

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

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Sciences de la Nature et de la
Vie
Département de Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

Répartition préférentielle de la forme méditerranéenne de
déficit en G6PD dans les pays arabes et méditerranéens

Membres de Jury :

Président : ABBES Arbia

Examineur: BOURIDANE Hamida

Encadrant : BENSEGHIER Salima

Présenté par :

Ainoune Soumia

Boufermel Samira

Année Universitaire 2019-2020

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

Remerciements

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

Merci de nous avoir tenues en bonne santé pour la réalisation de ce mémoire,

merci de nous avoir guidées vers le chemin de la lumière et du savoir,

merci de nous avoir donnée la force et le courage d'entreprendre ce travail.

*Nos vifs remerciements vont également à **nos familles** pour leur apport permanent*

tout au long de ce parcours.

*En second lieu, notre reconnaissance et nos remerciements vont à notre encadreur Madame **BENSEGHIER Salima**, pour son aide, sa gentillesse et ses encouragements qui ont constitués un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury : docteur **ABBES Arbia** et madame **BOURIDANE Hamida**, pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions. Nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.*

Enfin, Nos remerciements vont à toutes les personnes qui ont contribué de près et de loin à la réalisation de ce mémoire de Master.

Dédicace

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

A mes très chers parents :

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

*À ma grande sœur **Djahida**, en témoignage de l'attachement, de l'amour et de
l'affection, Merci pour l'aide et le soutien que vous m'avez accordé.*

*À mon fiancé **Elhassen**: Pour vos encouragements et motivations, Que Dieu bénisse
votre union et vous apporte joie et prospérité.*

*À ma plus fidèle amie **Wissem** pour les multiples encouragements, Je n'oublierai
jamais les bons moments qu'on a passés ensemble et qu'on passera inchaaAllah.*

*À Mon binôme **Soumia** Que DIEU vous réserve une vie heureuse.*

*À tous les membres de ma famille et à tous ceux qui m'aiment et tous ceux que
j'aime.*

SAMIRA BOUFERMEL

Dédicace

Je dédie ce travail

À ma chère mère « Akíla » et mon cher père « Bachír », paix à son âme, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Chaque ligne de cette mémoire chaque mot et chaque lettre vous exprime le merci d'être mes parents.

À mes merveilleuses sœurs Meriem et Amal et À mes chers frères Mohammed, Ahmad, Nabil, Djihad, Hocine et Hicham

Aux petits anges de ma famille Lina, Fadi, Anas, Amira, Wassim, Batoul et Alaa

À ma belle-sœur « Karima » Pour leur appui et leur encouragement

*À Mon binôme « Samira » Qui m'a assisté dans les moments difficiles
Une spéciale dédicace a cette personne qui compte déjà énormément pour moi, À toi « Amine »*

À mes fidèles amies Batoul et Yasmína

À toute personne du « Ma Famille »

Ainsi qu'à mes camarades du master II « Biologie Moléculaire et Cellulaire » promotion 2019/2020

Merci d'être toujours là pour moi.

SOUMIA AINOUNE

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures et tableaux

Introduction	1
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE DEFICIT EN G6PD	
1.1. Historique	3
1.2. Répartition mondiale de déficit en G6PD	4
1.3. Structure de la protéine	5
1.4. Rôle de G6PD dans le métabolisme cellulaire	6
1.5. Conséquences moléculaire du déficit en G6PD	7
1.6. Facteurs déclenchant	7
1.6.1. Fève	7
1.6.2. Médicaments	8
1.6.3. Infection	8
1.7. Méthodes de dépistage du déficit en G6PD	9
1.7.1. Diagnostic biochimique	9
1.7.1.1. Fluorescent spot test	9
1.7.1.2. Dosage spectrophotométrique de l'activité enzymatique	9
1.7.1.3. Test de stabilité du glutathion réduit	9
1.7.2. Diagnostic cytologique à la recherche des corps de Heinz	10
1.7.3. Test de biologie moléculaire par l'étude de l'ADN	10
CHAPITRE II : BASE GENETIQUE DE LA DEFICIENCE EN G6PD	
2.1. Gène de la G6PD	11
2.2. Mécanisme de transmission	11
2.3. Mutations de G6PD	12
2.3.1. Mutation sévère de classe I selon l'OMS	13
2.3.2. Mutation responsables de déficits de classe II et III selon l'OMS	13
2.4. Différents variantes de la G6PD	14
2.5. Physiopathologie	15
2.6. Manifestations cliniques du déficit en G6PD	17
2.6.1. Ictère néonatal	17
2.6.2. Anémie hémolytique aigue	17

A. Hémolyse induite par une infection	17
B. Favisme	18
C. Anémie hémolytique d'origine médicamenteuse	18
2.6.3. Anémie hémolytique chronique non sphérocytaire	18
CHAPITRE III : PREVENTION ET TRAITEMENT	
3.1. Prévention et traitement du déficit en G6PD	20
3.1.1. Prévention	20
3.1.2. Traitement symptomatique	20
3.1.3. Traitement adjuvant	21
CHAPITRE IV : REPARTITION DE LA FORME MEDITERRANEENNE DE DEFICIT EN G6PD DANS LES PAYS ARABES ET MEDITERRANEENS	
4.1. Répartition de la forme méditerranéenne de déficit en G6PD dans les pays arabes et méditerranéens	22
Conclusion	27
Références bibliographiques	28

Liste des abréviations

ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
AHA	: Anémié Hémolytique Aigue
ARMS-PCR	: Amplification Refractory Mutation System-Polymérase Chain Reaction
CNSHA	: Chronic Non Spherocytic Hemolytic Anemia
EDTA	: Ethylène-Diamine-Tétra-Acétate
G6PD	: Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase
GSH	: Glutathion Réduit
GSSH	: Glutathion Oxydé
H₂O₂	: Peroxyde d'Hydrogène
NADP	: Nicotinamide Adénosine Di-nucléotide Phosphate
NADPH	: Nicotinamide Adénosine Di-nucléotide Phosphate Réduit
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
pb	: paire de base
PCR-RFLP	: Polymérase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism
PPP	: Pentose Phosphate Pathway

Liste des figures

Figure 1	Répartition du déficit en G6PD	4
Figure 2	Structure du dimère de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase	5
Figure 3	Rôle biochimique de la G6PD à l'entrée de la voie des pentoses phosphate	6
Figure 4	Globules rouges avec corps de Heinz	10
Figure 5	Localisation du gène G6PD sur le chromosome X	11
Figure 6	Modèles de transmission du déficit en G6PD	12
Figure 7	Association génotype-phénotype dans la structure télomérique de la G6PD	13
Figure 8	G6PD protège la cellule contre le peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂) généré par le stress oxydatif	16

Liste des tableaux

Tableau I	Classification des variantes de la glucose-6-phosphate déshydrogénase selon leur activité	14
------------------	---	----

Introduction

Introduction

Le déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X, il est donc plus fréquent chez les hommes; les femmes sont pour la plupart porteuses, bien qu'elles ne développent pas la maladie (avec une copie du chromosome X non modifiée, la quantité d'enzyme synthétisée est suffisante) (Sánchez *et al.*, 2020).

Le G6PD est le déficit enzymatique le plus fréquent, touchant environ 400 millions de personnes dans le monde, et consiste en l'absence de G6PD, qui est responsable de la stabilisation de la membrane des globules rouges. Le manque de cette enzyme provoque la lyse des érythrocytes brutalement, ce qui produit une crise hémolytique chez l'individu affecté (Sánchez *et al.*, 2020).

Au sens moléculaire, le G6PD est l'enzyme limitant la vitesse de la voie du pentose phosphate (PPP), qui génère une réduction du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH), un cofacteur qui entraîne plusieurs voies antioxydants dans les globules rouges. En effet, le NADPH est essentiel pour recycler le glutathion oxydé (c'est-à-dire le GSSG) en sa forme réduite (c'est-à-dire le GSH) par la glutathion réductase. En outre, il alimente plusieurs enzymes antioxydants dépendant du NADPH (Francis *et al.*, 2020).

Les facteurs qui peuvent déclencher une crise sont variés: infections (pyrexie), certains aliments (haricots et dérivés) et certains médicaments (Sánchez *et al.*, 2020). Les manifestations cliniques du déficit en G6PD varient d'individus asymptomatiques à des patients présentant une anémie hémolytique aiguë, une anémie hémolytique chronique non sphérocytaire, une anémie hémolytique d'origine médicamenteuse, favisme et jaunisse néonatale (George Priya Doss *et al.*, 2016).

Les mutations G6PD sont classées par l'OMS en cinq classes (classe I-V) en fonction de leur effet sur l'activité de l'enzyme et la gravité de l'hémolyse, où la classe I est la plus sévère et la classe V est moins sévère (George Priya Doss *et al.*, 2016). Ces différentes mutations avaient été caractérisées au niveau moléculaire. Les variantes les plus courantes sont: G6PD-Méditerranée (563C→T) trouvé en Europe du Sud, au Moyen-Orient et dans le sous-continent Indien (Hofmann *et al.*, 2016), et G6PD A- (202G→A)

trouvé en Afrique et dans ceux d'origine Africaine. Tandis que d'autres variantes sont courantes en Asie (Manjurano *et al.*, 2015).

Au cours de ce travail nous avons comme objectif de déterminer la répartition préférentielle de la forme méditerranéenne du déficit en G6PD dans les pays méditerranés et arabes.

Chapitre I :
Généralités sur le Déficit en
G6PD

1.1. Historique

Tenez-vous loin des fèves – recommandait Pythagore au VI^e siècle av. J.-C. (Wajcman et Galactéros, 2004).

Au début du XX^e siècle, plusieurs médecins du sud de l'Italie et de la Sardaigne ont dressé un tableau clinique du soi-disant favisme (Cappellini et Fiorelli, 2008). À partir de la fin du XIX^e siècle, des cas de plus en plus nombreux d'accidents d'ingestion de fèves, voire à l'inhalation de leurs pollens, sont rapportés dans la littérature. Le terme de favisme est alors créé pour décrire cette curieuse susceptibilité (Wajcman et Galacteros, 2008).

En 1926, Cordes a décrit pour la première fois une anémie hémolytique induite par la primaquine, le seul médicament antipaludique disponible à l'époque (Hofmann *et al.*, 2016).

En 1932, le G6PD a été découvert et caractérisé biochimiquement par Otto Warburg et Walter Christian dans la levure et dans les globules rouges comme enzyme à fonction redox (Luzzatto *et al.*, 2016).

En 1950, le déficit enzymatique et le mécanisme pathogénique ont été découverts par Carson et son équipe, suite à des études menées sur le pouvoir hémolysant de la primaquine (Megarbane, 2008 ; Hofmann *et al.*, 2016).

En 1956, le groupe de Paul Carson à Chicago a signalé que les globules rouges des personnes sensibles aux primaquines étaient déficients en G6PD (Luzzatto *et al.*, 2016). Puis en 1958, La détermination de son caractère héréditaire et sa transmission par le chromosome X (Bancarel *et al.*, 2009).

