

*Ecole Nationale de Médecine
et de Pharmacie du Mali*

**LE DEFICIT EN GLUCOSE - 6 PHOSPHATE
DESHYDROGENASE (G. 6. P D) AU MALI
ENQUETE PRELIMINAIRE - A PROPOS
DE 308 DOSAGES**

THESE

Ecole de Médecine du Mali

Présentée et Soutenue publiquement le 7 Décembre 1977 devant
l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

par

KANDIOURA TOURE

Pour obtenir: le grade de DOCTEUR EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)

Jury :

*PRESIDENT Monsieur le Professeur
M. GENTILINI*

MEMBRES

M^r le Professeur B. DUFLO

Docteur Yaya Fofana

Docteur Mazie Colette Defontaine

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

ANNEE ACADEMIQUE 1976-1977

Directeur Général : Professeur Aliou BA
Directeur Général Adjoint : Professeur Bocar SALL
Secrétaire Général : Monsieur Godefroy COULIBALY
Econome : Monsieur Moussa DIAKITE
Conseiller Technique : Professeur Agr. Philippe RANQUE.

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeurs :

- Yves MILLET : Physiologie, Marseille
- Sadio SYLLA : Anatomie-Dissection, Dakar
- Oumar SYLLA : Chimie organique, Dakar
- Humbert GIONO-BARBER : Pharmacodynamie, Dakar
- G. G R A S : Toxicologie-Hydrologie, Dakar
- J. JOSSELIN : Biochimie, Dakar

Docteurs :

- K O P P : Anatomie pathologie-Histologie,
Marseille
- LAFFARGUE : Obstétrique, Marseille
- CHEVRIER : Biochimie, Dakar
- Richard SAU'AN : Biophysique, Marseille
- Madame GIONO-BARBER : Anatomie-Physiologie humaines, Dakar.

CHARGES DE COURS

Docteurs :

- Diénébou DOUMBIA : Chimie générale, minérale et organique
- L. AVRAMOV : Psychiatrie
- Christian DULAT : Microbiologie
- Patrick DEFONTAINE : Physiologie ~~Anesthésie-Réanimation-Toxicol.~~
- Marie-Colette DEFONTAINE : ~~Oncoécologie-Hématologie~~
- Emile LOREAL : ~~O.R.L.~~
- Gérard TRUSCHEL : ~~Anatomie-Traumatologie-Sémiologie chirurgie.~~
- Henri DUCAM : Pathologie cardio-vasculaire
- Boukassoum HAIDARA : Galénique-Chimie organique
- Elisabeth ASTORQUIZA : Epidémiologie
- Hubert BALIQUE : Santé publique
- Remy FAURE : Radiologie
- Elie NAMAOUTI : Urologie

Madame .

- Brigitte DUFLO : Sémiologie digestive

Professeurs :

- Tiémoko MALLET - Mathématiques
- Mamadou GUISSÉ - Mathématiques
- N'Golo DIARRA - Botanique
- Ibrahim TOURE - Physique
- Lassana KEITA - Physique
- Alassane Cisse - Physiologie générale ~~Cryptogamie~~

Messieurs :

- OLLER - Hydrologie
- MARTIN - Chimie analytique.

PROFESSEURS TITULAIRES RESIDANT A BANAKO

Professeurs :

- | | |
|----------------------|-------------------------------------|
| - Aliou BA | : Ophtalmologie |
| - Bocar SALL | : Orthopédie-Traumatologie-Anatomie |
| - Mamadou DEMBELE | : Chirurgie générale |
| - Mohamed TOURE | : Pédiatrie |
| - Souleymane SANGARE | : Pneumo-phtisiologie |
| - Mamadou KOUMARE | : Pharmacologie-Matières médicales |
| - Pierre SAINT-ANDRE | : Dermato-Vénérologie-Léprologie |
| - Philippe RANQUE | : Parasitologie |
| - Bernard DUFLO | : Pathologie médicale-Thérapeutique |

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteurs :

- | | |
|-------------------------|--------------------------------------|
| - Faran SAMAKE | - Psychiatrie |
| - Aly GUINDO | - Sémiologie digestive |
| - Abdoulaye AG-RHALY | - Sémiologie rénale |
| - Sory KEITA | - Microbiologie |
| - Yaya FOFANA | - Microbiologie |
| - Moctar DIOP | - Sémiologie chirurgicale |
| - Balla COULIBALY | - Pédiatrie-Médecine du Travail |
| - Bénitiéni FOFANA | - Obstétrique |
| - Mamadou Lamine TRAORE | - Gynéco-Obstétrique-Médecine légale |
| - Boubacar CISSE | - Dermatologie |
| - Yacouba COULIBALY | - Stomatologie |
| - Sidi Yaya SIMAGA | - Santé publique |

Mesdames :

- | | |
|-------------------------|--------------------|
| - CAMARA (Sarata) MAIGA | - Chimie organique |
| - KEITA (Oulématou) BA | - Biologie animale |

Monsieur :

- | | |
|------------|---------------------|
| - ESPINOZA | - Hygiène du milieu |
|------------|---------------------|

JE DEDIE CE TRAVAIL

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Trop tôt enlevé à mon affection

A MA MERE

A qui je dois tout

Qu'elle trouve dans ce modeste travail
le témoignage de l'amour filial.

A MES FRERES ET SOEURS

Pour leur dire courage et persévérance
Profond amour fraternel

A MA GRAND'MERE

Toutes mes affections

A MES ONCLES

Plus particulièrement à ~~Baba~~ BA.

Tu as été pour moi un père , et tu n'as jamais
failli à ton devoir d'oncle.

A toi je te dédie cette thèse, fruit d'un travail
dont tu dois être fier.

Sois assuré de mon attachement indéfectible.

A MES TANTES

Pour leur témoigner mon affection

A AMINATA SEGA DIALLO

Pour ton amour, trouve ici l'expression de
mon profond attachement.

A TOUS MES COUSINS ET COUSINES

- Fatoumata Bana SY, - Fatoumata BA
- Baba SY , - Ladjji CAMARA
- Solo DIARRA , - Demba , Baba KIDA
en témoignage de mon affection

A MON BEAU FRERE SOUNKOUTOU SISSOKO

Tous mes sentiments fraternels

A LA MEMOIRE DE KARAKO THERA

A LA MEMOIRE DE MON AMI TIDIANI SINGARE

A LA FAMILLE GANSERE TRAORE A DAKAR

Pour l'hospitalité dont j'ai toujours été l'objet.

