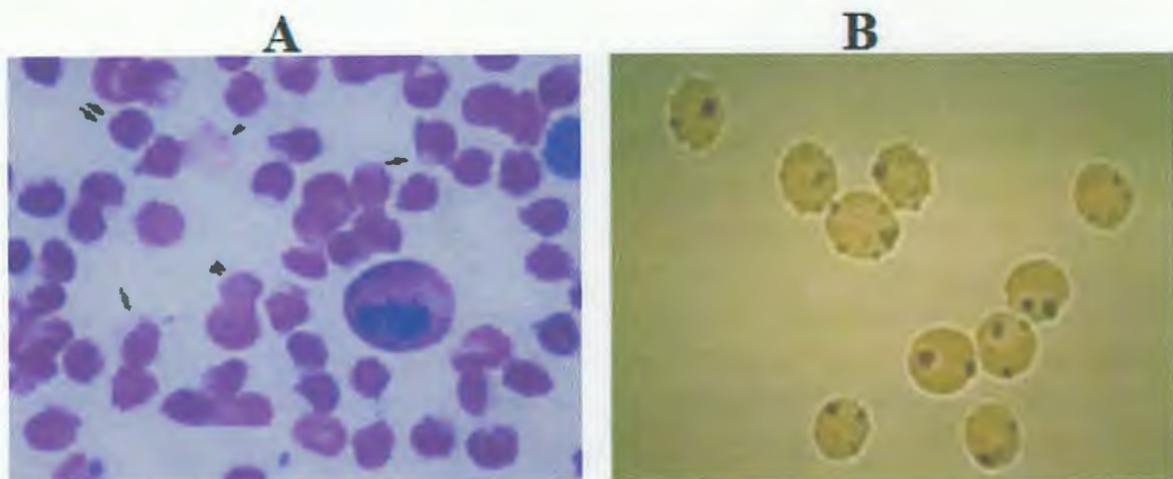


Figure 9 : Globules rouges avec corps de Heinz vie (Dalal et al., 2005).

La figure(A) montre en plus d'autres aspects cytologiques pouvant résulter d'une hémolyse par déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) : les flèches indiquent les globules rouges ayant perdu une extrémité, sphérocyte (double flèche), cellule fantomatique (tête de flèche) et silhouette basophile grossière (double tête de flèche).

I-6-1- Les signes Biologiques :

Lors d'une crise, on retrouve au bilan biologique:

- ❖ Bilirubinémie non conjuguée (plus élevé).
- ❖ HDL plasmatique (plus élevé).
- ❖ Hématoglobulinémie, hémoglobinurie (anémie hémolytique intra vasculaire aiguë).
- ❖ Hémosidérinurie (anémie hémolytique chronique).
- ❖ Haptoglobine plasmique (diminué) Réticulocytes (élevé).
- ❖ Fer sérique (élevé).

❖ FNS anisocytose, corps de Heinz (Capelli, 2008).

I-7-Les facteurs déclenchant:

I-7-1- Les aliments :

Le facteur déclenchant d'une hémolyse peut être l'ingestion de fèves, légume qui a donné à la maladie le nom de favisme. Le favisme est l'une des manifestations les plus graves du déficit en G6PD où les fèves sont un méthabituel.

L'hémolyse débute quelques heures après l'ingestion de fèves. 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. Seule la consommation des variétés de *Vicia faba* (fèves ou féveroles), la plus répandue et à un degré moindre de *Vicia sativa* (Vesce), moins consommée, est interdite chez les sujets atteints de déficit en G6PD, et ce quelque soit son mode de préparation ou de conservation.

Les compléments alimentaires contenant des extraits de fèves doivent également être évités. De même, il faut savoir que la consommation de fèves par une mère peut induire une hémolyse chez le nouveau-né ou son nourrisson allaité au sein.

À ce jour, aucun autre aliment n'est connu comme présentant des teneurs suffisamment élevées en vicine et convicine pour être directement à l'origine d'un accident hémolytique. (Mégarbane, 2008)



Figure 10 : Les fèves sont consommées séchées ou fraîches.

I-7-2-Les infections :

L'infection est une cause d'hémolyse chez le sujet déficient en G6PD: infection à *Escherichia coli*, à streptocoque β -hémolytique, rickettsioses, hépatites virales qui provoquent des hémolyses dans les jours qui suivent l'infection (bactérienne ou virale) (Aubry, 2013).

I-7-3-Les médicaments :

Certains médicaments responsables d'hémolyses sont les antipaludéens et les sulfamides. L'acide ascorbique et l'acide salicylique sont contre-indiqués uniquement à forte dose. Plusieurs listes de médicaments pouvant déclencher des crises d'hémolyse chez des personnes ayant un déficit en G6PD sont disponibles (tableau 3) (David, 2009).

Tableau 3 : Principaux médicaments et toxiques oxydants et autres facteurs pouvant déclencher une hémolyse en cas de déficit en G6PD (Sébahoun et al., 2005).

Antibiotiques	Antalgiques	Antipaludéens	Autres	Toxiques oxydants
-Sulfamides	-Aspirine -Phénacétine	-Quinine	-Sulfasalazine -Quinidine	-Tolviden bleu
-Quinolones	-Amidopyrine	-Quinacrine	-vitamine K -Probénécide	-méthylène bleu
-Chloramphénicol	-Glafénine	-Primacrine	-Acide ascorbique	-Naphtalin
-Nitrofuranes		-Chloroquine	-Niridazole -Doxorubicin -Dapsone	-Fèves et pollen des fèves

I-7-4-Autres produits :

D'autres produits ont été établis et qui provoquent des crises hémolytiques aiguës chez certains patients déficitaires en G6PD:

- ❖ Le henné : cette substance est utilisée dans des teintures traditionnelles par les populations du Moyen-Orient ou du Maghreb davantage concernées par le déficit en G6PD. Elle pose un problème accru depuis que les tatoueurs des pays occidentaux proposent des tatouages temporaires au henné.
- ❖ Plantes médicinales : *Acalypha indica* et *Coptis chinensis*.
- ❖ Le naphtalène : utilisé comme antimite (Xavier, 2008).

I-8- Expression clinique du déficit en G6PD :

L'expression clinique est variable selon le type de déficit et le variant impliqué. Les patients présentent, généralement après un facteur déclenchant (prise de certains médicaments, infection sévère, ingestion de fèves ...), un épisode d'hémolyse plus ou moins sévère (**Carmoi et al., 2009**). La principale manifestation clinique du déficit en G6PD est l'hémolyse qui peut se traduire selon trois tableaux cliniques:

- L'anémie hémolytique aiguë, induite par l'ingestion de certains médicaments ou aliments, ou au cours d'une infection. L'hémolyse survient brusquement 1 à 3 jours après la prise d'un médicament. L'ingestion ou l'inhalation de pollen des fèves, une infection chez un sujet masculin. Les femmes hétérozygotes peuvent être aussi atteintes.

- L'anémie hémolytique chronique.

- L'ictère néonatal qui provoque dans les cas les plus sévères et non traités des séquelles neurologiques (**AFSSAP, 2008**).

Chez le sujet de race noire, dont le déficit est de type A⁻, le médicament responsable est souvent un antipaludéen, telle que la primaquine. L'hémolyse se traduit par une asthénie brutale, un sub-ictère et parfois des douleurs abdominales. Les urines sont foncées. L'hémolyse s'arrête spontanément et l'anémie se répare en 4 à 6 semaines. La reprise ou poursuite du médicament responsable, dans les jours qui suivent l'accident, ne provoque pas de nouvelle crise. En effet, la population érythrocytaire est constituée en majorité des globules rouges (GR) jeune, dont le taux de G6PD est voisin de la normale (les GR les plus âgés, dont l'activité enzymatique est très faible, ont été détruit pendant la crise). En dehors des crises hémolytiques, il n'y a pas d'anémie.

Chez le sujet méditerranée dont le déficit est le type B⁻, le cas le plus typique est celui d'une hémolyse survenant 24 ou 48 heures après l'absorption de fèves ou l'inhalation de leur pollen pendant la floraison; toutefois de nombreuses autres substances peuvent déclencher une crise. Le tableau clinique est plus sévère (le déficit est profond et touche tout les GR) : une hémolyse aiguë intra vasculaire avec douleurs abdominale ou lombaire, fièvre, émission d'urines foncées ... ect (Tableau4) (**Sebahoun et al., 2005**).

Le déficit en G6PD peut également provoquer une anémie hémolytique chronique (déficit de classe I). Chez les sujets de race blanche, dont le déficit est de type B⁻, L'évolution chronique est le résultat d'une poussée hémolytique aiguë. Les complications habituelles des hémolyses chroniques rapportent des lithiases biliaires, hémosidérose, ...ect (tableau 4) (**Aubry, 2013**).

À la naissance, les bébés atteints de déficit en G6PD présenteront un ictère néonatal (**Bertho, 2008**), Une hyper-bilirubinémie néonatale (ictère néonatal) qui est une des conséquences les plus dangereuses pour la santé du déficitaire en G6PD (**Daneshpajoooh et al., 2008**).

Les signes sont habituellement évocateurs, la pâleur peut être masquée par l'érythrose classique du nouveau-né ou par l'existence d'un ictère débutant.

- ❖ les signes d'anémie aiguë ou chronique se traduisent par une pâleur, tachycardie, tachypnée ; en cas d'anémie sévère, on peut observer un tableau d'anasarque fœtale qui serait due en partie à l'insuffisance cardiaque résultant de l'anémie.
- ❖ les signes d'hémolyse : l'apparition d'un ictère précoce durant les 36 premières heures de vie et une splénomégalie (rarement présente à la naissance) (Tasseau et al., 2004).

Il existe un lien étroit entre la déficience en G6PD et la résistance au paludisme.