En 1986, Le gène G6PD lui-même a été cloné (Howes *et al.*, 2013). Et en 1996, Un modèle de la structure tridimensionnelle de G6PD a été publié (Cappellini et Fiorelli, 2008).

1.2. Répartition mondiale de déficit en G6PD

La déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase, un défaut génétique héréditaire, est l'enzymopathie la plus courante chez l'homme, affectant plus de 400 millions de personnes dans le monde, indiquant une prévalence mondiale de 4,9% (Martinez-rosas *et al.*, 2020). Mais, en l'absence de dépistage systématique, les chiffres varient selon les auteurs. 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 (Bertho, 2008).

Parmi les nombreuses variantes moléculaires connus du déficit en G6PD, le plus répandu est la G6PD A⁻ qui se trouve en Afrique subsaharienne (Manjurano *et al.*, 2015), En Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, 10–15% de la population sont atteints. Une prévalence similaire est retrouvée chez les Afro-Américains, Il touche presque 90% des patients déficitaires en Afrique tropicale. Les sujets caucasiens présentent principalement le variant G6PD méditerranéen, avec une fréquence accrue dans les régions côtières de Sardaigne et de Grèce (20–35%), ainsi qu'au Moyen-Orient (juifs kurdes 60–70%). En Asie du Sud-est également, la fréquence est variable (Fig.1) (Hofmann *et al.*, 2016).

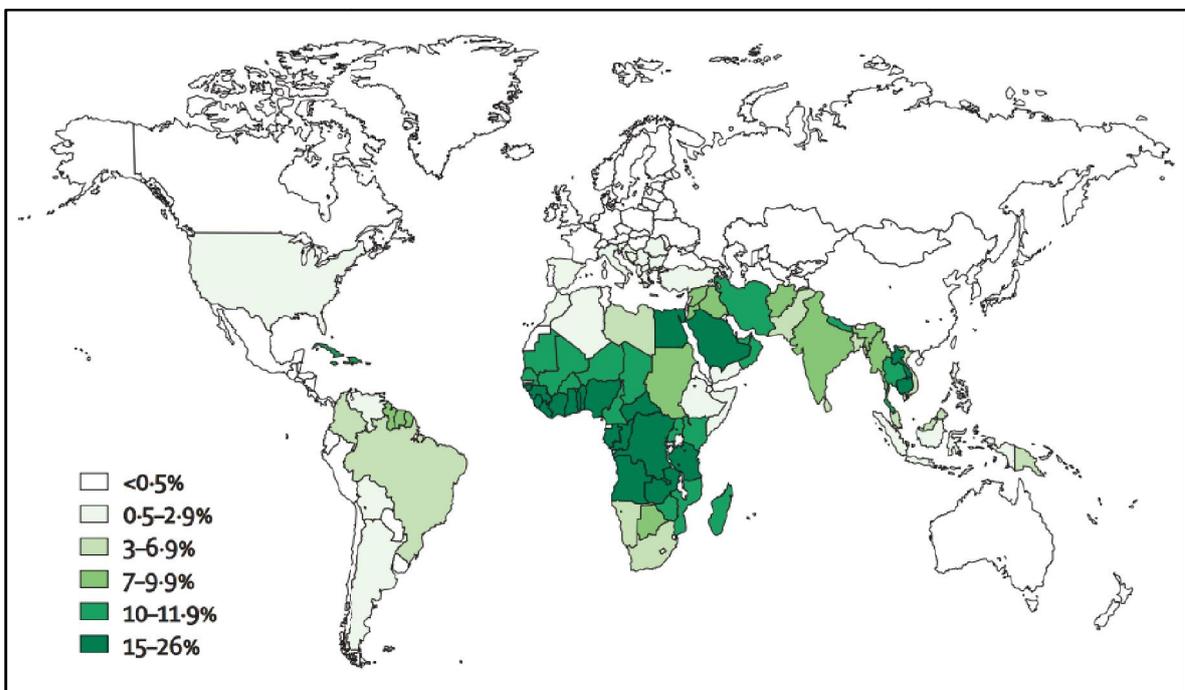


Figure 1 : Répartition du déficit en G6PD. La prévalence en suisse est moins de 0,5 pour 100% (Hofmann *et al.*, 2016).

1.3. Structure de la protéine G6PD

Le G6PD est un enzyme ubiquitaire présent dans toutes les cellules; cependant, sa concentration varie dans différents tissus (Cappellini et Fiorelli, 2008). La forme enzymatique active de G6PD est soit un dimère soit un tétramère en fonction de pH, d'une sous-unité protéique unique de 515 acides aminés avec une masse moléculaire de 59 kDa (Luzzatto *et al.*, 2016 ; Luzzatto, 2006). Chaque monomère se compose de deux domaines le domaine N-terminal (acides aminés 27 à 200), avec un site de liaison aux di-nucléotides $\beta - \alpha - \beta$ (acides aminés 38 à 44); et un second domaine β - α plus grand, constitué d'un feuillet antiparallèle à neuf brins (Cappellini et Fiorelli, 2008). L'enzyme dimérique G6PD a deux sous-unités situées symétriquement à travers une interface complexe des feuilletts β et chaque sous-unité se lie à une molécule de phosphate de nicotinamide adénine di-nucléotide (NADP^+) qui confère une stabilité structurelle. Cette molécule structurelle NADP^+ est positionnée près de l'interface où les deux sous-unités de chaque dimère sont entrelacées (Fig.2) (Gomez-Manzo *et al.*, 2017).

Le site de liaison au G6P et le centre actif de l'enzyme sont situés près de la lysine 205 (Luzzatto, 2006).

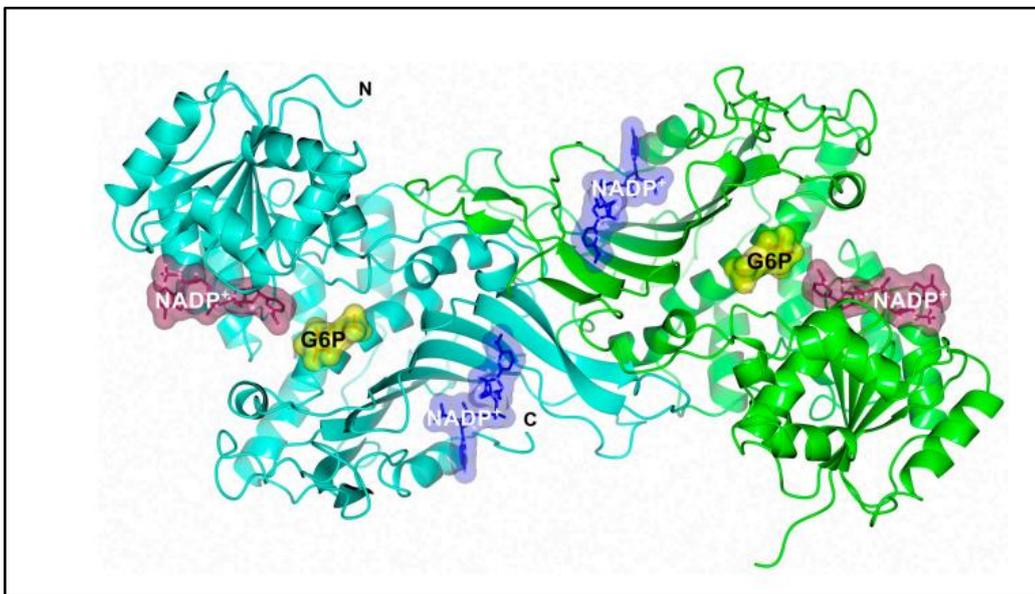


Figure 2 : Structure moléculaire du dimère de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase (Gomez-Manzo *et al.*, 2017).

1.4. Rôle de G6PD dans le métabolisme cellulaire

Le G6PD, la seule source de production du NADPH, H^+ dans l'hématie (Mura *et al.*, 2009), catalyse la première étape de la voie des pentoses, une des quatre voies principales du métabolisme énergétique: elle transforme le glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconolactone, qui s'hydrolyse classiquement en 6-phosphogluconate. Lors de cette réaction, une molécule de $NADP^+$ est réduite en $NADPH + H^+$ (Wajcman et Galacteros, 2004). Cette oxydoréduction cyclique est entretenue grâce au retour à l'état $NADP^+$ du NADPH par l'abandon de son hydrogène au profit du glutathion oxydé (GS-SG) qui devient du glutathion réduit (G-SH) (Fig.3) (Bancarel *et al.*, 2009).

La seconde réaction de cette voie (de la voie des pentoses), transformation du 6-phosphogluconolactone en ribulose-6-phosphate, produit également du NADPH, mais, chez les sujets déficitaires en G6PD, elle est totalement perturbée par le ralentissement de la première étape (Fig.3) (Wajcman et Galacteros, 2004).

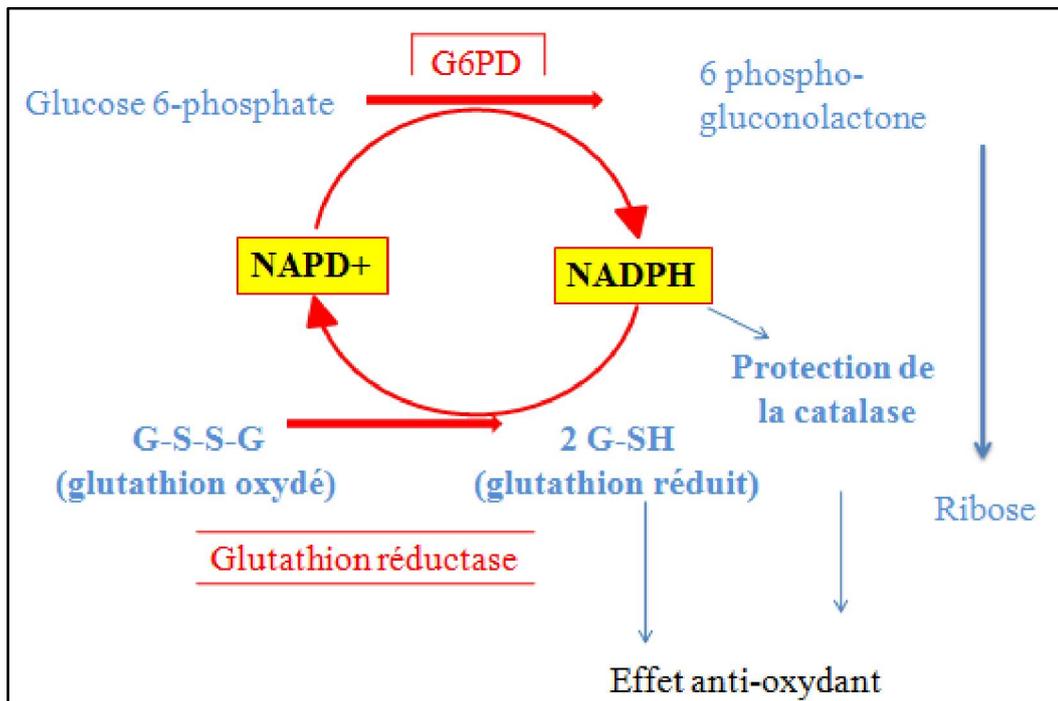


Figure 3 : Rôle biochimique de la G6PD à l'entrée de la voie des pentoses phosphate (Wajcman et Galacteros, 2004).