A LA FAMILLE SEGA DIALLO

AU PROFESSEUR SOULEYMANE SANGARE ET FAMILLE

Pour leur témoigner ma vive reconnaissance

A LA FAMILLE THERA

A MES CAMARADES

Charles, Hema, Ousmane, Fodé,
Oumar, Issa, Badry, Brialy, Capi,
Soué, Thierno à tous les " Soul Brother "

A MES AMIS

Abdoulaye DOUMBIA, Gaoussou KONATE , Ibrahim SIDIBE
Eadiga, Koréissi , Abdoulaye Mady DIALLO , Kadidia FOFANA,
Nana , Fanta, Aïssata FOFANA , Kader.

Je ne regrette pas votre fréquentation

A TOUTE LA PROMOTION

A Cusseyni N'DACU, Pape, Philippe, SEMEGA, NIAMBELE,
Garba, Nouhoum BA, Dolo

en souvenir de nos années d'études.

AUX INFIRMIERS ET INFIRMIERES DE LA MEDECINE I et II du POINT "G"

AUX INFIRMIERS MAJORS TOGO, SYLLA, SOULEYMANE TRAORE

AUX INFIRMIERES ET SAGES FEMMES DE LA MATERNITE DE L'HOPITAL GABRIEL TOURE

Vous avez contribué la réalisation de ce travail
Daignez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A TOUT LE CORPS PROFESSORAL DE L'ECOLE NATIONALE DE MEDECINE

Nous avons eu la chance d'avoir été nourris de vos connaissances
Soyez-en toujours honorés

A TOUTE LA DIRECTION DE L'ECOLE NATIONALE DE MEDECINE

- GODEFROY
- TONTON WATHINE
- ZOMBO B. TAMBOURA
- DANY DIARRA

A MONSIEUR LASSANA TRAORE SECRETAIRE DE DIRECTION

qui m'a permis d'achever ce travail
Très sincères remerciements

AU DOCTEUR HAMIDOU BA

AU DOCTEUR BRIGITTE DUFLO MOREAU

Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

AU PROFESSEUR MOHAMED TOURE

Toute ma reconnaissance

A LA MEMOIRE DU DOCTEUR TIDIANI FAGANDA TRAORE

A TOUS LES ETUDIANTS DE L'ECOLE NATIONALE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE POINT "G"

AU DOCTEUR ABDOULAYE AG-RHALY

Profonde reconnaissance

AUX MEMBRES DE MON JURY

A MON PRESIDENT DE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARC GENTILINI

HONORABLE MAITRE

Vous avez bien voulu présider ce Jury de Thèse,
je vous en remercie, je n'ai pu et je le regrette
vous connaître qu'à travers vos écrits.

Vous avez fait l'unanimité et l'admiration
autour de vos connaissances étendues en
Pathologie Médicale Tropicale dont vos élèves
ont tiré un excellent profit.

Votre grande expérience , contribuera certainement
à m'éclairer et à me guider au delà de cette Thèse.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNARD DUFLO

Vous m'avez proposé ce sujet et guidé dans sa réalisation.
Vous me faites l'honneur de faire partie de mon Jury.
Je vous en remercie. Lors de mon stage dans votre Service
j'ai pu apprécié votre bienveillance, vos qualités humaines
et votre expérience clinique.

Veillez trouver ici l'expression de ma
profonde reconnaissance.

AUX D O C T E U R S

- YAYA FOFANA DIRECTEUR DE L'I.N.B.H.
- MARIE COLETTE DEFOSTAINÉ

Qui nous ont fait profiter de leur enseignement
et qui ont accepté d'être nos Juges

Nous leur exprimons nos sentiments
de Profonde gratitude.

INTRODUCTION..... 1.

PREMIERE PARTIE

Rappel sur les déficits en G6PD

1°/- La G6PD..... 2.

2°/- Les Principales Variantes de la G6PD..... 5

3°/- Physiopathologie..... 11

4°/- Symptomatologie..... 12

5°/- Diagnostic Biologique..... 15

6°/- Traitement..... 16

7°/- Prévention..... 17

DEUXIEME PARTIE

Enquête personnelle sur les déficits en Glucose-6-Phosphate
Deshydrogenase (G6PD) à Bamako.

1°/- Protocole d'étude..... 21

2°/- Résultats..... 23

TROISIEME PARTIE

Comparaison de notre enquête à celles menées dans d'autres
pays d'Afrique noire.

1°/- Incidences du déficit en G6PD..... 31

2°/- Comparaison des fréquences chez les nourrissons et
chez les adultes..... 31

3°/- Répartition des variantes..... 33

4°/- Retentissement clinique du déficit en G6PD..... 35

5°/- Relation du déficit en G6PD avec les hémoglobinopathies
et le Paludisme..... 36

QUATRIEME PARTIE

Projets d'Avenir

1°/- Introduction..... 37

2°/- Enquête à entreprendre au Mali..... 37

3°/- Mesures prophylactiques envisageables au Mali..... 38

CINQUIEME PARTIE

CONCLUSION..... 41

SIXIEME PARTIE

BIBLIOGRAPHIE..... 43

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Depuis une vingtaine d'années, l'attention internationale se porte sur les anomalies et les mutations intéressant la G6PD chez l'homme à la fois parce qu'elles sont à l'origine de troubles hémolytiques et parce qu'elles constituent d'utiles marqueurs génétiques. Ce sont de loin les plus fréquentes des enzymopathies génétiques puisque l'on estime que 100 millions d'individus du sexe masculin sont porteurs de la tare dans la population mondiale .

La découverte du rôle pathologique du déficit en G.6.P.D. en 1956 par Carson et Coll. (réf.,11bis) fut l'aboutissement des travaux portant sur une anémie hémolytique frappant uniquement les sujets de race noire, après une ingestion d'un antipaludéen de synthèse dérivé de la 8 amino-quinoléïne (la Primaquine).