En effet, l'absence de G6PD dans les hématies est un frein au développement du *Plasmodium falciparum* ce qui procure une protection relative vis-à-vis des accès palustres graves. Une phagocytose précoce des érythrocytes infectés participe également à cette relative (Bancarel et al., 2009).

Dans le paludisme, les études d'épidémiologie génétique les plus nombreuses ont concerné la recherche des facteurs génétiques impliqués dans les formes graves observées dans les infections par le *Plasmodium falciparum*. Les formes graves regroupent en général les neuropaludismes (anémie résultant de la lyse des érythrocytes infectées par le *Plasmodium falciparum*), la fièvre - frissons, maux de tête douleurs articulaires, vomissements, Convulsions avec coma et les anémies sévères (taux d'hémoglobine < 5 g/dl) dues au parasite (Abel, 1999).

Le stress oxydatif a un rôle crucial dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson et amyotrophique la sclérose latérale ainsi la déficience en G6PD peut augmenter le risque de certaines maladies.

Tableau4 : Signes cliniques évocateurs d'anémie hémolytique (William, 2009).

Signes d'hémolyse aiguë (surtout intra vasculaire)	Signes d'hémolyse chronique (surtout extravasculaire tissulaire)
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Urines brunes ❖ Pâleur intense avec un ictère n'apparaissant souvent que dans 2^{ème} temps. ❖ Anémie apparue en quelques jours et mal tolérée. ❖ En cas d'hémolyse de survenue brutale, douleur lombaires voire état de choc, insuffisance rénale aiguë et coagulation intra vasculaire disséminée. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Anémie d'installation progressive chronique ou subaiguë, urine foncées. ❖ Ictère, splénomégalie. ❖ Parfois révélée par une complication : Erythroblastopénie, lithiase vésiculaire compliquée (cholécystite aiguë angiocholite) ❖ Douleurs osseuses

Chapitre II: Génétique du déficit en G6PD

II- 1- Le gène G6PD :

Le gène G6PD est cloné en 1986 ; il est situé dans la région télomérique du bras long de chromosome X (figure1), Il est cloné et séquencé par Persico et al. puis indépendamment par Takizawa et Yoshida (**Fadhil et al., 2010**).

Le gène G6PD s'étend sur 20 kb sur le bras long du chromosome X, région 2, bande 8 (Xq28) (**Daloi et al., 2008**). Ce gène comprend 13 exons et 12 introns (Figure 12) (**Dehghanifard et al., 2012**). La longueur de chaque exon est de 120 à 236 Pb (**Anna et al., 2013**). Exon 1 et 13 est non codant, tandis que les autres exons sont des exons codants et l'intron entre exons 2 et 3 est très long, s'étendant sur 9857 Pb (**Wajcmane et al., 2004 et Dehghanifard et al., 2012**).

La séquence du gène entier est connue, l'extrémité 5' du gène est très riche en dinucléotide CpG. Des déméthylations différentiel de certains îlots CpG est associé à l'expression du gène sur le chromosome X. Ce gène, comme d'autres gènes fonctionnels, possède un promoteur riche en bases C et G. Un autre point à noter est que la partie intron entre les exons 2 et 3 est une région riche en CG (îlots CpG) dans l'extrémité 5' (**Tonioloa et al., 1991 et Beutler, 1994**).

Le rôle majeur de cette région est de réguler l'expression du gène codant G6PD qui est effectuée par la méthylation et la déméthylation de dinucléotides (**Dehghanifard et al., 2012**).

Le promoteur du gène G6PD contient une TATA box de type TTAAAT, mais aucun élément CAAT ou protéines stimulatrices. Trois sites d'hypersensibilité pour DNase1 (HSS-1, HSS-2 et HSS-3) ont été localisés dans l'extrémité 5' du gène G6PD. HSS-3 situé dans les introns 2 est spécifique du foie tandis que les deux autres HSS-1 et HSS-2 sont présents dans tous les tissus. Le site d'initiation de traduction est situé dans l'exon 2 et a été cartographié chez l'homme. Le gène est conservé à travers l'évolution (**Singh et al., 2012**).

Les régions flanquant les séquences codantes G6PD ont été analysées et comparées entre les espèces. L'extrémité 3' non traduite et contient le site de polyadénylation, qui est conservé. Plus de 450 variantes de G6PD ont été identifiées sur la base de différents paramètres. Selon l'OMS ont reconnu environ 300. Ces variantes ont été classées en environ 30 groupes des mutants (**Singh et al., 2012**).

Les mutations sont présentes partout dans le gène étant trouvé dans tous les exons sauf 1 et 13. Toutes les mutations sont de type ponctuelle ou des petites délétions qui provoquent des malformations structurales de l'enzyme, avec plus de 50% sont des transitions C en G (Wajcmane et al., 2004).

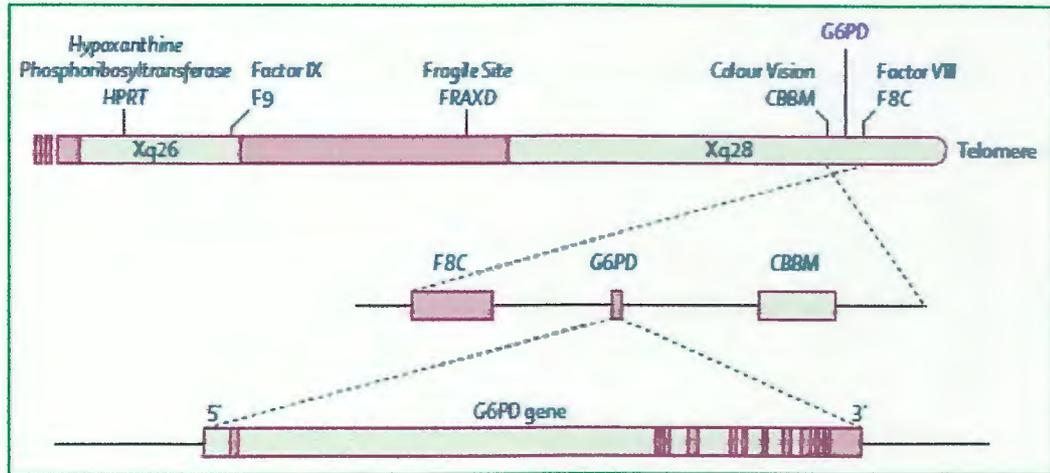


Figure 11 : Localisation du gène G6PD dans le chromosome X (Fadhil et al., 2010).

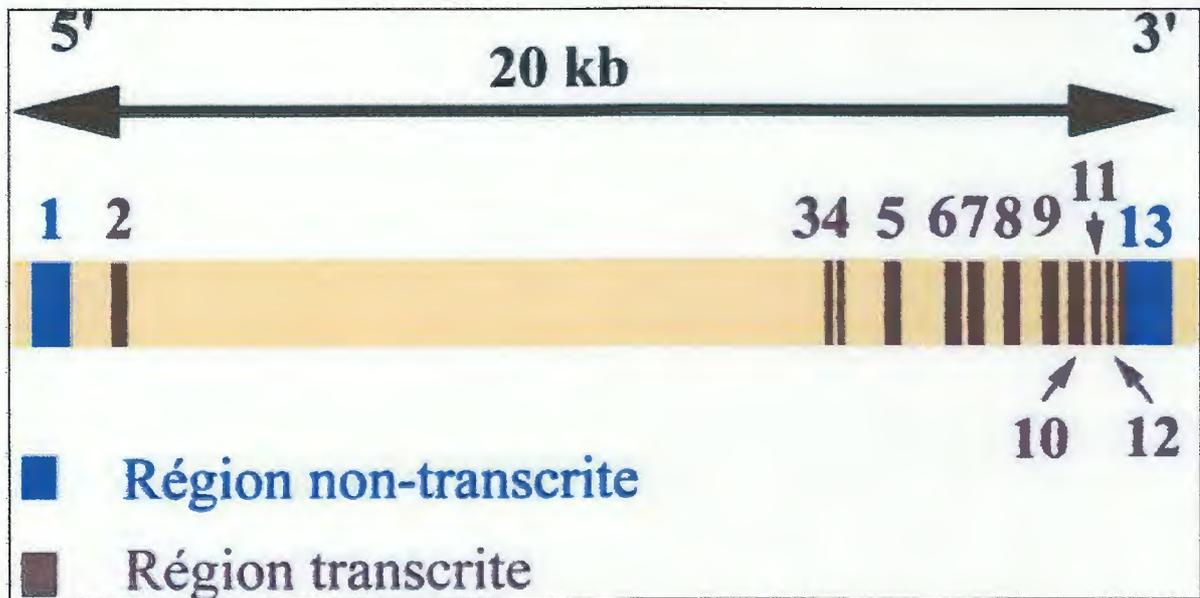


Figure 12: Le gène de la G6PD est localisé dans la région q28 du chromosome X (Wajcmane et al., 2004).

II- 2- Aspects génétique :

On sait depuis toujours que les enfants ressemblent à leurs parents, et que, dans certaines familles, des traits caractéristiques se transmettent de génération en génération; les maladies peuvent donc se transmettre par l'hérédité (**VIGIFAVISME, 2009**).

Depuis les années 60, les chromosomes sont principalement formés de l'ADN, molécule dans laquelle est stockée l'information génétique décidant des caractères héréditaires de l'individu. Les chromosomes sont des petits filaments torsadés contenus dans le noyau des cellules de l'organisme (**VIGIFAVISME, 2009**).