Le NADPH, coenzyme de la glutathion réductase (Mura *et al.*, 2009), 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 (Wajcman et Galacteros, 2004). Le GSH est le principal antioxydant et il est capable de réduire le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) généré par les oxydants en eau (H_2O), le rendant ainsi inoffensif (Hofmann *et al.*, 2016).

1.5. Conséquence moléculaire du déficit en G6PD

L'activité enzymatique du G6PD est nécessaire à la survie des globules rouges car elle catalyse la seule voie métabolique capable de générer un pouvoir réducteur pour ces cellules dépourvues de mitochondries (Howes *et al.*, 2013). Un déficit en G6PD est associé aux dommages des constituants cellulaires provoqués par les oxydants et il se produit une hémolyse (Hofmann *et al.*, 2016). Si un stress oxydatif exogène est appliqué, cependant, les globules rouges déficitaires en G6PD sont incapables de produire la NADPH (ce que font les globules rouges normaux) (Luzzatto *et al.*, 2016). Cela contrecarre efficacement le flux d'électrons vers le GSH, et cet équilibre se déplace en faveur du GSSG (Howes *et al.*, 2013), en conséquence, le GSH est rapidement épuisé, l'hémoglobine et d'autres qui sont endommagés et, finalement, les globules rouges deviennent la proie des macrophages ou des hémolyses (Luzzatto *et al.*, 2006).

1.6. Facteurs déclenchent

Les agents susceptibles de provoquer un accident hémolytique ont en commun la propriété d'être des substances ayant des propriétés oxydo-réductrices (Wajcman et Galacteros, 2004). Différents facteurs déclenchants peuvent être à l'origine d'un stress oxydatif: infection, médicaments et aliments (par ex. fèves) (Hofmann *et al.*, 2016).

1.6.1. Fève

L'ingestion de fèves, qui contiennent deux glycosides, la vicine et la convicine, dont l'hydrolyse conduit à la divicine et à l'isouramil, composés dont les propriétés oxydantes peuvent être rapprochées de celles de la quinine (Wajcman et Galacteros, 2004), est responsable de crises aiguës sévères ou favisme, en particulier chez les variants méditerranéens (Mura *et al.*, 2009).

1.6.2. Médicaments

De nombreux médicaments sont impliqués dans le déclenchement des crises hémolytiques tel que (Mura *et al.*, 2009):

Les anti-paludéens ont été les premiers décrits comme responsables d'accidents hémolytiques y compris: La chloroquine, qui pénètre dans les vacuoles alimentaires riches en catabolites de l'hémoglobine produites par le parasite dans les érythrocytes impaludés, En diminuant le taux de glutathion disponible, ce médicament rend plus difficile leur détoxication et accroît l'effet toxique des radicaux oxygénés libérés. Aussi La primaquine agit par un de ses métabolites hépatiques qui, par le biais d'un stress oxydant sur l'érythrocyte, consomme du GSH. Aussi que, la Sulfamides et chloramphenicol font également baisser le taux de GSH d'une façon dose dépendante (Wajcman et Galacteros, 2004).

Certains médicaments comme des anesthésiques ou des antibiotiques agiraient en inhibant l'activité de la G6PD (Wajcman et Galacteros, 2004).

L'implication paracétamol est parfois controversée. En effet, s'il est admis qu'un surdosage en paracétamol est à l'origine d'une crise hémolytique, les cas d'hémolyse retrouvés aux doses thérapeutiques sont souvent imputables à une infection sous jacente. On ne peut cependant pas exclure une implication directe de cette molécule dans le déclenchement de la crise (Mura *et al.*, 2009).

Les médicaments qui sont de puissants oxydants sont dangereux à toutes doses, alors que d'autres ne le sont qu'au-dessus des doses thérapeutiques habituelles. (Wajcman et Galacteros, 2004).

1.6.3. Infection

L'infection virale ou bactérienne est probablement une cause sous-estimée d'hémolyse chez le sujet déficient en G6PD. Les agents infectieux les plus fréquemment associés aux crises hémolytiques sont *Escherichia coli*, le streptocoque bêta hémolytique, les rickettsies et les hépatites virales (Mura *et al.*, 2009).

1.7. Méthodes de dépistage du déficit en G6PD

1.7.1. Diagnostic biochimique

1.7.1.1. Fluorescent spot test

Le fluorescent spot test consiste à incuber un hémolysât en présence de G6PD et de NADP puis à en déposer une goutte sur un papier filtre. La production de NADPH est attestée par l'apparition d'une tache fluorescente lorsque le papier est examiné à la lumière UV (Bertho, 2008), le sous-produit de la réaction chimique, le NADPH, est fluorescent, et l'intensité de la fluorescence est directement proportionnelle à l'activité de la G6PD (OMS, 2017), Ce test visuel distingue les sujets fortement déficitaires (absence de fluorescence en lumière UV) des sujets normaux (forte fluorescence) (Bertho, 2008).

1.7.1.2. Dosage spectrophotométrique de l'activité enzymatique

C'est le test le plus fiable permettant de mettre en évidence le déficit en G6PD (Sawadogo, 2004). Il consiste à mesurer la réduction du NADP^+ en NADPH, activité qui est comparé à celle d'une enzyme érythrocytaire (pyruvate-kinase ou hexokinase) (Megarbane, 2008).

Le procédé biochimique est identique au fluorescent spot test, Mais celle-ci permet de mesurer par spectrophotomètre l'augmentation de l'absorption du NADPH formé lors de l'incubation de l'hémolysât en présence de G6P et de NADP, il est effectué sur un prélèvement de sang dans un tube contenant de l'EDTA. La valeur normale de l'activité de la G6PD doit être précisée par le laboratoire. En effet, elle varie selon les conditions (la température, par exemple) dans lesquelles le dosage est effectué (Bertho, 2008). Grâce à ce test, on peut classer le degré du déficit en sévère (moins de 10 pour 100) ou modéré (entre 10 et 60 pour 100) de l'activité enzymatique (Sawadogo, 2004).

1.7.1.3. Test de stabilité du glutathion réduit

Il met en évidence de façon indirecte un déficit en G6PD. Le test se pratique en faisant incuber le sang avec de l'acétyl phényl hydrazine. Dans le sang du sujet normal, le taux du glutathion réduit s'abaisse peu, alors que il y'a une chute importante dans le sang des sujets présentant le déficit enzymatique. Ce test mesure le taux de formation du glutathion dans le globule rouge (Sawadogo, 2004).

1.7.2. Diagnostic cytologique à la recherche des corps de Heinz

La mise en évidence des corps de Heinz (qui sont des précipités d'hémoglobine dénaturée) dans les globules rouges se fait au microscope après coloration par des colorants comme le Crystal violet. Les corps de Heinz ne sont pas spécifiques du déficit en G6PD, on peut les trouver dans les hémoglobinopathies à hémoglobine instable (HB Koln), et dans les déficits en GSH (Dembele, 2008).

En dehors des crises hémolytiques, l'hémogramme est strictement normal. Pendant la crise hémolytique, on peut observer de nombreux corps de Heinz intra-érythrocytaire (à gauche) ainsi que des hématies (dont le contenu en hémoglobine est confiné dans une partie de la cellule) appelées eccentrocytes (à droite) (fig.4). L'anémie s'accompagne le plus souvent d'une poussée réticulaire (Sawadogo, 2004).

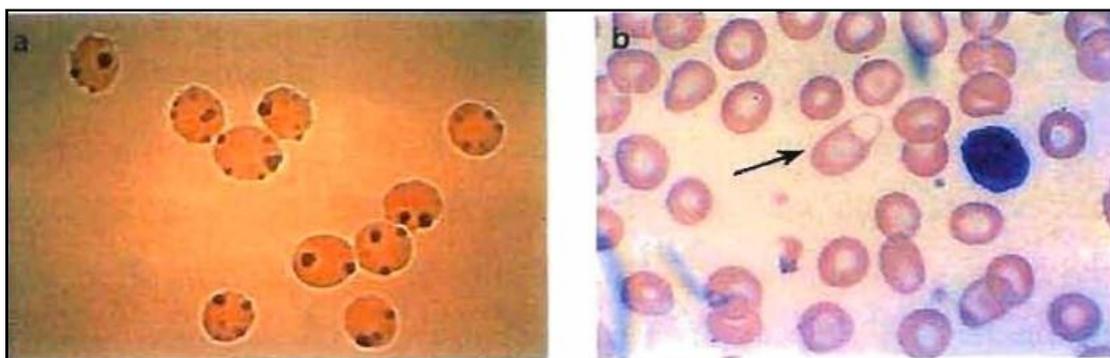


Figure 4: Globules rouges avec corps de Heinz (Sawadogo, 2004).

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

Il décèle la ou les mutations génétiques sur l'ADN et permet ainsi de déterminer le variant en cause. C'est un test couteux, pratiqué seulement par certains laboratoires spécialisés. Son intérêt est de diagnostiquer le déficit en G6PD chez une femme hétérozygote dont le dosage spectrophotométrique de l'activité enzymatique de G6PD est négatif (Bertho, 2008).

Chapitre II :
Base Génétique de la
Déficiencia en G6PD

2.1. Gène de la G6PD

Le gène codant pour l'enzyme G6PD est situé près de la région télomérique du bras distal du chromosome X qui est bien connu comme un point chaud (bande Xq28) (Gomez-Manzo *et al.*, 2016).

La séquence complète du gène G6PD a une taille de 18,5 Kb et se compose de 13 exons et 12 introns codant pour une protéine de 515 acides aminés. De manière inhabituelle, les 600 premiers pb de l'extrémité 5' du gène G6PD, qui correspondent à l'exon 1 et à une partie de l'exon 2, ne sont pas traduits et par conséquent le codon de départ ATG est situé dans la base 115 des 127 pb de l'exon 2. Cette séquence 5' non traduite contient deux codons ATG hors du cadre de lecture et présente deux sous-régions avec un niveau élevé (80%) de guanine et de cytosine qui est une caractéristique commune aux gènes à expression constitutive (Fig.5) (Gomez-Manzo *et al.*, 2016).