A la suite de l'utilisation de cette amino 8 quinoléïne en chimioprophylaxie dans l'armée américaine survient en effet une véritable épidémie d'hémolyse aiguë chez les militaires noirs. Par la suite, il fut reconnu que d'autres substances étaient susceptibles d'entraîner une hémolyse aiguë chez certains sujets noirs, puis la tare fut retrouvée dans d'autres groupes ethniques tandis que se diversifiaient les modalités cliniques reconnues.

Le Favisme connu depuis l'antiquité fut rattaché au déficit en G6PD. En effet certains individus carencés en G6PD, présentent après ingestion de fèves fraîches ou cuites, voire même l'inhalation de leur pollen, un épisode hémolytique aiguë d'allure dramatique .

Les déficits en G6PD sont particulièrement répandus dans la race noire. De nombreux travaux ont confirmé ce fait aussi bien en Amérique par Gilyam et coll. (réf.49), qu'en Afrique Gabannes et Daniel en Côte d'Ivoire (réf.10) , Linhard et Buylet à Dakar (Réf.35), Lambotte et Durenne au Congo (réf.33), Knox et Mac GREGOR au Gabon (réf.32) ...

Toutefois à notre connaissance aucune enquête systématique n'a été menée jusqu'à présent au Mali. Il nous a donc paru intéressant de chercher à préciser la fréquence des déficits en G6PD et de tenter d'en apprécier le retentissement sur la Santé Publique dans notre pays.

PREMIERE PARTIE

RAPPEL SUR LES DEFICITS EN G.6. P.D.

RAPPEL SUR LES DEFICITS EN G6PDI.- LA G6PD

I.1.- La G6PD est la première enzyme de la glycolyse anaérobie ou shunt des pentoses, elle joue un rôle essentiel dans l'élimination des peroxydes toxiques pour le globule rouge. En effet, l'oxydation du glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconate est couplée à la réduction de NADP (Nicotinamide Adénine Dinucléotide phosphorylé) en NADPH (forme réduite).

Ce dernier permet la réduction du glutathion, lui-même indispensable à la réduction des peroxydes toxiques. (fig.I)

I.2.- Dans les hématies, la G6PD est un polymère formé de deux à six unités; le dimère constitué de deux chaînes liées par le NADP est la forme active de l'enzyme; sa concentration est sous la dépendance de celle de NADP ; Ainsi lorsque le taux de NADP augmente, sous l'effet des oxydants, l'activité enzymatique de la G6PD s'accroît.

I.3.- Il existe une centaine de variétés enzymatiques; certaines d'activité normale, d'autres d'activité insuffisante par manque d'affinité pour le substrat ou instabilité de l'enzyme au cours du vieillissement érythrocytaire.

I.4.- La transmission génétique est liée au sexe; le gène responsable est porté par le chromosome X sur un locus proche de celui du daltonisme et éloigné de celui de l'hémophilie (.Fig.2.). Les hommes qui n'ont qu'un chromosome X sont toujours hémizygotés et ne peuvent avoir qu'une variante de la G6PD. Par contre les femmes peuvent être homozygotés avec un seul type de G6PD ou hétérozygotés avec deux variantes de G6PD.

FIG. 1.- RÔLE PHYSIOLOGIQUE DE LA G.6.P.D.