Les caractéristiques personnelles de chaque individu sont commandées par des facteurs distincts alignés bout à bout dans chaque chromosome. Ces facteurs furent baptisés le gène. Un chromosome peut être conçu comme une sorte d'alignement de gènes comme les perles enfilées d'un collier, chaque perle (chaque gène) correspond à une information importante de la personnalité génétique de chaque individu. C'est en 1956 que fut démontrée l'existence de 46 chromosomes dans les cellules humaines, formant ce que l'on appelle le caryotype de l'espèce humaine (**VIGIFAVISME, 2009**).

Chaque cellule du corps humain contient 46 chromosomes qui sont en fait 23 paires différentes de chromosomes (**VIGIFAVISME, 2009**). Le sexe est déterminé par la dernière paire (**Elizabeth et al., 2010**). Chez l'homme, le caryotype normal est dit euploïde avec 44 autosomes (les 22 paires de chromosomes identiques dans les deux sexes) et 2 chromosomes sexuels ou gonosomes, XY chez l'homme et 46 XX chez la femme. La molécule d'ADN contient des gènes qui sont l'unité d'information génétique (**Bonneau, 2011**).

II- 3- Le mécanisme de transmission:

L'atteinte génétique de la maladie du déficit en G6PD provient habituellement d'une transmission familiale du gène (mutation transmise), mais parfois d'une nouvelle altération du gène chez une personne dont les parents n'étaient pas porteurs du déficit (mutation de novo) (**VIGIFAVISME, 2008**). Le déficit en G6PD comprend un polymorphisme considérable. Le gène étant porté par le chromosome X ce qui explique le mode de transmission de la maladie liée au sexe et de façon récessif (**Galoisy, 2012 et Moiz, 2013**).

Les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y (XY) (**VIGIFAVISME, 2008**). ils ont alors un seul gène G6PD (**Luzzato, 2006**).

L'homme qui possède le gène G6PD muté (x) est atteint par la maladie car le chromosome Y ne peut compenser l'altération située sur l'unique chromosome X qu'il possède. et sont alors dits hémizygotés (xY) c'est-à-dire, ils doivent être soit normal ou G6PD-déficieux (**VIGIFAVISME, 2008 et Bancarel et al., 2008**). En revanche, les femmes qui ont deux gènes G6PD, peuvent être soit normale ou déficiente (Homozygote) ou intermédiaire (hétérozygote) (**Luzzato, 2006**).

Les femmes qui sont hétérozygotes sont les porteuses du gène défectueux et peuvent avoir l'activité enzymatique en G6PD intermédiaire ou sévèrement faible en fonction de la randomisation du chromosome X (**Moiz, 2013**). Les hétérozygotes sont asymptomatiques parce que les cellules ayant un niveau d'expression de l'enzyme près de 50 pour cent de la normale sont biochimiquement normales.

L'inactivation du chromosome X déficitaire par le mécanisme de lyonisation décrit par Lyon en 1961, il s'agit d'un processus de compensation génique propre au chromosome X qui aboutit à l'inactivation aléatoire de l'un des deux chromosomes chez les femmes dans chacune des cellules (**luzzato, 2006**). Cette inactivation se produit au 20^{ème} jour de la vie intra-utérine, elle se fait au hasard. La femme est une véritable mosaïque physiologique (**Mahfoudh et al., 2008**) donc le phénotype des femmes hétérozygotes possédant un allèle « normal » et un allèle « déficient » (**Timmel et al., 2006**) ils ne sont pas atteints mais peuvent transmettre la maladie; elles sont dites conductrices de la maladie (c'est-à-dire non-malade, bien que porteuse du gène muté) (**Mahfoudh et al., 2008 et Bonneau, 2011**) car le 2^{ème} chromosome X qu'elle possède peut compenser l'altération située sur le premier chromosome X (**VIGIFAVISME, 2008**). Il est possible qu'une femme soit atteinte par la maladie si ses 2 chromosomes X sont porteurs du gène muté (**VIGIFAVISME, 2008**). c'est-à-dire elle a hérité le gène muté de leur deux parents et présentant une homozygotie (xx) (**Bancarel et al., 2008 et Carmoi et al., 2008**). La maladie touche donc essentiellement le sexe masculin (90 %) et sa transmission se fait par le sexe féminin en général (porteur sain) (**Bancarel et al., 2008**).

Les combinaisons parentales différentes qui peuvent mener à un enfant affecté sont comme suivantes :

Si le père est déficitaire (son seul X est anormal) et la mère est saine (ses deux X sont normaux) tous les garçons sont normaux et indemnes de la mutation alors que toutes les filles sont normales mais hétérozygote conductrices (figure 13) (**Mahfoudh et al., 2008**).

Situation rare si la mutation est sévère La moitié des garçons sont atteints. Les filles normales sont hétérozygotes. Il existe des filles malades (1/2). Situation peu probable pour un gène rare, mais usuelle pour certains gènes fréquents (figure 14) (**Mahfoudh et al., 2008**).

Si le père est sain et la mère est transmettrice (un X est anormal, l'autre X normal) hétérozygote. Les fils auront chacun 50% de risque d'être déficitaire en G6PD. Les filles auront chacune 50 % de risque d'être hétérozygote, 50% de chance d'être saine (figure 15).

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 et tous les garçons seront déficitaires (figure 16) (Richard, 2008)

Si le père et la mère sont tous les deux déficitaires (leurs deux X sont anormaux) ; toutes les filles seront déficitaires et tous les garçons seront déficitaires (figure 17) (Richard, 2008).

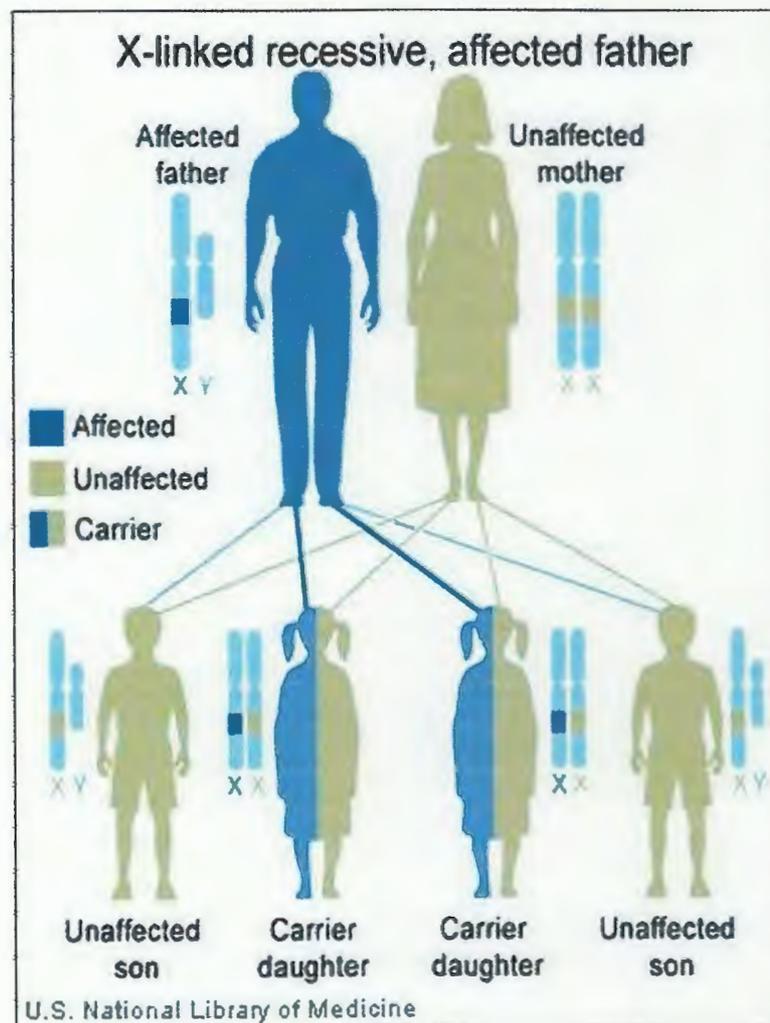


Figure 13 : Le mariage femme normale et homme atteint (Mandal, 2013).

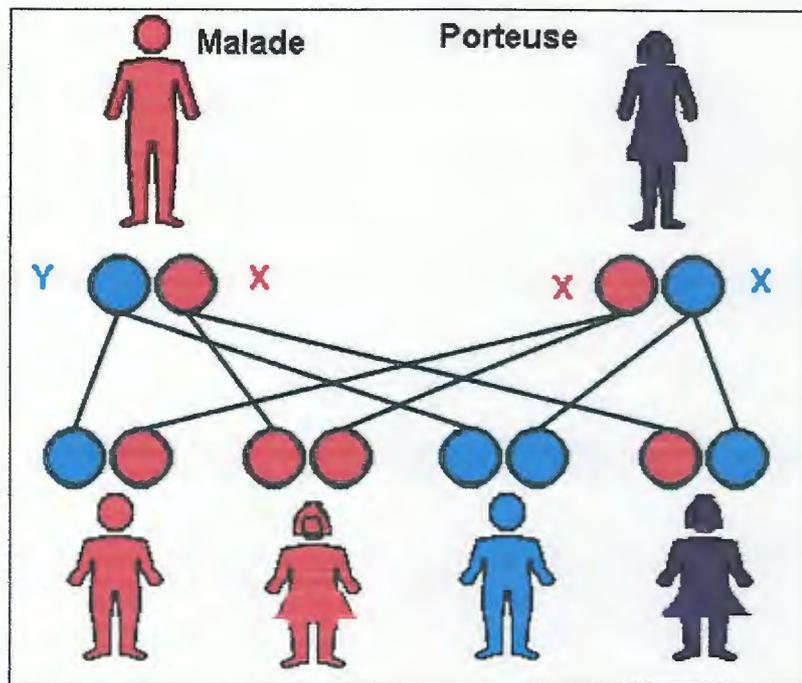


Figure 14 : Le mariage femme hétérozygotes et l'homme atteint (Bertho, 2008).