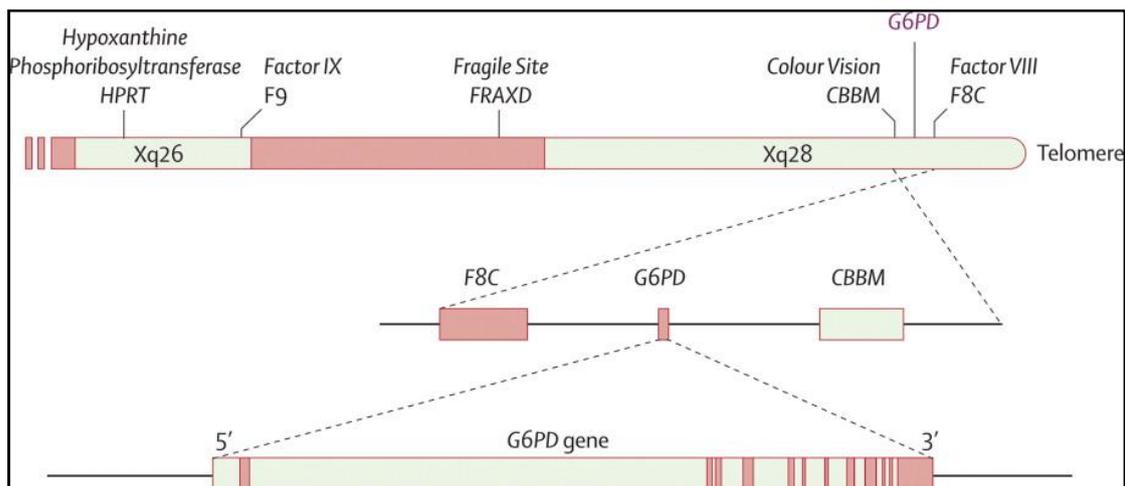


Figure 5 : Localisation du gène G6PD sur le chromosome X (Cappellini et Fiorelli, 2008).

2.2. Mécanisme de transmission

Le déficit en enzyme G6PD est un trouble enzymatique lié à l'X, (Lo *et al.*, 2019). Étant donné que le gène G6PD est situé sur le chromosome X (Karafin *et al.*, 2019), il est porté par les femmes mais affecte principalement les hommes (La Vieille *et al.*, 2019).

La maladie est transmise sur le mode récessif (Bancarel *et al.*, 2009). les mâles héritent une seule copie et sont soit déficients hémizygotes en G6PD (G6PDd) ou G6PD

normaux (G6PDn), tandis que les femelles portent deux copies et peuvent être déficientes homozygotes ou normales, ou hétérozygotes pour un G6PD mutant allèle (Pfeffer *et al.*, 2020). 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 des chromosomes hétérozygotes peut avoir des cellules déficientes en G6PD, telles que celles observées chez un sujet masculin. 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 (Djeraba, 2013). La maladie touche donc essentiellement le sexe masculin (90%) et sa transmission se fait par le sexe féminin en général « porteur sain » (Fig.6) (Bancarel *et al.*, 2009).

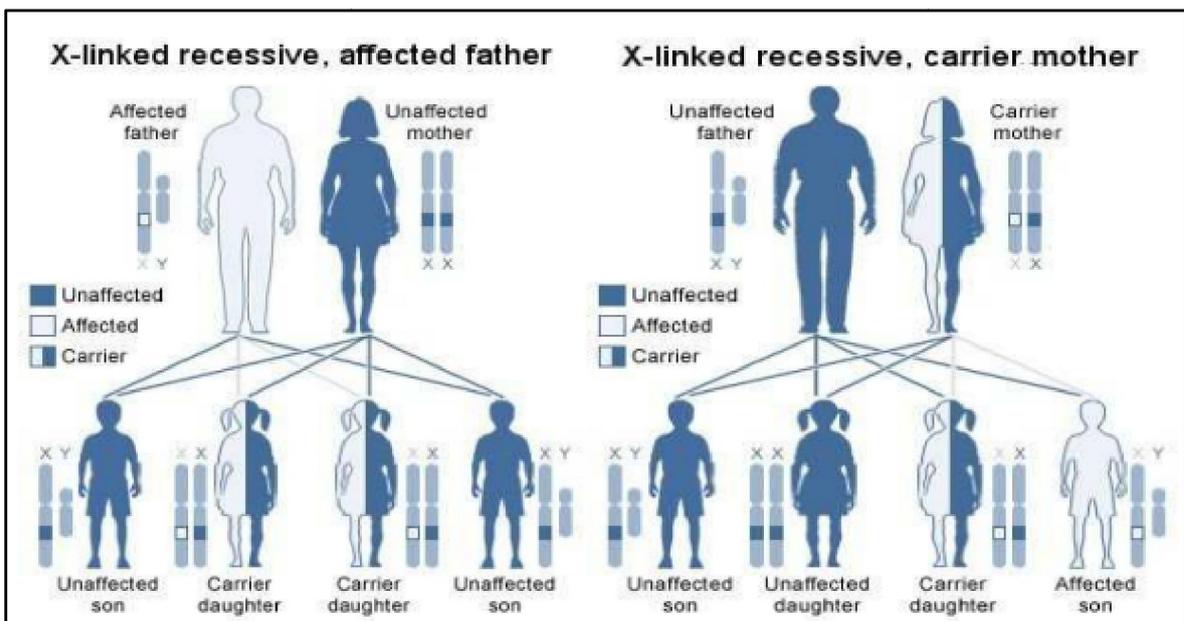


Figure 6 : Modèles de transmission du déficit en G6PD (Djeraba, 2013).

2.3. Les mutations de G6PD

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 qui s'agit, par conséquent, probablement de nouvelles mutations ayant surgi indépendamment (Djeraba, 2013).

2.3.1. Mutation sévère de classe I selon l'OMS

La majorité des mutations responsables d'une anémie hémolytique non sphérocytaire chronique (déficit sévère de classe I) est concentré au niveau de l'interface entre les 2 sous unités du dimère ou au niveau de la molécule de NADP⁺ structurale. Les mutations touchant l'interface du dimère siègent majoritairement au niveau des exons 10 et 11 et altèrent les liaisons faibles provoquant une diminution de la stabilité thermique de l'enzyme (Decoeur, 2018).

2.3.2. Mutation responsables de déficits de classe II et III selon l'OMS

Il est plus difficile d'établir un lien entre les variantes polymorphes de classe II et III, les mutations étant réparties dans toute la structure de l'enzyme, les modifications structurales pouvant être subtiles et l'activité enzymatique quasi-normale. Le seul point commun est que l'activité enzymatique diminue plus rapidement que celle d'une enzyme normale sur une période de quelques jours ou semaine dans la vie d'un globule rouge (Decoeur, 2018).

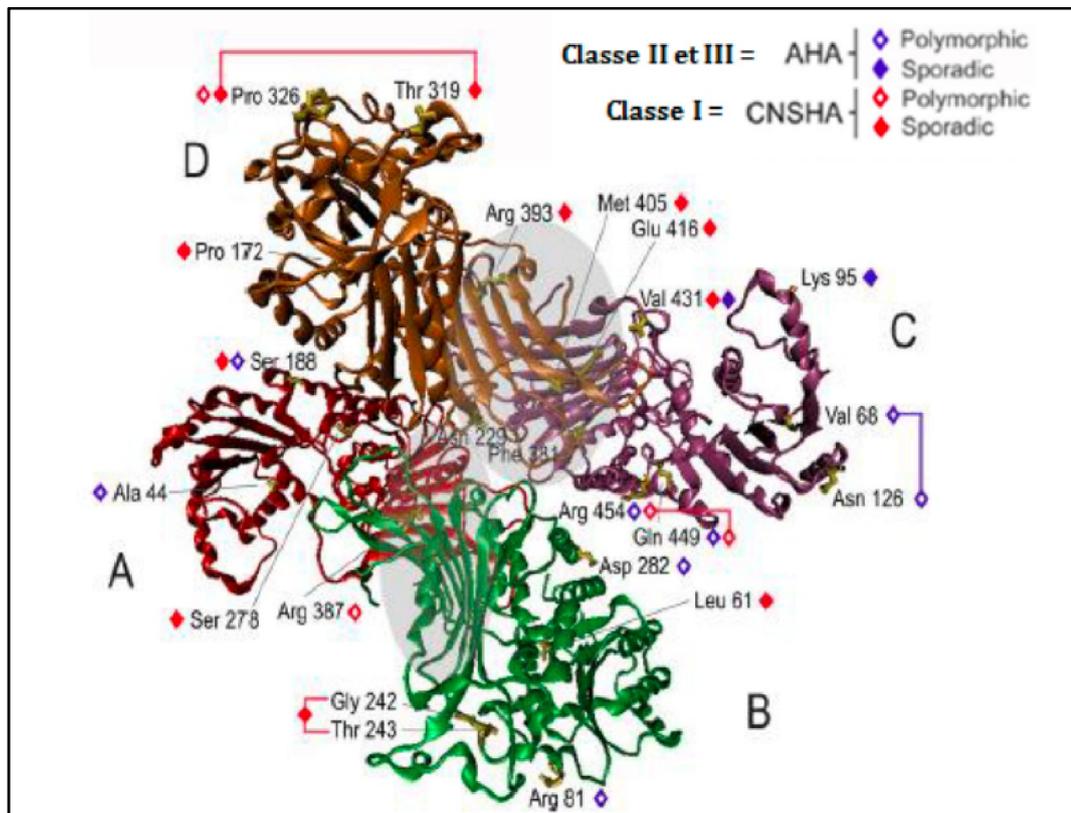


Figure 7 : Association génotype-phénotype dans la structure télomérique de la G6PD (Decoeur, 2018)

Chaque sous-unité identique est identifiée de A à D, avec localisation des mutations conduisant à un phénotype clinique. Les losanges bleus et rouges indiquent les localisations des mutations responsables respectivement d'anémie hémolytique aigue (AHA), correspondant aux classes II et III de l'OMS et d'anémie hémolytique chronique non sphérocytaire (CNSHA), correspondant à la classe I de l'OMS. Les losanges remplis et non remplis indiquent respectivement les mutations polymorphiques sporadiques (Decoeur, 2018) (Fig. 7).

2.4. Différentes variantes de la G6PD

Les variantes biochimiques de l'enzyme G6PD sont classées en 5 classes sur la base de l'activité enzymatique dans les globules rouges et des manifestations cliniques (Tableau I) (La Vieille *et al.*, 2019).

Tableau I : Classification des variantes de la glucose-6-phosphate déshydrogénase selon leur activité (Djeraba, 2013).