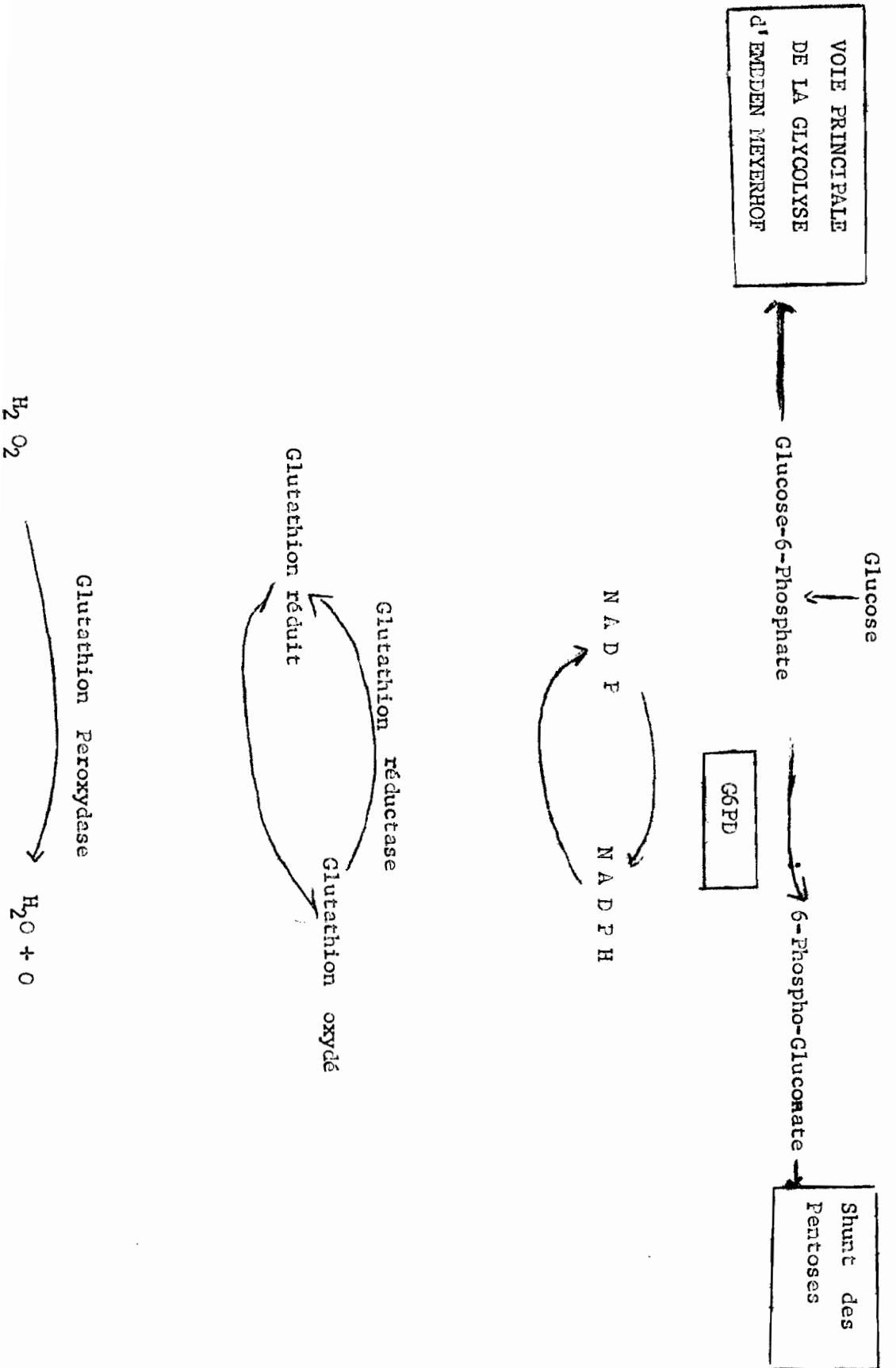
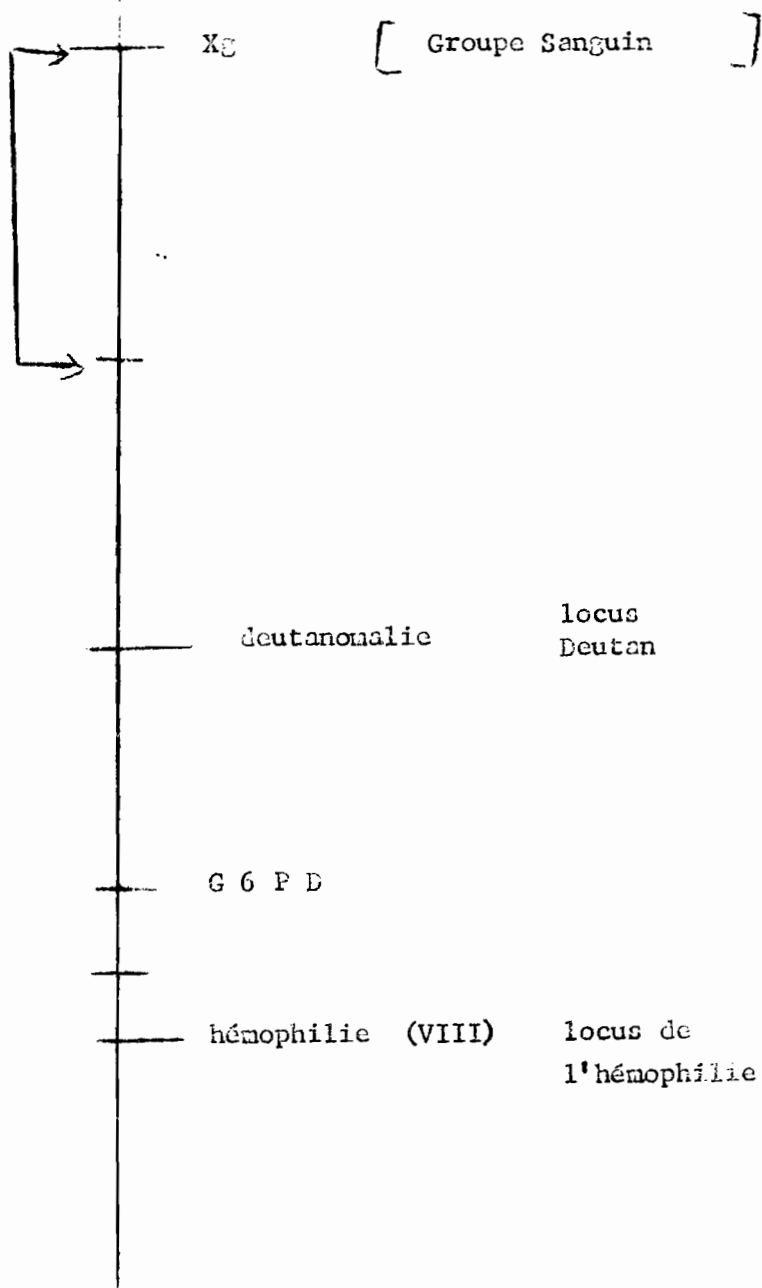


Fig.II.- PLACE DU LOCUS DE G6PD PAR RAPPORT AU LOCUS DE L'HEMOPHILIE
ET DU GROUPE SANGUIN



2.- LES PRINCIPALES VARIANTES DE LA G.6.P.D. (Tableaux 1 et 2)

2.1.- L'enzyme de référence, rentrée dans toutes les races est appelée Gd (+)B (Gd est l'abréviation de G6PD; le + entre parenthèse rappelle que l'activité enzymatique est normale; l'initiale B fait allusion à la mobilité électrophorétique de l'enzyme).

2.2.- Plusieurs variantes ont une activité enzymatique normale

Ainsi 30 % des sujets de race noire ont une variante dite Gd (+) A; celle-ci se distingue de la variante Gd (+) B par sa mobilité électrophorétique plus anodique (fig. 3.) et chimiquement par le remplacement d'un résidu asparagine par un résidu aspartique (yoshida).

2.3.- D'autres variantes plus rares sont également "alloenzymatiques" c'est-à-dire qu'elles ont une activité enzymatique normale voire même supérieure à celle de l'enzyme de référence par la variante Gd(++) Hektoen. Toutes ces variantes n'ont aucune incidence pathologique, leur étude n'a aucun intérêt génétique.

2.4.- Certaines variantes ont une activité enzymatique diminuée

2.4.1.- La variété Gd(-) A est très répandue dans la race noire (2 à 12 pour cent des noirs américains 10 à 30 pour cent des noirs africains) (tableau n°3). Elle a une mobilité électrophorétique identique à celle de la variété Gd (+) A que nous venons de décrire; elle s'en distingue cependant en chromatographie, ce qui évoque l'existence d'une anomalie structurale encore à définir. L'activité enzymatique des érythrocytes des hommes Gd(-)A est faible mais non nulle (environ 20 % de la normale). Plus exactement l'activité enzymatique des érythrocytes jeunes et de réticulocytes est sensiblement normale, mais l'enzyme est instable, sa demi vie ne dépasse pas 13 jours de telle sorte que les hématies âgées ont une activité enzymatique quasi-nulle (la demi vie des variantes alloenzymatiques est par contre de 63 jours, ce qui correspond à la demi-vie des globules rouges). Ainsi la variété Gd(-)A, correspondant à une mutation du gène de structure de la G6PD, n'affecte ni la vitesse de synthèse, ni l'activité spécifique de l'enzyme mais entraîne une instabilité moléculaire in vivo. Ainsi, s'explique le caractère autolimité des hémolyses. Seuls sont vulnérables les érythrocytes âgés, beaucoup plus déficients que les cellules jeunes; les autres cellules de l'organisme (globules blancs, fibroblastes par exemple) ne sont pas déficitaires en G6PD, puisqu'elles sont capables de synthétiser les protéines, donc de renouveler leur stock d'enzyme.