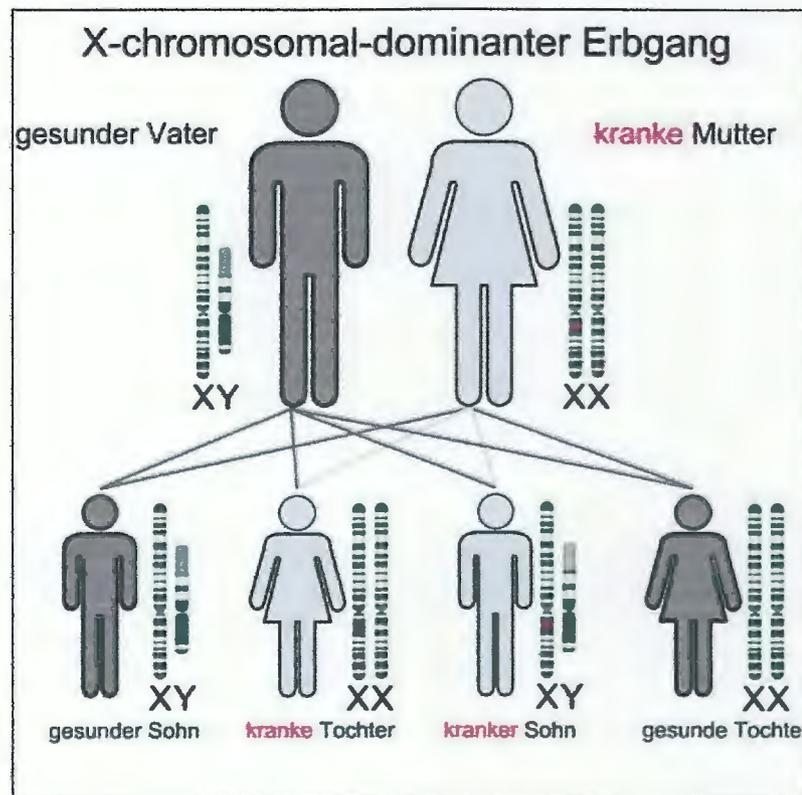


Figure 15 : Le mariage d'une femme hétérozygote avec un homme normale (Elizabeth et al., 2010).

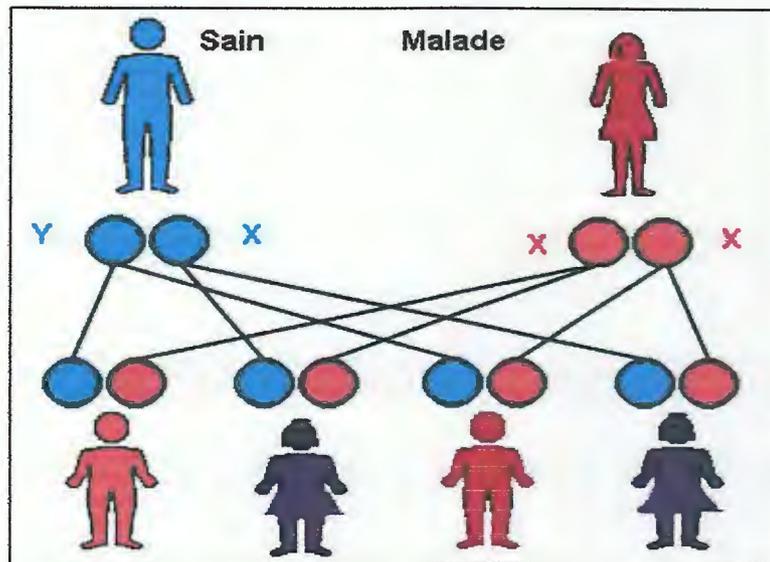


Figure 16 : Union d'un homme sain et d'une femme malade homozygote (Bertho, 2008).

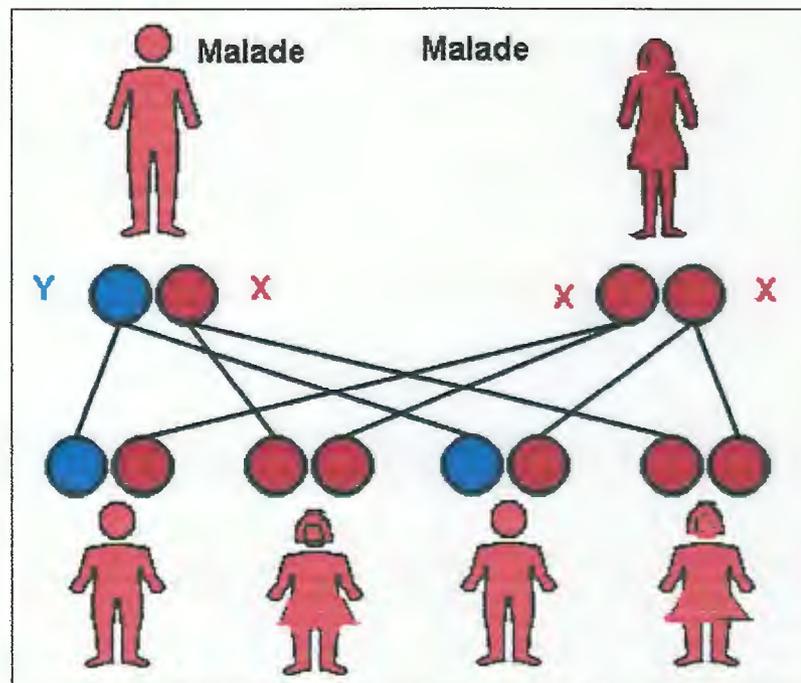


Figure 17 : Union d'un homme malade et d'une femme malade, homozygote (Bertho, 2008).

II- 4- La classification de G6PD :

II- 4-1- La classification de G6PD selon le phénotype :

Une classification phénotypique de déficit en G6PD est proposée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en cinq classes. Basées sur la gravité (sévérité) de l'hémolyse (Tableau 5) (Josef et al., 2002).

- ❖ **La classe I** : comprend les déficits responsables d'une anémie hémolytique chronique. Ces déficits sont rarement retrouvés et n'ont pas de spécificité de population. L'activité enzymatique est très basse égale à 5%.
- ❖ **La classe II** : rassemble les déficits sévères dans lesquels l'activité enzymatique est inférieure à 10 % de l'activité normale.
- ❖ **La classe III** : regroupe les variantes dont l'activité enzymatique est comprise entre 10 et 60 % de la normale.
- ❖ **La classe IV** : la personne déficiente en G6PD est asymptomatique et l'activité enzymatique est entre 60% -150%.
- ❖ **La classe V** : la personne déficiente en G6PD a une activité supérieur à 150 % et une mobilité électrophorétique anormale (Mura et al., 2009 et Josef et al., 2002)

Tableau 5 : classification des variantes enzymatique de la G6PD selon l'OMS (Bancarel, 2009).

Type	Intensité Du déficit	Activité enzymatique	Expression clinique
Classe I	sévère	< 10 % de L'activité normal	Hémolyse chronique
Classe II	sévère	< 10 % de L'activité normal	Hémolyse intermittente
Classe III	modéré	10% à 60% de l'activité normale	Hémolyse suite à un stress oxydatif
Classe IV	Pas de déficit	60% à 150% de l'activité normale	-
Classe V	Activité accrue	>150 % de l'activité normale	-

II-4- 2- La classification selon le type de mutation :

La classification moléculaire est basée sur les mutations génétiques spécifiques qui se situe au site catalytique, au site de liaison de NADPH, au C ou N terminal de la protéine ou bien à la région promotrice (**Josef et al., 2002**).

Les sujets déficitaires possèdent des mutations dans le gène codant le G6PD. Ces mutations sont ponctuelles de type faux sens, impliquant un seul remplacement d'acide aminé de la protéine G6PD. Les exceptions sont des petites délétions (de un à huit acides aminés), et quelques cas dans lesquels deux mutations ponctuelles sont présentes (par exemple, les variantes en G6PD A et B sont plus couramment rencontrées en Afrique) (**Luzzatto, 2006**).

Tous ces trois types de mutations sont trouvés dans les multiples de trois nucléotides de telle sorte qu'un décalage n'a pas produit. Une seule mutation d'épissage a été trouvée et aucune mutation du promoteur n'a été identifiée. Dans la plupart des cas, ces mutations entraînent un déficit en G6PD en diminuant la stabilité *in vivo* de la protéine. Ainsi, la diminution physiologique de l'activité de G6PD qui se déroule avec le vieillissement du globule rouge est grandement accélérée. Dans certains cas, un remplacement d'acide aminé peut également affecter la fonction catalytique de l'enzyme (**Luzzatto, 2006**).

Les formes A et B se distinguent par leur migration électrophorétique. Le G6PD normale est de type B⁺. Un polymorphisme fréquent résulte d'un changement d'acide aminé en position 126 (asparagine → acide aspartique) : il se limite à modifier les propriétés électrophorétiques de l'enzyme et conduit à la forme A⁺ (**VIGIFAVISME, 2009**).

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

- ❖ **le type A⁻** : il est retrouvé en Afrique Noire avec un taux de 25 % en Afrique subsaharienne et chez 11 % des noirs américains, et dans les pays méditerranéens la fréquence du variant A⁻ varie de 4% à 11%. Dans les pays méditerranéens où un flux important de gènes a été importé de l'Afrique, la fréquence de la mutation A⁻ est plus élevée : 49 % au Portugal et 36% en Espagne (**Guellouz, 2010**). La G6PD est synthétisée en quantité normale, mais sous forme instable *in vivo*. Sa mobilité électrophorétique est identique au type A, mais son activité est réduite à environ 5-15 % de la normale (classe III), surtout dans les globules rouges les plus âgés. En connaît trois types : l'anomalie qui s'ajoute à la substitution Asn → Asp présente en position 126, associée avec la substitution

Val→Met en position 68 où associé avec la substitution de Arg →Leu en position 227, e où avec Leu →Pro en position 323 (tableau 6) , (figure 16) (**VIGIFAVISME,2009**).