Classe	Critères	Activité enzymatique	Exemples de variantes
Classe I	Anémie hémolytique chronique	activité enzymatique inférieure à 10% de la normale	Rare
Classe II	Anémie hémolytique intermittente	Activité enzymatique inférieure à 10% de la normale	Type méditerranéen, Mahidol, caton
Classe III	Anémie hémolytique suite à un stress oxydatif.	Activité enzymatique comprise entre 10 et 60% de la normale	G6PD A ⁻
Classe IV	Pas de déficit.	Activité enzymatique comprise entre 60 et 150% de la normale	G6PD B ⁻ ou G6PD A
Classe V	Pas de déficit	Activité accrue supérieure à 150% de la normale.	Rare

La G6PD d'activité normale la plus répandue est celle de type B, avec une activité légèrement plus basse et une mobilité électrophorétique plus rapide, conséquence de la substitution d'un acide aminé. Le type A retrouvé chez 30% des sujets africains, l'activité G6PD baisse d'environ 50% de la vie des globules rouges (120 jours). Cette baisse d'activité semble plus modérée chez les sujets A⁻ et plus accentuée chez les variantes méditerranéennes (Megarbane, 2008).

Les deux variantes les plus répandus dans le monde sont les suivants :

a) Le type A⁻ : il est retrouvé en Afrique noire et chez 11 pour 100 des noirs américains. La G6PD est synthétisée en quantité normale, mais sous forme instable in vivo. Sa mobilité électrophorétique est identique au type A, mais son activité est réduite à environ 5-15% de la normale (classe III), surtout dans les globules rouges les plus âgés (Megarbane, 2008). On en connaît trois types, que l'on distingue par l'anomalie qui s'ajoute à la substitution Asn→Asp présente en position 126, il s'agit des substitutions 68 Val→Met, 277 Arg→Leu et 323 Leu→Pro (Megarbane, 2008).

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 forme sévère est classée dans le type II (tableau I). Ce type est retrouvé, comme son nom l'indique, dans les populations du pourtour méditerranéen, mais aussi au Proche et Moyen-Orient. La substitution a lieu en Ser→Phe (Yamoul, 2016 ; Megarbane, 2008).

D'autres types sont aussi souvent rencontrés. Les variantes canton (forme sévère) et Mahidol (forme modérée) sont répandus dans le Sud-Est asiatique. Le variant dit 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 Hektoen a été décrit avec une activité plus élevée que la normale et une mobilité électrophorétique plus grande (Megarbane, 2008).

2.5. Physiopathologie

Le G6PD permet la réduction du (NADP⁺) en (NADPH) réduit par récupération d'atomes d'hydrogène du G6PD qui devient du glutathion réduit (G-SH) (Bancarel *et al.*, 2010). Ce glutathion réduit est utilisé par la cellule pour faire face à un stress oxydatif. Lors d'un tel stress oxydatif, il y a production en abondance de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) toxique pour la cellule. Le glutathion réduit permet de détoxifier ce H₂O₂ en le

réduisant en 2 molécules d' H_2O , tandis que lui-même s'oxyde en perdant son hydrogène pour redevenir le glutathion oxydé (Fig.8).

Dès lors, pour pouvoir transformer d'autres molécules de H_2O_2 en H_2O , le glutathion oxydé doit être réduit à nouveau. C'est ce qui se produit au contact du NADPH qui redeviendra NADP (Yamoul, 2016).

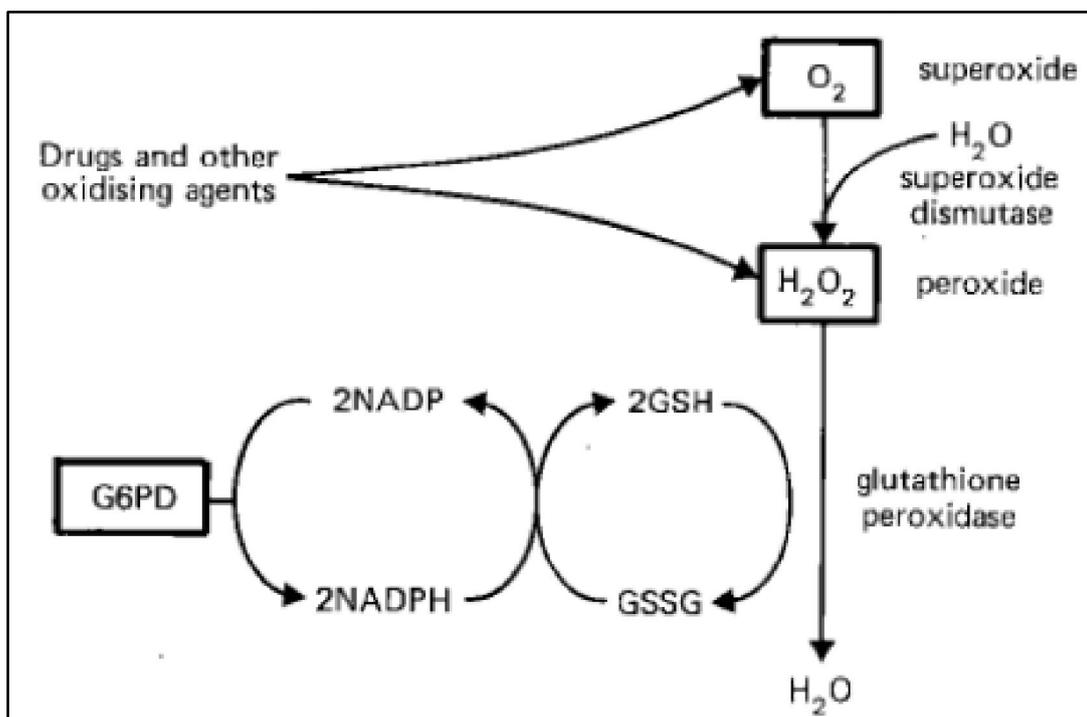


Figure 8 : G6PD protège la cellule contre le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) généré par le stress oxydatif (Yamoul, 2016).

Selon la profondeur de l'anomalie génétique, la G6PD érythrocytaire peut avoir une durée de vie limitée, parfois très inférieure à la durée de la vie normale de l'hématie qui est de 120 jours. Le sujet déficitaire dispose donc d'un stock d'érythrocytes incapable 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, ces érythrocytes dont le stock de G6PD est épuisé ne pourront pas réduire le NADP^+ en NADPH (Bancarel *et al.*, 2010). En cas de fort stress oxydatif, tous ces globules rouges qui n'ont plus de G6PD érythrocytaire ne pourront pas réduire l' H_2O_2 . Celui-ci s'accumulera dans la cellule, ce qui va altérer sa membrane. De ce fait, l'hémoglobine va s'oxyder et précipiter en amas, formant des corps de Heinz (Bertho, 1981) (Fig.8).

2.6. Manifestations clinique du déficit en G6PD

Une hémolyse d'intensité variable peut être déclenchée par l'exposition à un oxydant. L'intensité des manifestations cliniques (ictère néonatal, anémie hémolytique aigue, anémie hémolytique chronique) dépend du variant enzymatique et des facteurs déclenchant (Mura *et al.*, 2009).

2.6.1. Ictère néonatal

Qui culmine 2 à 3 jours après la naissance (Howes *et al.*, 2003). Un ictère néonatal précoce ou tardif, défini comme des niveaux de bilirubine anormalement élevés pour l'âge et le poids du nouveau-né, peut survenir et, s'il n'est pas traité, peut entraîner une encéphalopathie ou un kernictère de bilirubine chronique qui peut laisser l'enfant avec un retard mental. Les nouveau-nés présentant une combinaison de déficit en G6PD et de syndrome de Gilbert possèdent un risque élevé de jaunisse néonatale (Mason *et al.*, 2007). Lorsque le dépistage de la déficience en G6PD n'est pas effectué systématiquement, l'évaluation des nouveau-nés doit être effectuée chez ceux qui développent une hyperbilirubinémie dans les 24 premières heures de la vie, ou chez ceux avec une histoire de jaunisse néonatale chez les frères et sœurs (Cappellini et Fiorelli, 2008). Ainsi, pour prévenir l'hyperbilirubinémie et l'ictère nucléaire chez les nouveau-nés, conséquence la plus dévastatrice de la carence en G6PD, le dépistage des nouveau-nés issus de populations à forte prévalence de carence en G6PD a été proposé (Mason *et al.*, 2007).

2.6.2. Anémie hémolytique aigue (AHA)

La seule manifestation du déficit en G6PD chez l'adulte est l'hémolyse aiguë d'intensité variable, déclenchée par une infection (virale ou bactérienne) ou par la prise de certains médicaments oxydants ou l'ingestion de fèves (favisme) (Megarbane, 2008).

A) Hémolyse induite par une infection

Les virus de l'hépatite A et B, le cytomégalovirus, la pneumonie et la fièvre typhoïde sont tous des causes notables. La concentration totale de bilirubine peut être augmentée par l'hépatite ainsi que par l'hémolyse, qui est une source potentielle d'erreur de diagnostic lorsque l'hémolyse est précipitée par l'hépatite (Cappellini et Fiorelli, 2008). L'hémolyse est généralement aiguë et intra-vasculaire; l'insuffisance rénale est une complication bien reconnue chez l'adulte mais rare chez l'enfant (Mehta *et al.*, 2000). Certains patients

hémolytiques ont besoin d'hémodialyse. En cas d'hémolyse sévère, des transfusions rapides peuvent améliorer considérablement et rapidement l'évolution clinique (Cappellini et Fiorelli, 2008).

B) Favisme

Le favisme se présente comme une anémie hémolytique aiguë, généralement environ 24 h après la consommation des fèves et ses dérivés (Cappellini et Fiorelli, 2008). La pâleur, la jaunisse et l'hémoglobinurie sont les caractéristiques (Mehta *et al.*, 2000). L'hémoglobinurie est plus grave que celle causée par les crises hémolytiques déclenchées par des médicaments ou des infections, (Cappellini et Fiorelli, 2008). L'insuffisance rénale aiguë peut survenir chez l'adulte mais elle est rare chez l'enfant (Mehta *et al.*, 2000).

Les dommages oxydatifs qui se produisent chez les patients atteints de favisme provoquent une série de changements dans les érythrocytes, conduisant à l'élimination rapide de ces cellules de la circulation.

Un patient subissant une grave crise hémolytique peut nécessiter une transfusion sanguine (Cappellini et Fiorelli, 2008).

C) Anémie hémolytique d'origine médicamenteuse

L'hémolyse clinique et l'ictère commencent généralement dans les 2-3 jours suivant le début du traitement (Muhta *et al.*, 2000).

L'urine foncée due à l'hémoglobinurie est un signe caractéristique,

L'anémie s'aggrave jusqu'aux jours 7 à 8,

Après l'arrêt du médicament, les concentrations d'hémoglobine commencent à se rétablir après 8 à 10 jours (Cappellini et Fiorelli, 2008).

2.6.3. Anémie hémolytique chronique non sphérocytaire (CNSHA)

Ces variantes ont été regroupées en classe 1 dans la classification proposée par l'OMS (Cappellini et Fiorelli, 2008). L'anémie est généralement normochromique mais quelque peu macrocytaire, en grande partie à cause de la réticulocytose (Luzzatto, 2006). Les calculs biliaires peuvent être une caractéristique importante, et une splénomégalie est généralement présente (Muhta *et al.*, 2000). La morphologie des globules rouges n'est pas caractéristique (d'où l'appellation non sphérocytaire) (Luzzatto, 2006).