2.4.2.- Les variantes Gd(-)B méditerranéenne se rencontrent dans les populations du bassin méditerranéen (Sardes, Grecs, Juifs Séphardins, Sud de l'Italie, Sicile, Kurdistan, Rhodes tableau n°3). Cette variété enzymatique a une activité pratiquement nulle dans les érythrocytes circulants quel que soit leur âge. Le déficit s'exprime à un moindre degré dans les autres cellules de l'organisme. L'enzyme anormale possède la même mobilité électrophorétique que la variante Gd(+)B mais tous les autres paramètres cinétiques sont anormaux (tableau 2). La nature précise de la lésion moléculaire dans la variante méditerranéenne n'est pas encore connue.

2.4.3.- La variante Gd (-) canton est fréquente surtout, en Chine méridionale et dans les pays voisins (tableau n°3). Ses principales caractéristiques sont récapitulées sur le tableau n°2.

2.4.4.- Les variantes déficitaires rares sont très nombreuses. En 1972 on relevait 33 variétés certainement distinctes et 10 variétés dont l'originalité ne pouvait être affirmée. Chez les Grecs, à côté de la variante méditerranéenne prédominante, on a pu identifier 5 variantes rares. De même chez les noirs, plus de 7 variétés différentes du type Gd (-)A courant ont été identifiées. Parmi les variantes rares, celles qui entraînent une anémie hémolytique congénitale non micro sphérocytaire sont au nombre d'une vingtaine.

T A B L E A U I

CLASSIFICATION SCHEMATIQUE DES VARIANTES DE LA G.6.P.D.

T Y P E	% d'activité dans les éry- throcytes	MANIFESTATIONS CLINIQUES
Communs : Gd(+) B Gd(+) A	100	Aucune
Variantes électrophorétiques rares ("alloenzymes")	100	Aucune
Déficits communs Gd (-) A Gd (-) B (méditerranéen)	20 0	- Soit latence complète - Soit hémolyse provoquée (médicaments, fèves) (possibilité d'ictère néonatal)
Déficits rares : Nombreuses variétés (environ 50)	Variable	- Soit latence complète - Soit hémolyse provoquée Soit anémie hémolytique congénitale non microsphérocytaire (possibilité d'ictère néonatal)

TABIEAU 2. CARACTERISTIQUES DE QUELQUES VARIANTES DE S. G.P.D.

VARIANTE	Fréquence	Activité érythro. % de la normale	Mobilité électro. % de la normale	Km G6P	Km NADP	utilisation des analogues	thermo stabilité	courbe de PH	Traduction clinique
----------	-----------	-----------------------------------	-----------------------------------	--------	---------	---------------------------	------------------	--------------	---------------------

VARIANTES COMMUNES NON DEFICITAIRES

Gd (+) B (Universelle)	courante	100	100	N	N	N	N	N	N
Gd (+) A (noirs)	très fréquente	80-100	110	N	N	N	N	N	N

VARIANTES AVEC ENZYMOPENIE MODEREE

Gd(-) A (noirs)	fréquente	5-20	110	N	N	N	N	N	hémolyse médicamenteuse
Canton (Chine du Sud)	fréquente	4-24	105	N	N	N	N	N	hémolyse médicamenteuse, icterus néonatal
Kabyle (Algérie)	?	14-36	104	N	N	N	N	N	ictère néonatal
Seattle (Eur. Occ.)	rare	8-21	80	N	N	N	N	N	anormale Latente

VARIANTES AVEC ENZYMOPENIE PROFONDE

Gd(-) B (Méditerranée)	fréquente	0-7	100	N	N	N	N	N	hémolyse méd. fav. hémol. rare
Union (Philippines)	fréquente	3	107	N	N	N	N	N	anormale Latente

VARIANTES AVEC ANEMIE HEMOLYTIQUE CHRONIQUE

Oklahoma	rare	4-10	100	N	N	N	N	N	anémie hémol. chron. non micro. s.
Chicago	rare	9-26	100	N	N	N	N	N	anémie hémol. chron. non micro. s.

Fig.3.

Mobilité électrophorétique des Phénotypes les plus fréquents de la glucose-6-phosphate-deshydrogénase .

(Le Phénotype mixte A+ /B+ ne peut être observé que dans le sexe féminin)