- ❖ **le type méditerranéen ou G6PD B-** : c'est la forme la plus fréquemment retrouvée chez les races caucasoïdes et mongoloïdes (**Kuakuvi, 1995**). La variante méditerranéenne est plus fréquente en Europe du Sud, Moyen-Orient, et l'Inde. Le taux d'incidence de la mutation en Turquie est de 77%, dans le sud est asiatique, les variants Mahidol, Canton, Viangchan et Kaiping sont prédominants (tableau02) et 10 à 15 % de cette population est déficitaire (Iran 69%, Inde 60,4%, et aussi au Pakistan 30%). La substitution a lieu en position 188 Ser →Phe. L'activité catalytique G6PD du globule rouge est alors réduite à environ 1 % de la normale donc son activité est fortement diminuée (classe II) avec une demi- vie de 8jours. L'hémolyse dans ce type de déficit est plus sévère (figure 16) (**Farhud et al., 2008**).

D'autres types sont aussi souvent rencontrés, le variant Oklahoma montre une affinité réduite pour la G6PD et la NADP. Les types Manchester ou Tripler sont anormalement sensibles à l'effet inhibiteur de la NADPH. Le variant dit Hekto a été décrit avec une activité plus élevée que la normale et une mobilité électrophorétique plus grande.(figure 18) .

L'activité G6PD baisse d'environ 50 % le long de la vie du globule rouge (120 jours). Cette baisse d'activité semble plus modérée chez les sujets A⁻ et plus accentuée chez les variantes méditerranéennes (**Farhud et al., 2008**)

La plupart des patients avec le variant G6PD A (75%) on un déficit enzymatique sévère avec une mobilité électrophorétique rapide et présenté des crises hémolytique aiguë causées par des agents inconnus (**Dehghanifard et al., 2012**).

Les types A⁺ et B⁺ ne sont pas à l'origine d'accidents hémolytiques pour les autres types de déficit (A⁻ et B⁻),des hémolyses chroniques et parfois des hémolyses aiguës sont parfois rapportées(**AFSSA, 2006**).

Tableau 6: La classification de variant G6PD selon le type de mutation (Farhud et al., 2008)

Variante biochimiques	substitution nucléotide	substitution d'acide aminé	les classes d'OMS
A⁻	202G→A 376A→G	68Val→Met 126Asn→Asp	III
Méditerranéen	563C→T	188 Ser→Phe	II
Mahidol	487G→A	163Gly→Ser	III
Vaingchan	871G→A	291Val→Met	II
Cosenza	1376G→C	459Arg→Pro	II
Chatham	1003G→A	335Ala→Thr	III

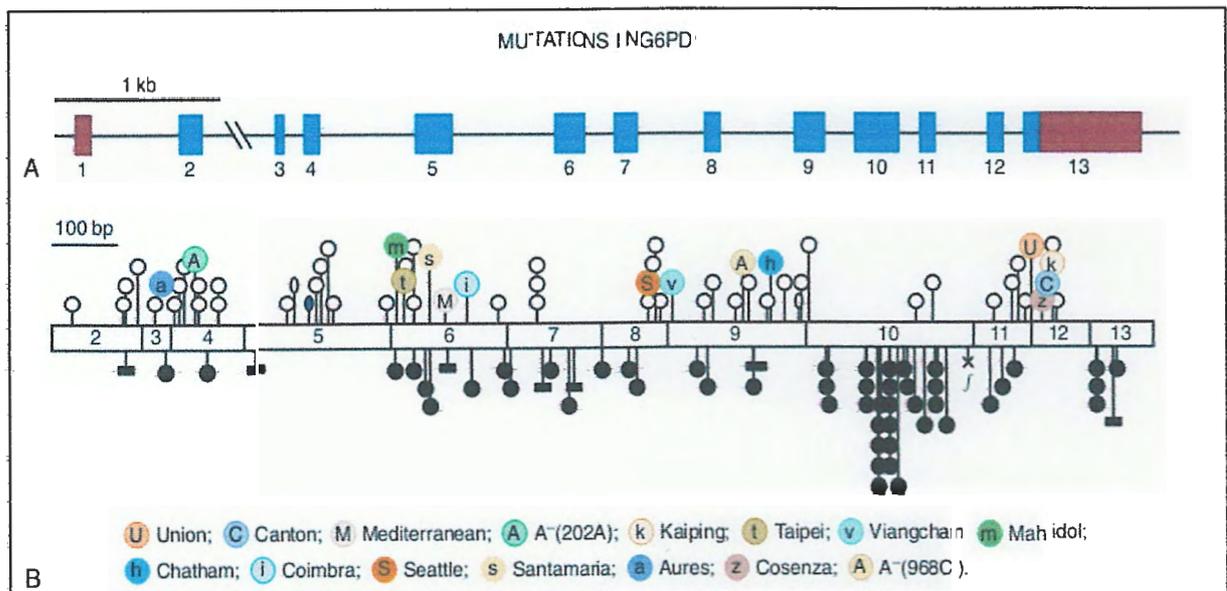


Figure 18 : La classification de quelque mutation de gène G6PD (Nathan et al., 2009)

Chapitre III: les méthodes de dépistage

III-Les techniques de dépistage :

Pour savoir si l'on est porteur du déficit en G6PD, il faut avoir recours aux tests de dépistage (pratiqués par les laboratoires de biochimie, ou les laboratoires de génétique et de biologie moléculaire (**VIGIFAVISME, 2009**)).

III-1-Fluorescent spot test:

Le «Test Fluorescent en tache» ou «Spot Test de Beutler est un test biochimique simple de dépistage. Il consiste à faire incuber un hémolysat en présence de glucose-6-phosphate (G6P) et de NADP, puis en déposer une goutte de sang sur un papier filtre et l'examiner à la lumière ultra-violette (UV). Il prend environ quinze minutes (**Bancarel et al., 2009 et Mura et al., 2009**)).

Le prélèvement du sang doit être transporté le plus rapidement possible au laboratoire. Il peut aussi être conservé au froid. Ces deux précautions sont nécessaires. Il est aussi possible de déterminer l'activité enzymatique sur un prélèvement vineux de vingt-quatre heures conservé à +4°C sous forme de sang total. Si les conditions de transport et de conservation ne sont pas respectées, les résultats peuvent être faussement positifs (**VIGIFAVISME, 2009**)).

La production de NADPH est attestée par l'apparition d'une tâche fluorescente. Il s'agit donc d'un test visuel permettant une distinction fiable entre les sujets fortement déficitaires ne présentant pas de fluorescence en lumière UV, et les sujets normaux présentant une fluorescence (**Mura et al., 2009**). Le test de la tache fluorescente est fiable pour la détection des mâles et des femelles homozygotes Il n'est pas fiable pour la détection des femelles hétérozygotes (**Anna et al., 2009 et Adil et al., 2012**)).

Le test se caractérise par une sensibilité de 32% et une spécificité de 99% pour détecter les hétérozygotes déficitaires (**Anna et al., 2009**). Ce test qualitatif est le plus fréquemment utilisés (**Bancarel et al., 2009 et Adil et al., 2012**) grâce à ses avantages ; la grande vitesse, la facilité de la performance, la haute sensibilité et le coût faible (**Mégarbane, 2008 et Dehghanifard et al., 2012**). Ce test est d'utilisation aisée chez le nourrisson, à partir d'une microponction de sang au talon, ou sur le cordon à la naissance. De réalisation pratique, il s'agit du test le plus utilisé dans le dépistage néonatal (**Mura et al., 2009**)).

III-2- Le dosage spectrophotométrique de l'activité Enzymatique (méthode de référence) :

Les méthodes spectrophotométriques sont grandement utilisés dans les sciences biologiques pour des mesures quantitative et des mesures qualitatives en raison du fait que ces méthodes ne se décomposent pas le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (**Adil et al., 2012**)).

Le test de référence permettant la mise en évidence du déficit en G6PD est fait par le dosage spectrophotométrique de l'activité enzymatique. Il doit toujours être pratiqué pour confirmer un « spot test » positif (**VIGIFAVISME, 2009**). Elle consiste en la mesure spectrophotométrique, à 340 nm, de la vitesse de formation du NADPH, H⁺ (**Joly, 2009**). Le dépistage d'un déficit en G6PD se fait en première intention par une mesure de l'activité enzymatique G6PD érythrocytaire (exprimée en U/gHb). Cette mesure se fait sur un hémolysat de sang prélevé dans un tube contenant un anticoagulant ACD ou EDTA (**Joly, 2009**) afin de classer le degré de déficit en sévère (moins de 5%) ou modéré entre 5 et 10% de l'activité enzymatique normale (**VIGIFAVISME, 2009**).

L'hémolysat est mis en incubation avec du glucose-6-phosphate et un mélange réactionnel contenant du NADP. En présence de NADP, le G6P est oxydé en 6 Phosphogluconolactone par la G6PD. Il ya production concomitante de NADPH, H⁺ qui absorbe à 340 nm, contrairement au NADP. La variation d'absorbance en fonction du temps est proportionnelle à l'activité G6PD. Cette activité s'exprime en unités internationales (UI)/g d'hémoglobine (Hb).

Dans les globules rouges normaux, l'activité G6PD mesurée à 37°C est de 7 à 10UI/g d'hémoglobine (**Mura et al., 2009**).