La moelle osseuse est normoblastique, à moins qu'il n'y ait une carence en folate superposée (Luzzatto, 2006). Les concentrations de bilirubine et de lactose déshydrogénase sont augmentées et l'hémolyse est principalement extravasculaire (Cappellini et Fiorelli, 2008). La gravité de l'hémolyse montre une grande variabilité (Muhta *et al.*, 2000). La CNSHA est donc une affection à vie, l'hémolyse se poursuivant même à l'état d'équilibre (Howes *et al.*, 2013).

Chapitre III :

Prévention et traitement

3.1. Prévention et traitement du déficit en G6PD

3.1.1. Prévention

L'aspect le plus important de la gestion des fèves et des médicaments est d'éviter les causes précipitantes de l'hémolyse (Mehta *et al.*, 2000). La prévention de l'hémolyse d'origine médicamenteuse est possible dans la plupart des cas en choisissant des médicaments alternatifs (Luzzatto, 2006).

Le dépistage néonatal et l'éducation sanitaire peuvent réduire considérablement l'incidence des complications cliniques (Mehta *et al.*, 2000).

Chez la femme allaitante mère d'un enfant porteur ou suspecté de déficit en G6PD, la prise de tout traitement ou aliment susceptible d'exposer à un risque d'hémolyse doit être évitée. Et chez la femme enceinte hétérozygote ou ayant eu un enfant diagnostiqué déficitaire en G6PD, les interdits et précautions de ce référentiel s'appliquent par mesure de précaution puisque le fœtus peut être déficitaire en G6PD (ANSM, 2014).

3.1.2. Traitement symptomatique

Dans de rares cas (généralement des enfants), une hémolyse aiguë entraînant une anémie sévère peut nécessiter des transfusions de globules rouges selon le degré de sévérité (Cappellini et Fiorelli, 2008). Cependant, dans les formes les plus sévères, il peut être nécessaire d'avoir recours à l'exsanguino transfusion en complément des soins intensifs (ANSM, 2014).

En cas d'hémolyse chronique, aucun traitement n'est utile, y compris la splénectomie (ablation chirurgicale de la rate) (ANSM, 2014).

L'ictère néonatal résultant d'une carence en G6PD nécessite une surveillance attentive et traitement précoce par photothérapie (traitement par exposition à des rayons lumineux) lorsque la concentration de bilirubine dépasse 150 mmol/l, et une transfusion d'échange lorsqu'elle dépasse 300 mmol/l, ou comme alternative, il peut utiliser un inhibiteur de la production de bilirubine, la Sn-mésoporphyrine (Mehta *et al.*, 2000).

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 (ANSM, 2014).

3.1.3. Traitement adjuvant

- Le bleu de méthylène et la rasburicase sont administrés dans des situations d'urgence (Hofmann et *al.*, 2016).
- L'acide folique 5 mg par jour est nécessaire à long terme pour les patients atteints d'hémolyse et doit être administré pendant 2 - 3 semaines après un événement hémolytique aigu (Mehta et *al.*, 2000).
- Les antioxydants tels que la vitamine E et le sélénium semblent avoir un certain effet chez les patients souffrant d'hémolyse chronique (Cappellini et Fiorelli, 2008).
- La vaccination contre l'hépatite A a été proposée comme un moyen pour réduire la morbidité associée à l'hémolyse précipitée par une infection (Mehta et *al.*, 2000).
- La supplémentation médicamenteuse 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 (ANSM, 2014).

Chapitre IV :

Répartition de la forme méditerranéenne de déficit en G6PD dans les pays arabes et méditerranéens

4.1. Répartition de la forme méditerranéenne de déficit en G6PD dans les pays arabes et méditerranéens

La mutation G6PD méditerranéen est une mutation ponctuelle, transition C-T en position 563 de la séquence, qui conduit au remplacement de l'acide aminé sérine par phénylalanine en position 188 (c. 563C> T, p.Ser188Phe). G6PD Med est appliqué à un groupe de variantes très similaires mais probablement hétérogènes trouvées dans la région méditerranéenne, elle est connue sous le nom de variant de classe II, dont l'efficacité de l'enzyme chute à plus de la moitié et est associée à un spectre de manifestations de carence, notamment: l'anémie hémolytique acquise aiguë, le favisme et l'hyperbilirubinémie néonatale (Osman *et al.*, 2014 ; Aboualchamat, 2019).

En Tunisie, une étude a été réalisée sur vingt-six mois (entre octobre 2009 et décembre 2011) par Laouini et al sur un total de 161 sujets tunisiens des deux sexes (99 masculins, 62 féminins) d'âge allant de 2 à 40 ans à l'hôpital pour le dépistage du déficit en G6PD suite à une anémie aiguë déclenchée par l'ingestion de fèves. Le diagnostic moléculaire a permis d'identifier la mutation méditerranéenne chez 14,28% des échantillons analysés (Laouini *et al.*, 2013). Ces résultats sont similaires à ceux réalisés en 2016 par Haloui et al. où la mutations B-méditerranéenne présente dans le spectre mutationnel avec une ratio de 18% (Haloui *et al.*, 2016).

En Egypte, un total de 114 patients déficitaire en G6PD ont été inclus dans l'étude d'Osman et al en 2014, Leurs âges variait entre 2 à 9 ans, des hôpitaux pédiatriques, des universités Zagazig et Mansoura, ont été référés suite à une anémie aiguë déclenchée par l'ingestion de fèves. L'activité du G6PD a été déterminée qualitativement à partir de l'hémolyse de globules rouges pendant l'attaque. La mutation méditerranéenne G6PD chez les patients a été identifiée par ARMS-PCR, où la mutation méditerranéenne a été détectée chez 108 patients soit 94,7% (Osman *et al.*, 2014).

En Syrie, une étude a été menée depuis mars 2015 jusqu'à juin 2016 par Aboualchamat, pour but de dépister la mutation méditerranéenne chez les patients atteints d'anémie hémolytique. Un total de 265 enfants (163 masculins et 102 féminins), leurs âges variait entre 8 mois et 12 ans, apparait des signes hémolytiques au service des urgences de l'hôpital universitaire pour enfants de Damas. L'ADN génomique a été extrait de 197 patients pour le génotypage et la mutation méditerranéenne a été déterminée par la méthode PCR-RFLP. Et 30% des cas ayant des antécédents familiaux positifs où au

moins un membre a un déficit enzymatique G6PD (Aboualchamat, 2019). Aboualchamat a montré qu'au total de 83% (164 cas) des patients sont porteurs de la mutation Med (Aboualchamat, 2019).

En Palestine, une étude a été menée par Sirdah entre mars 2009 et août 2015, sur 79 enfants palestiniens (71 masculins et 8 féminins) âgé de 2 à 8 ans, ont été admis à l'hôpital pédiatrique d'Al Nasser à Gaza pour une anémie hémolytique aiguë (AHA) en raison d'un déficit en G6PD. Dans la population générale de Gaza, chez les enfants atteints de favisme, le G6PD Med est la principale forme (65%), par conséquent, lors de l'ingestion de fèves, tout enfant avec G6PD Med, est plus susceptible de développer une AHA sévère (Sirdah, 2016).

En Grèce, un total de quelque 1189 nouveau-nés (653 masculins et 551 féminins) âgés de 3 à 5 jours a été inclus dans l'étude de Molou et al en 2014, ils ont été testés pour l'activité G6PD dans les taches de sang séchées des cartes Guthrie à l'aide d'un kit commercial. L'extraction d'ADN des cartes Guthrie et l'identification des mutations parmi les échantillons défectueux ont été effectuées. Au total, 92 (7,74%) des 1189 nouveau-nés testés étaient totalement ou partiellement déficients en G6PD, 53/638 étaient de sexe masculin et 39/551 de sexe féminin. Chez 50% (46%) des nourrissons déficients ont la mutation méditerranéenne (C563T) (Molou et al., 2014).

En Espagne, dans une étude réalisée en 1982 par Corrons et Pujades, le glucose-6-phosphate déshydrogénase de 36 hommes espagnols non apparentés a été partiellement purifiée du sang, et les variantes ont été caractérisées biochimiquement et électrophorétiquement selon les méthodes recommandées par l'Organisation mondiale de la santé. Les sujets venaient de plusieurs régions géographiques en Espagne et tous souffraient d'anémie hémolytique, soit aiguë (34 cas), soit chronique non phérocytaire (2 cas). Presque tous les variants étudiés présentaient une activité érythrocytaire résiduelle G6PD allant de 0 à 10% de la normale, et cinq mutants différents étaient responsables du phénotype déficient. Les résultats sont relatifs au G6PD méditerranéen 30,5% (11 cas). L'étude constitue la première tentative de caractérisation des variants de G6PD déficients trouvés en Espagne et fournit de nouvelles données sur la relation entre les caractéristiques moléculaires des variants déficients et leurs manifestations cliniques (Corrons et Pujades., 1982).

En Turquie, une étude a été conçue en 2002 par Osdes et al pour étudier la prévalence de la carence enzymatique et la distribution de la mutation méditerranéenne de G6PD dans cette région. Un total de 1950 sujets (918 femmes, 1032 hommes), âgés de 14 à 17 ans ont été dépistés par le test de spot fluorescent, et le déficit en G6PD a été confirmé par un dosage spectrophotométrique quantitatif. Les sujets déficients en G6PD ont ensuite été analysés par PCR-RFLP. Au total, 24 des sujets étaient déficients en cette enzyme, une fréquence de 1,23%. Et sur 24 sujets déficients, 79% (19) des patients avaient la mutation méditerranéenne (Osdes et *al.*, 2002).

En Jordanie, une étude a été menée par Al-Sweedan et al en 2012 dans le but d'étudier les mutations moléculaires les plus courantes du gène G6PD chez les Jordaniens et d'examiner la corrélation entre le génotype et le phénotype de cette carence enzymatique. 75 échantillons de sang ont été prélevés sur des patients fréquentant l'hôpital universitaire King Abdullah et l'hôpital universitaire Princesse Rahma. Le gène G6PD a été scanné pour différentes mutations en utilisant la technique de séquençage d'ADN. Les résultats ont montré que 63 patients ayant un déficit en G6PD (16 femmes; 47 hommes) et 11 variations. Parmi ceux-ci, le G6PD méditerranéen était le plus fréquent chez les patients, avec une fréquence de 76,2% dont 48 patients (36 hommes hémizygotés, 9 femmes hétérozygotés et 3 femmes homozygotés) (Al-Sweedan et *al.*, 2012).

En Arabie Saoudite, Une étude moléculaire sur des sujets déficients en G6PD à Djeddah par Al-jaouni et al en 2011. Un total de 1584 Saoudiens non apparentés (984 nouveau-nés et 600 adultes) a été dépisté. La prévalence du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase a été de 6,9% soit 110 cas. La mutation méditerranéenne de G6PD a été observée chez 98 cas (89,1%) (Al-jaouni et *al.*, 2011).