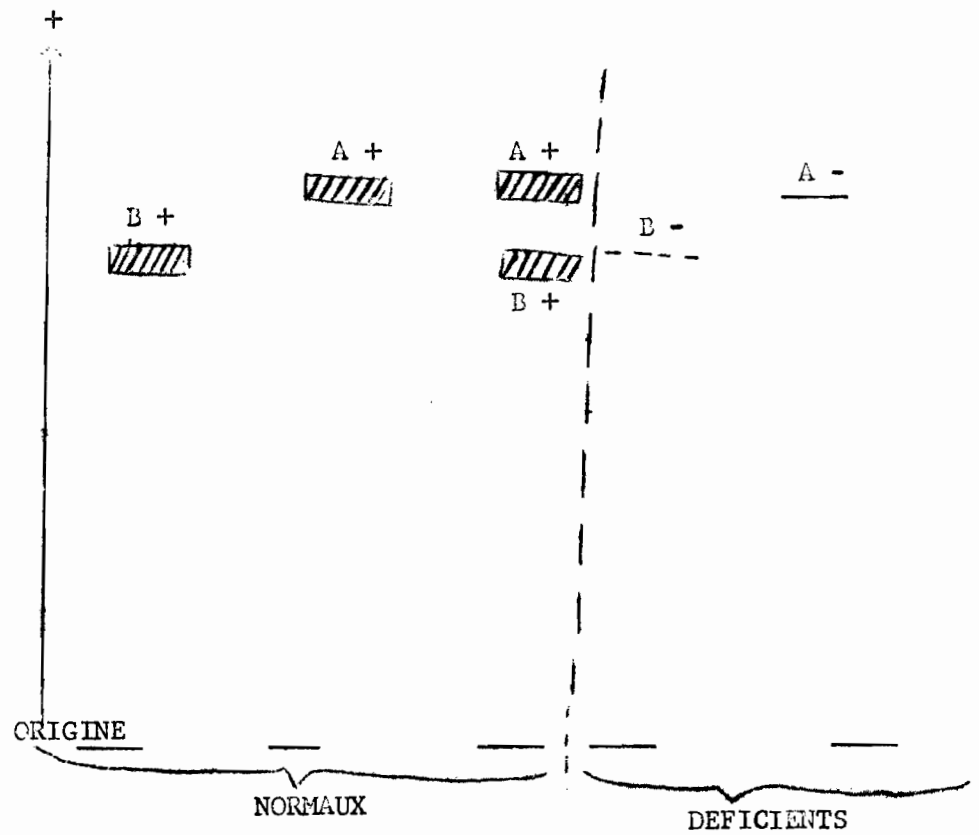


TABLE N°3.- DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DU DEFICIT EN G6PD

<u>P A Y S</u>	<u>POURCENTAGE EN DEFICIT</u>
<u>A F R I Q U E</u>	
- Algérie	0-12 %
- Angola	17-27 %
- Cameroun	20 %
- Empire Centrafricain	4 %
- Congo (Rép. Populaire)	6-23 %
- Egypte	3,6 %
- Ethiopie	0
- Gambie	12-22 %
- Ghana	24 %
- Kenya	2-25 %
- Libye	1 %
- Madagascar	14-16 %
- Nigéria	10-27 %
- Rwanda	2-6 %
- Sénégal	5-12 %
<u>A S I E</u>	
- Afghanistan	cas sporadiques
- Arabie Saoudite	0-65 %
- Chine continentale	2-5 %
- Chine (Taiwan)	2,9-5,4 %
- Hong-Kong	3,7-5,5 %
- Israël	0,4-50 %
- Japon	inférieur à 1 %
- Liban	3 %
- Thaïlande	7-20 %
<u>E U R O P E</u>	
- France	cas sporadiques
- Allemagne	très faible
- Grèce	1-32 %
- Italie	0-35 %
<u>A M E R I Q U E</u>	
- Brésil	0 %
- Canada	inférieur à 1 %
- Chili	inférieur à 1 %
- Etats Unis d'Amérique	0-11 %
- Mexique	0-4 %
- Pérou	0 %
- Venezuela	2-12 %
<u>O C E A N I E</u>	
- Australie	0 %
- Nouvelle Guinée (Australie)	0-30 %

3.- PHYSIOPATHOLOGIE

3.1.- Les manifestations pathologiques en rapport avec un déficit en G 6 P D ne s'observe en pratique que chez les hommes. En effet nous avons vu que le gène de structure de la G 6 P D est porté par le chromosome X . Les hommes hémizygotés pour une variété déficitaire présentent des manifestations pathologiques de sévérité variable selon la variante en cours. En revanche, seules les femmes homozygotes pour une variante déficitaire (ou double hétérozygotes pour deux variantes déficientes) présentent des manifestations pathologiques.

3.2.- Les hémolyses aiguës médicamenteuses ont une physiopathologie complexe

Les produits responsables sont la plupart inactifs directement. Ils seraient métabolisés, dans l'organisme en dérivés réagissant avec l'oxyhémoglobine pour former du peroxyde d'hydrogène $H_2 O_2$. Celui-ci oxyderait le glutathion réduit qui ne peut être régénéré en raison du défaut de production de N A D P H. L'effondrement du glutathion réduit et l'accumulation des peroxydes et des radicaux libres aboutiraient à la dénaturation oxydative de l'hémoglobine avec formation du corps de Heinz et à l'attaque des groupements thiols réactifs de la cellule avec lésions de la membrane . Cette séquence d'évènements métaboliques rappelle l'effet in vitro d'agents hémolytiques comme l'acétyl Phényl hydrazine.

L'intensité et le nombre de médicaments potentiellement hémolytiques varient selon la nature de la variante déficitaire.

En fait, il existe des différences de susceptibilité selon les catégories de déficients. Ainsi, la quinine et le chloramphénicol sont hémolytiques chez le blanc et non chez le noir. Inversement seuls ces derniers ont présenté une hémolyse d'ailleurs peu prononcée après ingestion de fortes doses d'aspirine.

Un certain nombre de médicaments et de toxiques sont universellement dangereux chez tous les sujets déficients en G 6 P D. Il s'agit surtout de certains antipaludéens de synthèse, de certains dérivés sulfamidés et sulfonés, des dérivés nitrofuraniques, du naphthalène .

3.3.- Le favisme ne se voit que chez les sujets ayant un déficit type Gd (-) B méditerranéen ou Gd (-) A mais seulement chez une partie des sujets déficitaires. Il est vraisemblable qu'un deuxième facteur de prédisposition héréditaire probablement autosomique intervient dans le déterminisme du favisme.

3.4.- Les hémolyses néonatales qui s'observent surtout dans les variantes Gd (●) B méditerranéenne mais aussi dans la variante Gd(-) A seraient souvent traduites par une agression médicamenteuse plus ou moins patente (vitamine K₂, naphthalène)

3.4.- Les hémolyses chroniques sont exceptionnelles le fait des variantes très rares.

4.- La Symptomatologie

Sa gravité diffère selon l'intensité du déficit.

Chez le sujet de race noire (variante Gd (-) A le déficit enzymatique partiel (environ 20 % de la normale) ne se traduit que par des hémolyses aiguës médicamenteuses. Dans les autres races le déficit plus profond peut déterminer en outre des ictères néonataux, des hémolyses chroniques.

4.1.- La Forme latente

Dans l'immense majorité des cas, en particulier dans certains groupes ethniques où la tare se rencontre avec grande fréquence (noirs méditerranéens) le déficit demeure totalement latent et n'est découvert qu'à l'occasion d'une enquête épidémiologique ou familiale. Pourtant ces sujets sont potentiellement susceptibles de présenter des accidents hémolytiques dus à certains médicaments toxiques ou au cours d'état infectieux.