La valeur normale de l'activité de la G6PD varie selon les conditions du dosage ; la température, le pH optimal, et la concentration optimale de substrat (**VIGIFAVISME, 2009 et Adil et al., 2012**). Ce test est également fiable pour la détection des mâles hémizygotés et les femelles homozygotes. La détection des femelles hétérozygotes pose des problèmes, parce que la population des globules rouges sains dans ces femmes produit NADPH d'une manière similaire à celle observée dans le fluorescent spot test c'est-à-dire les taux observés chez elles sont extrêmement variables (**Anna et al., 2009**). Ceci est dû à l'inactivation d'un des deux chromosomes X dans chaque cellule d'un organisme féminin (phénomène de lyonisation du chromosome X) (**Joly, 2009**).

III-3-Le test de stabilité du glutathion réduit :

Le test de stabilité du glutathion réduit est peu utilisé actuellement, met en évidence de façon indirecte un déficit en G6PD. Le test se pratique en faisant incuber le sang avec de l'acétyl-phénylhydrazine. Dans le sang du sujet normal, le taux du glutathion réduit s'abaisse peu, alors qu'on observe une chute importante dans le sang des sujets présentant le déficit enzymatique.

Ce test mesure le taux de formation de glutathion réduit dans les globules rouges. L'activité des globules rouges est exprimée en Unités Internationales (micromoles de glutathion réduit produit par minute) par gramme d'hémoglobine. Dans les globules rouges normaux, le taux de l'activité

de la G6PD mesuré à 30°C est de 7 à 10 UI/g d'hémoglobine; dans les globules déficients le taux baisse à 2 ou 3 UI/g d'hémoglobine (VIGIFAVISME, 2009).

III-4-Le teste cytochimique :

Le premier test cytochimique a été développé par Fairbanks et Lampe 1968 (Anna et al., 2009). L'essai de coloration cytochimique est basée sur la réduction intracellulaire du bleu tétranitro tétrazolium (TNBT) incolore hydrosoluble par la G6PD en passant par le transporteur électronique 1-méthoxyphénazine méthosulfate, le TNBT est réduit à de couleur foncée formazan insoluble dans l'eau, qui peut être déterminée par le microscope optique (Adil et al., 2012). L'activité de G6PD qui provoque la conversion de G6P et NADP^+ en G6PL exprimé par des granules violet foncé sont présents dans les érythrocytes, alors un déficit en G6PD érythrocytes reste sans tache (Figure 18). Lorsque le pourcentage de cellules colorées et non colorées à déterminer manuellement, au moins 1000 érythrocytes doivent être inclus dans chaque compte pour évalué le manque du G6PD. Cette procédure est fastidieuse et sujette à l'erreur; l'élaboration d'une nouvelle procédure pour l'évaluation de cellules positives et négatives en utilisant une analyse cytofluorométrique de flux. Les cristaux de formazan dans les érythrocytes étouffent l'autofluorescence des érythrocytes. Par conséquent, les cellules qui manquent l'activité de la G6PD, et donc ne contiennent pas de cristaux de formazan, montrent une forte auto-fluorescence. Les plus cristaux de formazan sont présents dans les cellules les moins fluorescence peut être observée (figure 20) (Anna et al., 2009).

Le test cytochimique est fiable pour la détection des hémizygotés, homozygotés, et hétérozygotés car il montre une activité en G6PD individuel des érythrocytes (Figure 19) (Anna et al., 2009).

Le test cytochimique est plus coûteux et difficiles à réaliser et devrait être simplifiée en pour une utilisation dans les pays en développement (Anna et al., 2009).

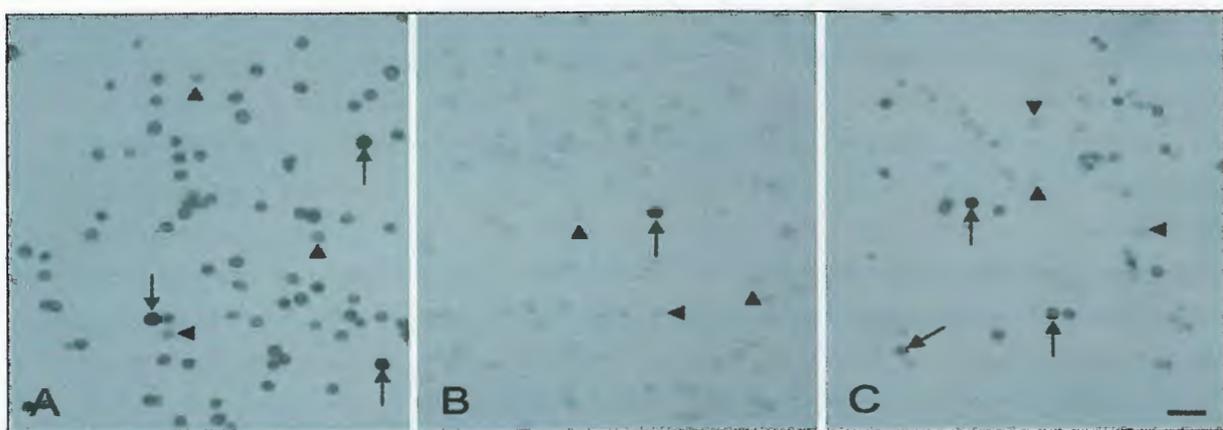


Figure 19 : Les érythrocytes après coloration cytochimique (Anna et al., 2009).

Les érythrocytes teinté contenant un G6PD active montré en flèches et des érythrocytes déficitaires en G6PD non colorées (pointes de flèches).

(A) Les érythrocytes d'une personne en bonne santé, sans déficit en G6PD. Les érythrocytes non colorées sont vieux et contiennent peu de G6PD actif suffisant pour convertir la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP) en NADPH.

(B) Les érythrocytes d'une personne présentant un déficit en G6PD homozygote. Les érythrocytes teinté (flèche) en jeune contient le G6PD actif est rares, alors que toutes les autres cellules (flèches) sont non colorées, montrant un déficit en G6PD.

(C) Les érythrocytes d'une personne hétérozygotes en montrant une population mixte ; des érythrocytes teinté contient la G6PD actif et des érythrocytes non colorés montrant un déficit en G6PD.

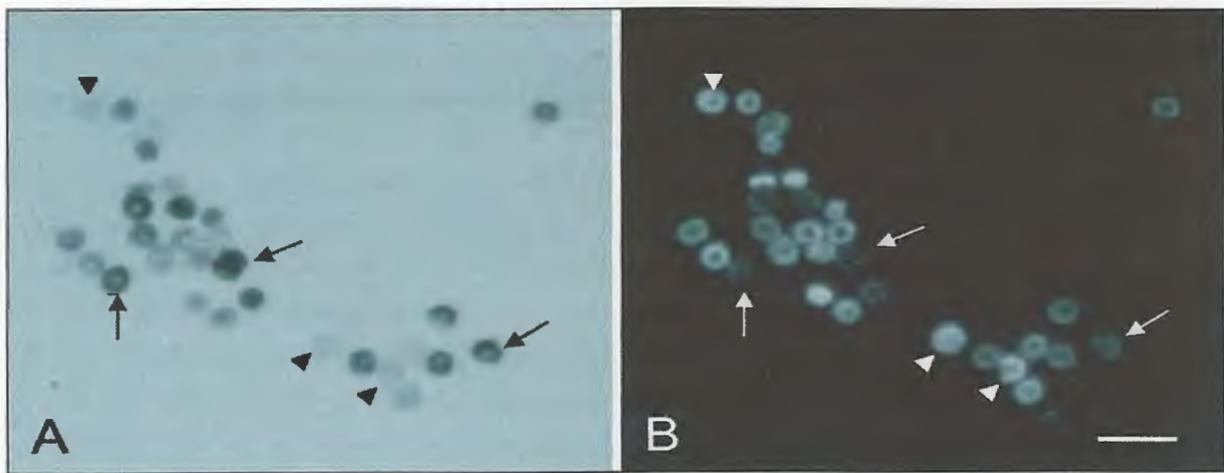


Figure 20: Les érythrocytes d'un patient hétérozygote après coloration cytochimique (Anna et al., 2009).

Les érythrocytes marqués avec des flèches contiennent le G6PD actif, les érythrocytes marqués avec des pointes de flèche déficit en G6PD. (A) l'image microscopique sans fluorescence. (B) image microscopique avec fluorescence. Le Fluorescence est arrêté par formazan, et donc les érythrocytes déficitaires en G6PD présentent fluorescence plus forte.

III-5-Test de biologie moléculaire par l'étude de l'ADN :

La biologie moléculaire permet de caractériser le défaut responsable du déficit et de prédire le degré de sévérité clinique encouru par le patient (Mura et al., 2009), donc le teste d'ADN peuvent être utilisés pour le diagnostic de déficit en G6PD. Dans ces tests extrêmement fiables, les amorces sont utilisées pour vérifier si le gène G6PD contient une mutation (Mura et al., 2009 et Dehghanifard et al., 2012). À l'heure actuelle, 160 mutations sont connus. Il est peu probable que les mutations rares ou nouvelles seront trouvées avec l'ADN essais (Anna et al., 2009), les mutations modifient le plus souvent la zone d'interface de formation de la zone d'interaction de la G6PD avec le NADPH. L'analyse moléculaire par enzyme de restriction nécessite de connaître précisément la mutation recherchée, si la mutation

causant le déficit n'est pas connue, il est alors nécessaire d'effectuer un séquençage des treize exons du gène. Les mutations les plus fréquentes seront recherchées, en premier lieu, en fonction de l'origine géographique du sujet (A, méditerranéen,...).