En Koweït, une étude a été menée par Alfadhli et al en 2005, l'objectif de cette étude était d'étudier le spectre de mutation du gène G6PD chez les arabes koweïtiens. L'ADN a été extrait de 82 sujets koweïtiens déficients en G6PD (75 hommes et 7 femmes) et criblé pour les mutations géniques en utilisant la technique PCR-RFLP. Les résultats ont montré que les génotypes G6PD Méditerranéen, étaient caractérisés comme les variantes les plus courants parmi la population déficiente en G6PD, avec une fréquence de 74,2% dont 61 patients. Les résultats suggèrent que le flux de gènes du sous-continent indien, de l'Afrique subsaharienne et d'autres parties de la Méditerranée peut

avoir contribué aux mutations de G6PD observées chez la population koweïtienne (Alfadhli et *al.*, 2005).

En Irak, l'étude de Kashmoola et al en 2015, ont porté sur la prévalence et la caractérisation moléculaire du déficit en G6PD dans plusieurs régions du pays, dans le nord-ouest de l'Irak, concernant la base moléculaire de cette enzymopathie héréditaire. Pour déterminer la base moléculaire de variantes déficientes en G6PD dans la province de Ninive, un total de 61 individus de sexe masculin déficients en G6PD de la province de Ninive a été inclus dans cette étude. L'ADN de tous les individus inscrits a été extrait et analysé pour quatre variantes moléculaires en utilisant la méthode PCR-RFLP. Il a été constaté que 46 patients (75,41%) étaient du G6PD-méditerranéen. Cette étude a montré que le G6PD-Méditerranée constitue l'essentiel des variantes déficientes en G6PD dans cette province (Kashmoola et *al.*, 2015).

En Abu Dhabi, pour étudier la fréquence des variantes de G6PD et leurs déficiences enzymatiques associées parmi différents groupes d'âge d'individus à Abu Dhabi, aux Émirats arabes unis par le chercheur Amro et al. Un total de 15995 patients (6302 ressortissants des Émirats arabes unis et 9693 ressortissants non-émiriens) qui se sont présentés à l'hôpital Mafraq à Abu Dhabi entre janvier 2006 et janvier 2009, ont été dépistés pour un déficit en G6PD à l'aide d'un test spot fluorescent. L'analyse moléculaire, y compris la PCR-RFLP, la chromatographie liquide dénaturant à haute performance (DHPLC) et le séquençage de l'ADN ont été utilisées pour identifier les mutations courantes chez les individus présentant un déficit en G6PD. La prévalence du déficit en G6PD était de 224 patients. La mutation méditerranéenne, était prédominante avec un taux de 77,2% (173 Cas) (Amro et *al.*, 2014).

En Mauritanie, le chercheur Djigo et al en 2019 a mené une étude sur le déficit en G6PD pour enquêter sur des donneurs de sang de divers groupes ethniques vivant à Nouakchott, une zone d'endémie à Plasmodium vivax en Mauritanie. Des échantillons de sang veineux provenant de 443 donneurs de sang sains recrutés au Centre national de transfusion de Nouakchott ont été testés pour l'activité G6PD à l'aide du test de diagnostic rapide de déficit CareStart G6PD. Les variantes alléliques G6PD ont été étudiées à l'aide du kit de génotypage DiaPlexC G6PD qui détecte la forme africaine (A⁻) et la forme Méditerranéenne (B⁻). Dans l'ensemble, 50 des 443 individus (49 hommes et 1 femme) présentaient un déficit phénotypique. Les variantes alléliques de G6PD les plus

fréquemment observées parmi 44 hommes testés (la PCR a échoué dans 5 des 50 échantillons, probablement en raison de mauvaises conditions de stockage entraînant une dégradation de l'ADN), 29,5% (13 cas) ont la variante méditerranéenne (Djigo et *al.*, 2019).

En Algérie, Dans une étude réalisée en 1994 par Nafa et al en vue d'identifier la mobilité électrophorétique et le niveau d'activité enzymatique de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) chez 100 hommes algériens non apparentés présentant un déficit en G6PD. L'ADN de ces sujets a été analysé pour la présence de certaines mutations G6PD connues par la digestion par une enzyme de restriction appropriée de fragments amplifiés par la réaction en chaîne par polymérase. De cette façon, les variantes les plus courantes ont été identifiées, Parmi elles se trouve le G6PD méditerranéen à un taux de 23%. Ainsi, le déficit en G6PD en Algérie est hétérogène, ce qui suggère qu'il y a eu un flux de gènes important, à la fois en provenance d'Afrique subsaharienne et d'autres parties de la Méditerranée (Nafa et *al.*, 1994).

Les différentes études ont confirmées que la mutation méditerranéenne de déficit en G6PD est la plus fréquente dans la plupart des pays arabes où il est enregistré dans le Jordanie 76,2%, 77,2% en Abu Dhabi, 75,41% en Irak, 74,2% au Koweït mais beaucoup plus fréquente a été enregistré en Arabie Saoudite avec une fréquence de 89,1% par contre la fréquence le plus moins été enregistré en Mauritanie de 29,5% et en Algérie 23%. Alors que dans les pays méditerranéennes, il été observée des proportions variables: une fréquence de 18% en Tunisie, 30,5% en Espagne, 50% en Grèce, 65% en Palestine, 79% en Turquie, 83% en Syrie et 94,7% en Egypte.

Ces écarts entre les études pourraient être dus à l'hétérogénéité génétique liée aux différences ethniques et géographiques entre les sociétés ainsi qu'aux critères de sélection des patients, à la taille de l'échantillon étudié, au sexe, à l'âge, et aux méthodes utilisées dans la détection des mutations.

Conclusion

Conclusion

Le G6PD est un enzyme ubiquitaire présent dans toutes les cellules, indispensable à la survie des globules rouges (Wajcman et Galacterose, 2004). Le déficit en G6PD (ou favisme) est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X, en cas d'un stress oxydatif, il peut provoquer une anémie hémolytique résultant d'une hémolyse aiguë (ANSM, 2014). Indiquant une prévalence mondiale de 4,9% avec des nombreuses variantes moléculaire et les plus répandus sont la variante de type A⁻ qu'il est retrouvé en Afrique noire et la variante méditerranéenne qui se trouve principalement, comme son nom l'indique, dans les populations du pourtour méditerranéen (Mégarbane, 2008). Ce déficit peut être diagnostiqué devant le déclenchement d'une crise d'hémolyse aiguë dans les 24 à 48h après l'ingestion de fèves, et confirmé biologiquement par le dosage de l'activité enzymatique de la G6PD (Yamoul, 2016). Ce travail a été fait pour étudier la prévalence du déficit enzymatique et la distribution de la mutation méditerranéenne de G6PD dans les pays arabes et les pays de la méditerranée. Au cours de ce travail, Les études montrent que la mutation méditerranéenne de déficit en G6PD est la plus fréquente dans la plupart des pays arabes (89.1% à l'Arabie Saoudite et 76.2% à Jordanie) et les pays de la méditerranée (94.7% en Égypte et 83% en Syrie). Ces écarts entre les études pourraient être dus à l'hétérogénéité génétique liée aux différences ethniques et géographiques entre les sociétés ainsi qu'aux critères de sélection des patients, à la taille de l'échantillon étudié, à l'âge et aux méthodes utilisées dans la détection des mutations.

Il est impératif d'insister sur l'intérêt de la prévention qui reste le meilleur traitement du favisme.

Références bibliographiques

A

Aboualchamat, G. (2019). Déficit en G6PD en Syrie: identification de la mutation méditerranéenne chez les patients atteints d'anémie hémolytique. *Revue irakienne de biotechnologie*, 18 (2). 193-200.

Alfadhli, S., Kaaba, S., Elshafey, A., Salim, M., alawadi, A., et Bastaki, L. (2005). Caractérisation moléculaire du défaut du gène de la glucose-6-phosphate déshydrogénase dans la population koweïtienne. *Archives de pathologie et médecine de laboratoire*, 129 (9), 1144-1147.

Al-Jaouni, S. K., Jarulla, J., Azhar, E., & Moradkhani, K. (2011). Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. *BMC research notes*, 4(1), 436.

Al-Sweedan, S. A et Awwad, N. (2012). Caractérisation moléculaire du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase chez les Jordaniens. *Acta haematologica*, 128 (4), 195-202.

Amro, S. A. B., Zaabi, E. A., Hussain, S., Aly, A. M., Baqir, H. S., Zaki, A. H., ... & Yusoff, N. M. (2014). Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Abu Dhabi District, United Arab Emirates. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(5), 731-737.

ANSM: Médicaments et déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD). [PDF] (2014), disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8aba8aa396e227622ac392da51328e4a.pdf, page consultée le 20/09/20.

B

Bancarel, J., Causse-le-dorze, P., & Traccard, C. (2010). Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase: intérêt du dépistage systématique dans les forces armées. *Médecine et armées*, 38(1), 125-130.

Bertho, M, X. (2008). Déficit en g6pd: le rôle du médecin généraliste dans le dépistage de la maladie et la prévention des crises. Thèse: médecine. Université de la méditerranée, Marseille , 159p.

Bertho, M. X. (1981). Déficit en g6pd : le rôle du médecin généraliste dans le dépistage de la maladie et la prévention des crises. Thèse: médecine. Université de la méditerranée, Marseille, 155p.

C

Cappellini, M. D et Fiorelli, GEMINO. (2008). Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. *La lancette*, 371 (9606), 64-74.

Corrons, J. V et Pujades, A. (1982). Hétérogénéité du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) de « type méditerranéen » en Espagne et description de deux nouvelles variantes associées au favorisme. *Génétique humaine*, 60 (3), 216-221.

D

Decoeur, I. (2018). Mise en place d'une nouvelle méthode de dosage de l'activité enzymatique érythrocytaire de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (g6pd). Thèse: pharmacie. Université de Toulouse iii, 127p.

Dembele, M. S. I. (2008). Fréquence du déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase a la naissance dans 3 communes du district de Bamako. Thèse de doctorat: médecine. Université de Bamako, 86p.

Djeraba, A. (2013). Evaluation et stratégies de minimisation du risque médicamenteux dans une enzymopathie érythrocytaire : le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (g6pd). Thèse: pharmacie. Université de paris-sud, 160p.

Djigo, O. K. M., Bollahi, M. A., Hasni Ebou, M., Ould Ahmedou Salem, M. S., Tahar, R., Bogreau, H., Basco, H et Ould Mohamed Salem Boukhary, A. (2019). Évaluation de l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase à l'aide du test de diagnostic rapide CareStart G6PD et des variantes génétiques associées dans un contexte d'endémie palustre à *Plasmodium vivax* en Mauritanie. *PloS one*, 14 (9), 11p.