4.2.- Anémies hémolytiques aiguës du sujet de race noire (variante Gd (-) A

Les accès d'hémolyse aigue, sont presque toujours déclenchés par la prise d'un médicament oxydant la Primaquine a été le premier reconnu : de nombreux autres l'ont été ensuite (cf. tableau 4). Les insuffisances hépatique et rénale qui entraînent l'élimination des médicaments sont des facteurs favorisants. Certaines infections (hépatite surtout) peuvent déclencher un accès.

L'accès hémolytique évolue en trois phases .

Deux à trois jours après la prise médicamenteuse survient la déglobulisation: anémie, fièvre, ictère, parfois hémoglobinurie en cas d'hémolyse massive .

Biologiquement l'anémie, généralement modérée (2,5 à 3 millions), normochrome, régénérative (reticulocytose élevée); on trouve des corps de Heinz dans les hématies . L'anémie est maximale vers le 10^e jour: puis du 10^e au 40^e jour, même si la prise médicamenteuse n'est pas interrompue, apparaît la phase de réparation. L'anémie se corrige en 3 à 4 semaines tandis qu'une réticulocytose élevée (25 à 50 pour cent) témoigne de l'intense activité médullaire. Enfin, survient la phase d'équilibre, pendant laquelle il n'y a pas d'anémie, mais où persiste une discrète hémolyse (dont témoigne le raccourcissement de la durée de vie des hématies).

La poursuite du médicament responsable n'entrave pas la guérison clinique car l'hémolyse aiguë initiale a détruit les hématies vieillies les plus sensibles, et seules persistent les hématies jeunes possédant un taux de G 6 P D élevé, suffisant pour les protéger contre l'agression médicamenteuse. Cette résistance n'est que relative et peut être vaincue par de fortes doses; en outre elle est temporaire et l'anémie récidive si l'on reprend le médicament responsable après l'avoir arrêté quelque temps (l'arrêt du traitement fait en effet disparaître la réticulocytose)

4.3.- Anémies hémolytiques aiguës médicamenteuses ou infectieuses. Elles sont souvent plus sévères chez le blanc que chez le noir, l'hémolyse plus intense s'accompagne souvent de fièvre, de choc, d'hémoglobinurie, d'anurie .Elle persiste tant que l'agent responsable n'est pas supprimé . Elle est déclenchée par de nombreux médicaments administrés à des posologies parfois très faibles.

Certaines infections, la grippe et l'hépatite virale notamment, déclenchent assez souvent des hémolyses aiguës; au cours de la typhoïde, le chloramphenicol est en cause.

4.4.- Favisme

C'est une anémie hémolytique aiguë déclenchée par la consommation des fèves ou l'inhalation de leur pollen s'observant chez des sujets ayant un déficit en G 6 P D du type Gd (-)B méditerranéen.

Le Favisme a été surtout décrit en Sicile en Sardaigne, en Grèce, en Israël et en Chine. On distingue les formes suraiguës gravissimes de l'enfant (avec hémolyse grave responsable d'hémoglobinurie et d'anurie) et les formes mineures de l'adulte.

4.5.- Ictères hémolytiques néonataux : ils sont relativement fréquents ; la fréquence varie selon les pays et selon les ethnies.

Des auteurs grecs, Italiens et Thaïlandais ont bien prouvé chez l'enfant européen et asiatique que le nouveau-né même protégé contre les toxiques court un risque faible mais incontestable d'ictère grave.

Ces ictères hémolytiques surviennent dès les premières heures de la vie et simulent en tous points la maladie hémolytique par incompatibilité foeto maternelle. Comme elle, ils peuvent se compliquer d'ictère nucléaire, si on ne recourt pas à temps à l'exanguino-transfusion.

Dans certaines observations, un facteur médicamenteux intervient probablement: administration d'un médicament oxydant à la mère ou à l'enfant (injection de vitamine K, application de naphthalène sur les couches).

L'ictère nucléaire du nouveau-né sans administration des médicaments est plus fréquent dans certaines régions que dans d'autres. Il n'apparaît pas plus précocement que l'ictère physiologique. Il atteint son maximum entre le troisième et le cinquième jour suivant la naissance, mais quelquefois au cours de la deuxième semaine seulement. Comme l'hyperbilirubinémie néonatale sans autre cause se rencontre en Grèce chez les enfants déficients en G.6.P.D. mais n'a pas été observé aux États-Unis d'Amérique, chez les enfants d'ascendance grecque, on peut supposer que des facteurs du milieu jouent un rôle.

4.6.- Anémies hémolytiques chroniques :

Le déficit en G 6 P D est rarement responsable d'une anémie hémolytique chronique, non microsphérocytaire presque exclusivement dans la race blanche (variantes rares).

L'anémie débute dans l'enfance ou à la naissance, elle est modérée, parfois émaillée de crises érythroblastopéniques ou hémolytiques aiguës (lors de la prise des médicaments ou d'infection. Il n'y a pas de trouble de la croissance; les ulcères de la jambe, la lithiase biliaire pigmentaire, l'hémosiderose post-transfusionnelle sont rares.

5.- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

5.1.- La recherche du corps de Heinz in vitro est un examen d'orientation d'une grande simplicité : spontanément ou mieux après incubation en présence de phénylhydrazine, une forte proportion de globules rouges enzymopéniques présentent des inclusions dues à la précipitation des dérivés oxydés de l'hémoglobine, bien mis en évidence par les colorants vitaux.

Les corps de Heinz ne sont pas spécifiques et peuvent s'observer chez des patients ayant une autre enzymopathie érythrocytaire, une anémie toxique, une hémoglobine instable.

5.2.- La diminution du glutathion réduit et le test d'instabilité du glutathion réduit en présence de phénylhydrazine n'ont pas d'intérêt pratique.

5.3.- De nombreuses méthodes semi quantitatives permettent de rechercher les déficits en G.6.P.D. Chez les hommes à distance des accidents hémolytiques : la plupart utilise un indicateur coloré au phénomène de la réduction de N A D P en N A D P H, qui découle de l'action de la G.6.P.D.