Ces études moléculaires ne dispensent pas des analyses de caractérisation comportementale de l'enzyme lorsqu'une nouvelle mutation est découverte, afin d'étudier l'impact de la mutation sur la stabilité de l'enzyme, son niveau d'activité et son affinité pour un substrat. Le conseil génétique vise à dépister les couples à risque afin de les informer et d'organiser les conditions d'un diagnostic précoce des enfants atteints (**Mura et al., 2009**). À l'heure actuelle, les tests ADN ne peuvent être utilisés pour le dépistage de mutations fréquentes, par exemple G6PD A (**Anna L et al., 2009**). Ils peuvent être utilisés pour le diagnostic de l'état homozygotes hémizygotes et hétérozygotes des patients (**Adil et al., 2012**). En outre, l'étude des mutations génétiques par analyse de l'ADN est un test coûteux, réservé à certains laboratoires spécialisés et agréés (**Anna et al., 2009 et Mura et al., 2009**).

III-6-Le diagnostic cytologique à la recherche des corps de Heinz qui sont des précipités d'hémoglobine:

Pendant la période hémolytique, la dénaturation oxydative de l'hémoglobine apparaît sous forme de petites masses collées à la membrane, visibles après coloration spéciale (bleu de crésyl ou cristal violet).

En dehors des crises hémolytiques on peut ajouter au sang un oxydant (Acétyl Phényl Hydrazine ou APH) qui induit rapidement des corps de Heinz chez les patients déficitaires (recherche de corps de Hein provoqués (figure 21) (**Zandecki, 2006**).

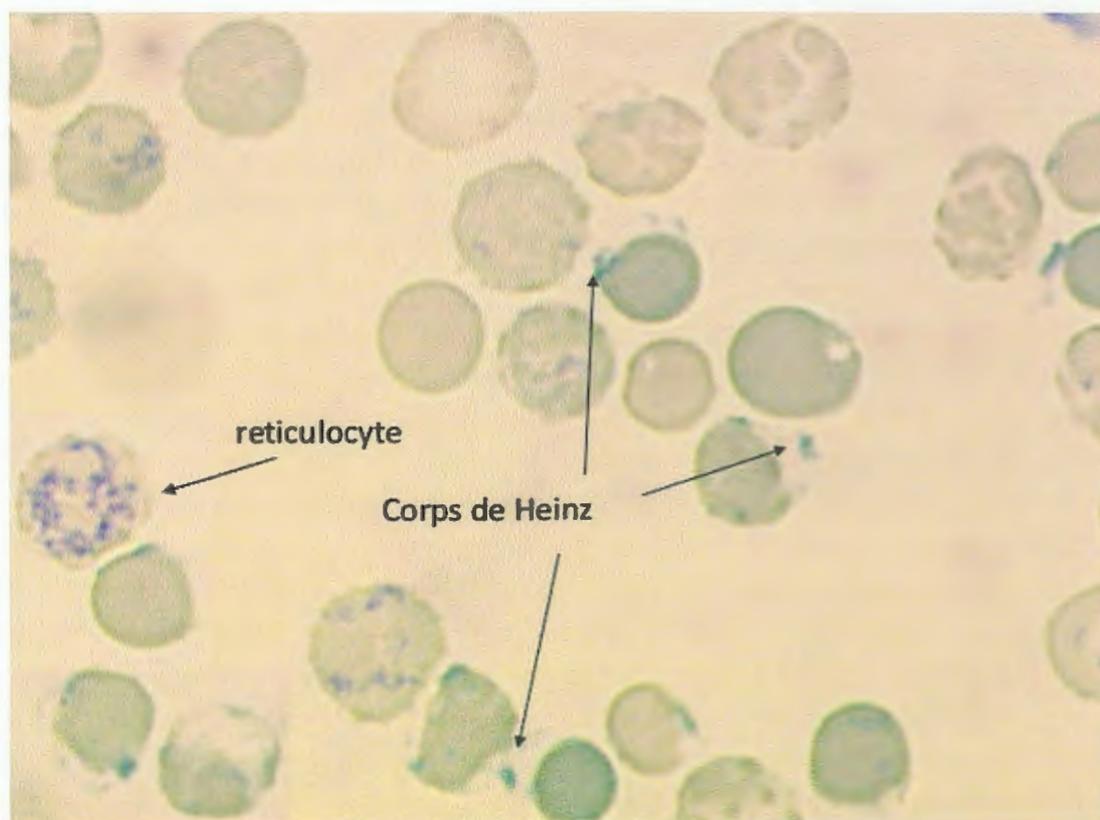


Figure 21: Coloration de bleux de crisyl (Galoisy et al., 2012).

Conclusion

L'activité de la G6PD est essentielle pour toutes les cellules et le déficit en G6PD est considéré comme un problème de santé dans le monde car l'anomalie génétique ne peut pas être traitée.

La plupart des cas, le déficit en G6PD ne pose pas de problème pour un individu, à moins qu'il soit exposé aux facteurs déclenchant, car, en dehors des crises, le patient déficitaire n'est pas malade. Les sujets avec ce déficit peuvent tolérer un peu de l'exposition, selon le défaut spécifique dans le gène. La plupart des personnes atteintes n'ont pas besoin de traitement régulier si une crise hémolytique se produit, mais elles nécessitent un traitement symptomatique à court terme.

Le traitement du déficit en G6PD est avant tout préventif, il faut éviter les facteurs déclenchant, qui sont : les infections, certains aliments, certains médicaments, certains toxiques. Ces substances sont désormais bien identifiées et des recommandations claires et précises viennent de paraître.

Plus tard et comme un espoir le seul traitement curatif sera, la thérapie génique. En cas de déficit grave en G6PD, la greffe de moelle pourrait être intéressante mais fait prendre trop de risques : Il faudra de nombreuses années pour que ce soit possible.

Références bibliographiques

- Abel L. 1999.** Apport de l'épidémiologie génétique pour l'étude de la susceptibilité/ résistance au paludisme dans les populations humaines. L'Institut Pasteur à Paris : "Génétique et maladies infectieuses dans l'environnement tropical".P :1-4.
- Adil MV., Bagirova M., Elcicek S., Koc R C., Ates SC., Baydar SY., Serkan Y., Abamor E S et Oztel ON. 2012.** Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Malaria: A Method to Detect Primaquine-Induced Hemolysis in vitro. Department of Bioengineering, Yildiz Technical University, Istanbul, Turkey .P :67-82.
- AFSSA. 2006.** Avis relatif à la demande d'élaboration de recommandations concernant l'alimentation des personnes porteuses d'un déficit en Glucose-6-Phosphate déshydrogénase (G6PD). *Maisons-Alfort*. P : 64-83.
- AFSSAPS. 2008.** Médicaments et déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD). *Saint-Denis Cedex boulevard Anatole France*. P: 143-147
- Anna L., Cornelis J., et Van NF. 2009.** Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency and Malaria: Cytochemical Detection of Heterozygous G6PD Deficiency in Women. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*.57 (11):1003–1011.
- Aubry P. 2013.** Déficits enzymatiques héréditaires du globule rouge *.Enzymopathies héréditaires*. P : 1-4
- Bancarel J., Dorze CL et Traccard PC. 2009.** Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : intérêt du dépistage systématique dans les forces armées. *médecine et armées*. 38(1):125-130.
- Bertho X. 2008.** Déficit en g6pd : le rôle du médecin généraliste dans le dépistage de la maladie et la prévention des crises.in Thèse de Dotera. La faculté de médecine de Marseille .P :62.
- Beutler E .1994.** G6PDDeficiency. *The American Society of Hematology*. 84 (11): 3613-3621
- Beutler E. 1995.** Déficit en G6PD : pathologie moléculaire. *Hématologie*.1 (5) : 385-392 .
- Bonneau D. 2011.** Hérité monogénique. *Support de Cours Université Médicale Virtuelle Francophone*. P:4-15.
- Capelli MD. 2008.** G6PD deficiency, *Lancet*. 371:64-74.
- Cappellini M., Fiorelli G. 2008.**Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 371: 64–74.
- Carmoi T., Bordier L., Bonnefoy S., Callot D., Lecoules S et Algayres JP. 2009.** L'ofloxacine est contre-indiquée en cas de déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) : une évidence médicale basée sur les preuves. *La Revue de médecine intern*.30 :355–357.

- Dalal BI., Kollmannsberger C. 2005.** Drug induced haemolysis and methaemoglobinaemia in glucose -6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Br J Haematol.* P:129:291.
- David S. 2009.** Anémie et médicaments. *Revue française d'allergologie.* 49:44–48.
- Dehghanifard., Mortazavi Y., Saki N., Farshdusti-Hagh M. 2012.** Molecular Aspects of Glucose-6- Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Iran. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences.* 7 (14): 1-7.
- DIAWARA A. 2005.** déficit en g6pd chez les donneursde sang du c.n.t.s. de bamako, *Université DACARE.*
- Ekaplan JC. 2013.** Defective molecular variants of glucose-6-phosphate Dehydrogenase and methaemoglobin reductase. *From the Faculte 'de Medecine Cochin, Institut dePathologie Moleculaire, Paris, France.* 8: 134-141.
- Elizabeth R., Cuisine C. 2010.** Comprendre Femme X Chromosome héritage à travers les générations.
- Fadhil JT and Frankool WM. 2010.** Molecular Basis of G6PD Deficiency in Hyperbilirubinemic Neonates in Middle Euphrates Province: Iraq *Karbala J. Med.* 3(3):870.
- Farhud D, Yazdanpanah L.2008.** Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) Deficiency, *Iranian J Publ Health,* 37 (4):1-18.
- Galoisy A., Rouse M C., Ame S et Christ C.2012.** Hémoglobinoase C . Laboratoire d'Hématologie, CHU Strasbourg et Service d'Oncohématologie, CHU Strasbourg.P:24.
- Guellouz N.2010.**Dépistage neonatal du féficit en G6PD en Tunisie .Institut Pasteur de tinuis.P :1.
- Ho H-Y., Cheng M-L., Chiu D-T- Yee. 2005.** G6PD - An Old Bottle with New Wine. *Chang Gung Med J.* 28(9): 606-612.
- Joly P., Bon C.,Francina A .,Geline M-C.,LacanPet Orfeuvre H. 2009.** Un déficit sévère en G6PD découvert au décoursd' une chimiothérapie avec utilisation de rasburicase. *Ann Biol Clin.* 67 (4): 432-436.
- Jolly.,Lévy E .2010.**le déficite en G6PD : Arguments épidémiologie et socio-économiques en faveur de la nécessité d'un dépistage systématique ciblé,*journal d'économié médicale.* 28(1):19-30.
- Josef J, Muzza. 2002.** Manifestation clinical hematologic. Library of congress cataloguing in publication data.USA.3^eed.P:99-101.
- Kotaka M., Gover Sh., L- Vandeputte-Rutten. Sh. Lam V MS et Margaret J. A .2005.** Des études structurales de glucose-6-phosphate et le NADP ⁺ contraignantes pour déshydrogénase glucose-6-phosphate humaine. *Acta Cryst.* 61(5) : 495-504.
- Kuakivi L. (1995)** Contribution a l'étude du deficit n glucose 6 phosphate deshydrogenase .thèse doctora en Médecine BAMACO.P :62-140.