F

Francis, R. O., D'Alessandro, A., Eisenberger, A., Soffing, M., Yeh, R., Coronel, E., ... E, T, Gehrke, S. (2020). Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase du donneur diminue la qualité du sang pour la transfusion. *Le Journal of Clinical Investigation*, 130 (5), 2270-2285.

G

Gómez-manzo, S., Marcial-quino, J., Vanoye-carlo, A., Serrano-posada, H., Ortega-cuellar, D., González-valdez, A., ... & Arreguin-espinosa, R. (2016). Glucose-6-phosphate dehydrogenase: update and analysis of new mutations around the world. *International journal of molecular sciences*, 17(12), 2069.

Gómez-manzo, S., Marcial-quino, J., Ortega-cuellar, D., Serrano-posada, H., González-valdez, A., Vanoye-carlo, A., ... & Reyes-vivas, H. (2017). Functional and biochemical analysis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (g6pd) variants: elucidating the molecular basis of g6pd deficiency. *Catalysts*, 7(5), 135.

H

Haloui, S., Laouini, N., Sahli, C. A., Daboubi, R., Becher, M., Jouini, L., ... & Fredj, S. H. (2016). Identification moléculaire de variant déficients en Gd A et Gd B-G6PD par ARMS-PCR dans une population tunisienne. *Dans Annales de Biologie Clinique* 74(2), 219-226.

Hofmann, S., Buser, A., & Taegtmeyer, A. (2016). Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. *In Forum Medical Suisse* 16 (10), 241-244.

Howes, R. E., Battle, k. E., Satyagraha, A. W., Baird, j. K., & Hay, S. I. (2013). G6pd deficiency: global distribution, genetic variants and primaquine therapy. *In advances in parasitology*, 81, 133-201.

K

Karafin, M. S., & Francis, R. O. (2019). Impact of g6pd status on red cell storage and transfusion outcomes. *Blood transfusion*, 17(4), 289.

Kashmoola, M. A., Eissa, A. A., Al-Takay, D. T., Al-Allawi, N. A. (2015). Caractérisation moléculaire de variantes déficientes en G6PD dans la province de Ninive, nord-ouest de l'Irak. *Journal indien d'hématologie et de transfusion sanguine*, 31 (1), 133-136.

L

La vieille, S., Lefebvre, D. E., Khalid, A. F., Decan, M. R., & Godefroy, S. (2019). Dietary restrictions for people with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Nutrition reviews*, 77(2), 96-106.

Laouini, N., Bibi, A., Ammar, H., Kazdaghli, K., Ouali, F., Othmani, R., Amdouni, S., Haloui, S., Sahli, C. A., Jouini, L., Hadj Fredj, S., Siala, H., Ben Romdhane, N., Toumi, N. E., Fattoum, S., Messsaoud, T. (2013). Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase en Tunisie: données moléculaires et association phénotype-génotype. *Rapports de biologie moléculaire*, 40(2), 851-856.

Lo, E., Zhong, D., Raya, B., Pestana, K., Koepfli, C., Lee, M. C., Hewhalaw, d., Yan, G. (2019). Prevalence and distribution of g6pd deficiency: implication for the use of primaquine in malaria treatment in Ethiopia. *Malaria journal*, 18(1), 1-10.

Luzzatto, I. (2006). Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency: from genotype to phenotype. *Hématologica journal*, 1303-1306.

Luzzatto, L., Nannelli, C., & Notaro, R. (2016). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Hematology/oncology clinics*, 30(2), 373-393.

M

Manjurano, A., Sepulveda, N., Nadjm, B., Mtove, G., Wangai, H., Maxwell, C., & Clark, T. G. (2015). African glucose-6-phosphate dehydrogenase alleles associated with protection from severe malaria in heterozygous females in tanzania. *Plos genetics*, 11(2), 14.

Martínez-rosas, V., Juárez-cruz, M. V., Ramírez-nava, E. J., Hernández-ochoa, B., Morales-luna, L., González-valdez, A., ... & Arreguin-espinosa, R. (2020). Effects of single and double mutants in human glucose-6-phosphate dehydrogenase variants present in the mexican population: biochemical and structural analysis. *International journal of molecular sciences*, 21(8), 2732.

Mason, P. J., Bautista, J. M., & gilsanz, F. (2007). G6pd deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood reviews*, 21(5), 267-283.

Mégarbane, B. (2008). Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase: quand y penser et quelles précautions prendre? *Réanimation*, 17(4), 399-406.

Mehta, A., Mason, P. J., & Vulliamy, T. J. (2000). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Best practice & research clinical hematology*, 13(1), 21-38.

Molou, E., Schulpis, K. H., Thodi, G., Georgiou, V., Dotsikas, Y., Papadopoulos, K., ... Et Loukas, Y. L. (2014). Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) chez les nouveau-nés grecs: dépistage de la mutation méditerranéenne C563T. *Journal scandinave d'investigation clinique et de laboratoire*, 74 (3), 259-263.

N

Nafa, K., Reghis, A., Osmani, N., Baghli, L., Aït-Abbes, H., Benabadji, M., ... & Luzzatto, L. (1994). At least five polymorphic mutants account for the prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Algeria. *Human genetics*, 94(5), 513-517.

O

Oms : dépistage du déficit en g6pd pour une utilisation sans risque de la primaquine dans le traitement radical du paludisme à p. Vivax ou p. Ovale. [PDF] (2017), disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258603/who-htm-gmp-2016.9-fre.pdf?Sequence=1&isallowed=y>, page consultée le 02/04/2020.

Osman, H. G., Zahran, F.M., El-Sokkary, A. M., El-Said, A., & Sabry, A. M. (2014). Identification of Mediterranean mutation in Egyptian favism patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18(19), 2821-2827.

Ozdes, I., Keskin, A., Keskin, N., Acikbas, I., et Bagci, H. (2002). Incidence et analyse moléculaire du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase dans la province de Denizli, Turquie. *Moniteur de science médicale*, 8 (6), 453-456.

P

Pfeffer, D. A., Ley, B., Howes, R. E., Adu, P., Alam, M. S., Bansil, P., ... & Cui, I. (2020). Quantification of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity by spectrophotometry: a systematic review and meta-analysis. *Plos medicine*, 17(5), 14p.

R

Reading, N. S., Sirdah, M. M., Shubair, M. E., Nelson, B. E., Al-Kahlout, M, S., Al-Tayeb, J. M., ... Et Prchal, J. T. (2016). Le favisme, la forme la plus courante d'anémie hémolytique sévère chez les enfants palestiniens, varie en gravité avec trois variantes différentes de déficit en G6PD au sein d'une même communauté. *Cellules sanguines, molécules et maladies*, 60, 58-64.

S

Sánchez, N. S., Benito, M. A., & Gómez, M. H. (2020). Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) en países occidentales. *Revisión bibliográfica. Medicina de Familia. semergen*, 46(1), 68-74.

Sawadogo, P. A. M. (2004). Prévalence du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (g6pd) et de l'association drépanocytose et déficit en g6pd chez les nouveau-nés dans la ville de Ouagadougou (Burkina-Faso). Thèse de doctorat: médecine. Université d'Ouagadougou, 121p.

T

Trop, M. (2009). Anémie hémolytique congénitale par déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. *Médecine tropicale*, 69(6), 551-555.

W

Wajcman, H., & Galactéros, F. (2004). Le déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase: protection contre le paludisme et risque d'accidents hémolytiques. *Comptes rendus biologies*, 327(8), 711-720.

Y

Yamoul, M. (2016). Anémie hémolytique par déficit en g6pd chez l'enfant à propos de 30 cas. thèse: en médecine. Université Mohammed v- rabat, 125p.

Thème : Répartition préférentielle de la forme méditerranéenne du déficit en G6PD dans les payes méditerranées et arabes

Résumé

Le déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) est le déficit enzymatique le plus fréquent au monde, touchant plus de 400 millions de personnes, et exposant à la survenue d'accident hémolytique aigue après ingestion de certains aliments comme les fèves ou médicaments oxydants par les personnes déficitaire. Ce travail a été entreprise pour étudier la distribution de la mutation méditerranéenne de G6PD dans les payes arabes et les pays de la méditerranée. Au cours de ce travail, les études confirme que la mutation méditerranéenne de déficit en G6PD est la plus fréquente dans la plupart des pays Arabes (89.1% à l'Arabie saoudite, 77.2% à Abu-Dhabi, et 76.2%, 75.41%, 74.2%, respectivement à Jordanie, Irak et Koweït) et dans les pays de la méditerranéens (94.7% en Egypte, 83% en Syrie, 79% en Turquie, 65% en Palestine et 50% en Grèce). Alors, il est impératif d'insister sur l'intérêt de la prévention qui reste le meilleur traitement du favisme.

Mots clés : G6PD, Favisme, Mutation méditerranéenne

Abstract

Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD) is the most common enzyme deficiency in the world, affecting more than 400 million people, and exposing to the occurrence of acute hemolytic accident after ingestion of certain foods such as beans or oxidizing drugs by people with a deficit. This work was undertaken to study the distribution of the Mediterranean mutation of G6PD in Arab countries and Mediterranean countries. During this work, studies confirm that the Mediterranean mutation of G6PD deficiency is the most frequent in most Arab countries (89.1% in Saudi arabia, 77.2% in Abu-Dhabi, and 76.2%, 75.41%, 74.2 %, respectively in Jordan, Iraq and Kuwait) and in the Mediterranean countries (94.7% in Egypt, 83% in Syria, 79% in Türk, 65% in Palestine and 50% in Greek). So, it's imperative to emphasize the importance of prevention, which remains the best treatment for favism.

Key words : G6PD, Favism, Mediterranean mutation

الملخص

نازعة الهيدروجين جلوكوز 6 فوسفات هو الاعتلال الإنزيمي الأكثر شيوعا في العالم ، حيث يصيب أكثر من 400 مليون شخص ، مما يعرض الشخص المصاب بهذا النقص إلى انحلال دم حاد بعد تناول أطعمة معينة مثل الفول أو الأدوية المؤكسدة. تم القيام بهذا العمل لمعرفة توزيع الطفرة المتوسطية في البلدان العربية ودول البحر الأبيض المتوسط. خلال هذا العمل ، تؤكد الدراسات أن طفرة البحر الأبيض المتوسط هي الأكثر شيوعا في معظم الدول العربية (89.1% في السعودية ، 77.2% في أبو ظبي ، 76.2% ، 75.41% ، 74.2% ، على التوالي في الأردن والعراق والكويت) وفي دول البحر الأبيض المتوسط (94.7% في مصر ، 83% في سوريا ، 79% في تركيا ، 65% في فلسطين و 50% في اليونان). لذلك ، من الضروري التأكيد على أهمية الوقاية ، التي تظل أفضل علاج لأنيميا الفول.

الكلمات المفتاحية : G6PD، أنيميا الفول، طفرة البحر الأبيض المتوسط