- Luzzatto L.** 2006. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency: from genotype to phenotype. *The hematology journal*. 91(10):1303-1304.
- Mandal A, DM.** 2013. Théorie d'hérédité chromosomique.
- Mégarbane B .**2008. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : quand y penser et quelles précautions prendre ? *Réanimation* 17: 399-406
- Mehta AB.** 1994. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The Fellowship of Postgraduate Medicine*. 70: 871-877.
- Moiz B.** 2013. A review of G6PD deficiency in Pakistani perspective. *J Pak Med Assoc*. 63. (4):501-503.
- Mura M., Saidi R., Wolf A., Moalic JL et Oliver M.**2009. Anémie hémolytique congénitale par déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase. *Médecine Tropicale* . 69(6): 551-555.
- NATHAN et OSKITS.** 2009 .Hematology of infancy childhood.7^eed.Saunders el sevier .P:884-900.
- Neïla MB.**2008. La génétique mono factorielle mendélienne. *AHU Génétique*. P : 1-36 .
- Dalooi R., Daneshpajoo M.**2008. Molecular basis of g6pd deficiency: current status and its perspective. *Acta Medica Iranica*, 46(3): 167-182.
- OMS .** 1973. Chiotherapie du paludisme et resistance. *geneve* .these 529.
- OMS.**1989. 67(6):601-611.
- Pissard j.** 2010. Les déficits en enzymes érythrocytaires à révélation précoce : diagnostic biochimique et moléculaire. *Hop. Henri Mondor, Créteil France*.
- Pondarré.** 2008. Anémies hémolytiques Diagnostic étiologique. *Des Pédiatrie Clermont Ferrand*. P :1-46.
- Raisonnier A.** 2004. Biochimie métabolique et Régulations C1. *Réserves Energétiques*. P :112-114 .
- Robert HY., Ernst A., Noltmann et Stephen A.**1968. Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase from Brewer's Yeast (Zwischenferment). *The journal of biological chemitry* .244(5):1353-1364 .
- Rosalind EH ., Battle KE., Satyagraha AW., Baird J K et Hay SI .**2013. G6PD Deficiency: Global Distribution, Genetic Variants and Primaquine Therapy. *Advances in Parasitology*. 81 :135-169 .
- Rowland P., Basak KA., Gover Sh., Levy RH et Margaret JA .**1994. The three-dimensional structure of glucose 6-phosphatedehydrogenase from *Leuconostoc mesenteroides* refined at 2. Å⁰ resolution. *Current Biology* . 2 (1): 1073-1087
- Saunders MA., Hammer MF et Nachman MW.** 2002 . Nucleotide Variability at G6pd and the Signature of Malarial Selection in Humans. *the Genetics Society of America*. 162: 1849–1861.

- Sébahoum s., Guitard AM . 2005.** Anémie hémolytique congénitale par déficit enzymatique érythrocytaire. *Ernett*. 2^{ed} .P :573-616.
- Singh S., Anand A., Pramod K et Srivastava. 2012.** Regulation and properties of glucose-6-phosphate dehydrogenase: A review. *International Journal of Plant Physiology and Biochemistry*. 4 (1): 1-19.
- Shannon WN., Gover S., Lam MS et Adams MJ. 2000.** Human glucose-6-phosphate dehydrogenase: the crystal structure reveals a structural NADP⁺ molecule and provides insights into enzyme deficiency. *Elsevier Science Ltd*. 8(3): 293–303.
- Spolarics Z. 1999.** *Nutr.* (129) :105–108.
- Tasseau A, Rigourd V. 2004.** Anémie néonatale précoce: orientation diagnostique. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. 17: 198–203.
- Timmel JF. 2006.** Génotype, phénotype, environnement. *Anagène*
- Tonioloa D., Filippi M., Dono b R., Lettieri T, and Martini b G. 1991.** The CpG island in the 5' region of the G6PD gene of man and mouse. *Is&to di Genetica Biochimia ed Eoluoist*. 102:197-203.
- Wajcman H., Galactéros F. 2004.** Le déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase : protection contre le paludisme et risque d'accidents hémolytiques. *C. R. Biologies*. 327: 711–720.
- Van Wijk1 R., Huizinga E-G., Prins I., KorsA., Rijkxen G., Bierings M et Wouter W. VanSolinge. 2008.** Distinct phenotypic expression of two de novo missense mutations affecting the dimer interface of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 32:112-117.
- VIGIFAVISME. 2008.** Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ou favisme. *Association française des personnes atteintes du déficit en G6PD* .hopital Necker enfants malades paris. P :4.
- VIGIFAVISM. 2009.** déficit en G6PD .*Association française des personnes atteintes du déficit en G6PD*. P :1.
- Wang XT, Engel PC. 2009.** Clinical mutants of human glucose 6-phosphate dehydrogenase: Impairment of NADP⁺ binding affects both folding and stability *Biochimica et Biophysica Acta*. P: 804 -809.
- WANG XT., FAI CHAN T., VERONICA LAM M.S., ET P- C. ENGEL. 2008.** What is the role of the second “structural” NADP⁺-binding site in human glucose6-phosphate dehydrogenase?. *Protein Science* . 17:1403–1411.
- Wei-Ying Kuo., Tang KT. 1999.** Over expression of Glucose-6-phosphate Dehydrogenase (G6PD) in NIH 3T3 Cells Enhances Cell Proliferation. *Acta Zoologica Taiwanica*. 10(1):15-23.

WHO.1972. Treatment and hemoglobinopathies and allied disorders. World Health Organization .509:3-61.

William B. 2009. Guide pratique du à la prescription. 5^eed. Estem. p :101.

Zandeck M. 2006. Les enzymes du globule rouge. Faculté de Médecine– Angers France .P :1-4.

Glossairs

Asthénie : la faiblesse.

Ictère : la coloration jaune de la peau et des muqueuses **hémoglobinurie** : l'hémoglobine peut être éliminée dans les urines.

Hémosidérose : l'augmentation du fer dans le sang .

Hémosidérinurie : la présence du fer dans les urines.

Rickettsioses : maladie infectieuse

Splénomégalie : l'augmentation du volume de la rate.

Tachycardie : l'augmentation de la fréquence cardiaque.

Tachypnée : l'augmentation de la fréquence respiratoire.

Dirigé par : M^{me} Benseghier Salima

Présenté par : LaibWafa, Rekina Imene

Le déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD)

Résumé :

La G6PD est une enzyme omniprésente et la principale enzyme de la voie des pentoses, pour la prévenir les dommages oxydatifs. Le déficit en G6PD est plus répandu chez l'homme, sa transmission génétique est liée au chromosome X. Plusieurs mutations ont été identifiées, avec une répartition géographique caractéristique. La majorité des sujets atteints, sont asymptomatiques. Le risque essentiel du déficit en G6PD est survenu après une exposition à des médicaments, aliments (fève) infection et autre le dépistage est nécessaire pour savoir si une personne est déficiente en G6PD ou conductrice.

Mots clés: G6PD. la voie des pentoses .chromosome X. dommages oxydatifs.

Abstract :

G6PD is a ubiquitous enzyme and the main enzyme of the pentose, to prevent oxidative damage. G6PD deficiency is more common in humans, the genetic transmission is linked to the X chromosome. Several mutations have been identified, with a characteristic geographical distribution. The majority of affected individuals are asymptomatic. The main risk of G6PD deficiency occurred after exposure to drug, food (bean), infection and other. Testing is required to determine if a person is deficient in G6PD or conductive.

Keywords: G6PD. oxidative damage. X chromosome .the pentose.

ملخص:

الجلغوز 6-فوسفات ديهيدروجناز هو إنزيم يوجد في كل الخلايا، ويتدخل في حلقة البنتوز لإحمائها من الضرر التأكسدي. الجلغوز 6-فوسفات ديهيدروجناز وهو أكثر شيوعاً عند البشر، المورثة المسؤولة عن إنتاج هذا الإنزيم محمولة على الصبغي الجنسي (X). وتم تحديد عدة طفرات في المورثة مع توزيع جغرافي خاص. وأغلبية الأفراد المتضررين لا يملكون أعراض واضحة. تظهر الأعراض عند هاته الفئة بعد تناول بعض الأدوية، بعض الأغذية (الفول)، الالتهابات و أخرى. التشخيص ضروري لمعرفة إذا كان الشخص مصاب أو حامل للمرض.

الكلمات المفتاحية: الجلغوز 6-فوسفات ديهيدروجناز، حلقة البنتوز، الضرر التأكسدي، الصبغي الجنسي X.