- Le test de Motulsky repose sur la mesure du temps de décoloration du bleu de crésyl brillant. C'est ce test que nous avons utilisé dans notre enquête pour le dépistage des déficits en G.6.P.D.

- Le test de Brower étudie la vitesse de réduction de la méthémoglobine par le bleu de méthylène (réduit en cas de déficit en G. 6.P.D.

- Le test de Fairbank et Bentler utilise le même principe appliqué à un sel de **Tétrazolium**.

- Le test d'Oski et Growney repose sur le fait empirique que 10 % des hématies normales sont colorées après incubation dans une solution tamponnée par le bleu de méthylène alors qu'elle ne le sont pas en cas de déficit en G.6.P.D.

5.4.- Le dosage quantitatif de l'activité enzymatique se fait par une méthode spectrophotométrique ou calorimétrique U V. Cette méthode est basée sur la réduction de N A D P en N A D P H : est considéré comme déficient tout sujet dont l'activité enzymatique érythrocytaire est inférieure à 2,16 unité internationale par gramme d'hémoglobine.

6.- TRAITEMENT

6.1.- L'interdiction des drogues potentiellement hémolysantes est dans tous les cas la mesure thérapeutique essentielle (confère liste des médicaments tableau

6.2.- Carence du type Gd (-)A chez les sujets carencés en G.6.P.D. du type Gd(-) A les hémolyses aiguës posent un problème thérapeutique grave .

En général il est inutile de recourir aux transfusions sanguines puisque l'anémie est bénigne et a tendance à se stabiliser d'elle même .

Toutefois certaines hémolyses (après utilisation du naphthalène ou primaquine) sont mal tolérées surtout chez les sujets déjà anémiques et des transfusions s'imposent pour combattre une anémie et une hypovolémie.

6.3.- Carence du type Gd (-)B

Parmi les carences de ce type le favisme est le trouble hémolytique le plus grave et l'on a signalé des taux de mortalité de l'ordre de 10 % , l'application judicieuse de la transfusion sanguine a toutefois permis de réduire pratiquement à zéro la mortalité parmi les sujets hospitalisés .

Les patients n'ont pas tous besoin de transfusion mais il faut que les Médecins soient conscients du caractère " explosif " que peut prendre la réaction hémolytique chez les carences du type Gd(-)B -

Pendant une crise le taux de l'hémoglobine doit être déterminé si possible toutes les deux ou trois heures et une transfusion sanguine immédiatement pratiquée s'il y a lieu. Si l'on manque du sang on peut recourir à des reconstituants du plasma. Il faut maintenir l'équilibre électrolytique du malade, traiter l'hyperkaliémie; en cas d'anurie, il faut pratiquer l'hémodialyse.

6.4.- Chez le nouveau-né, les troubles hémolytiques de carence en G.6.P.D. doivent être traités de la même manière que les troubles hémolytiques dus à une incompatibilité sanguine Rh ou A B C, : exanguino-transfusion et si la bilirubine dépasse 130 g/l.

L'administration des dérivés de la vitamine K surtout à forte dose doit être évitée .

7.- PREVENTION :

- La suppression de l'usage des drogues réputées hémotoxiques (voir tableau numéro 4) , notamment vitamine K, de poudre sulfamides sur la plaie ombilicale du nouveau-né, de la naphtalène, doit être conseillée.

- Il faut faire un dépistage de l'enzymopénie dès la naissance au niveau du sang du cordon et surveiller cliniquement et biologiquement le nouveau-né déficient. Cette surveillance doit durer une semaine ou plus à cause du caractère tardif de l'ictère. Ceci pose un problème difficile étant donné la sortie précoce des parturientes de l'hôpital.

- Dans le cas où la crise hémolytique se déclenche chez les sujets déficients on recherchera le facteur déclenchant et on le supprimera le plus rapidement possible.

- En cas de menace d'ictère nucléaire il faut pratiquer dans l'immédiat une exanguino-transfusion.

- Il est nécessaire qu'à la sortie de l'hôpital un carnet de santé soit établi mentionnant la déficience enzymatique, de même que les incidents néonataux observés. Une liste de médicaments, jugés hémotoxiques sera remise aux parents du déficient; la liste et le carnet seront présentés à chaque consultation.

. Le Médecin consultant évitera la prescription des médicaments figurant sur cette liste.

Dans l'avenir il est souhaitable d'établir une carte de déficience en G.6.P.D. à l'instar de la carte du groupe sanguin.

LISTE DES PRODUITS SUSCEPTIBLES D'OCCASIONNER DES ACCIDENTS
HEMOLYTIQUES CHEZ LES SUJETS DEFICIENTS EN
GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGENASE

Remarque

Les substances, ci-dessous énumérées, ne sont pas nécessairement dangereuses pour tous les sujets déficients en G6PD en raison du polymorphisme de l'affection. Elles sont cependant à éviter, la tolérance du sujet étant imprévisible par avance.

NOMS COMMUNS	NOM DE SPECIALITE
1. <u>ANTIMALARIQUES</u>	
Primaquine	
Pentaquine	Praequine
Pamaquine	Plasmoquine
Mepacrine	Quinacrine
Quinine	Atébrine
2. <u>SULFAMIDES et SULFONES</u>	
Sulfapyridine	Dagétan
Sulfacétamide	Albucide
Sulfanilamide	Septoplax
Sulficoxazole	Gantrisine
Sulfaméthoxypridazine	Sultirène
N ₂ acétylsulfanilamide	
Salicyl-azo-sulfaryridine	Salazopyrine
Thiazolsulfone	Prouizol
Sulfoxone	Diasone
Diaminodiphénylsulfone	Disulone DDS
Sulfaméthoxazole - triméthoprim	Bactrin, Eusaprin
3. <u>AGENTS BACTERIOSTATIQUES</u>	
Furazolidone	Tricofuron
	Furoxane
Nitrofurantoin	Furadoline
Furaltidone	Altafur
Chloramphénicol	Chloromycetine
	Tifomycine
Acide p. amino salicylique	PAS
Acide Nalidixique	1. Egren

4. ANALGESIQUES

Acétanilide	Phénylacétanide
Phénacétine	Acétyl phénétidine
Antipyrine	Analgésine
Pyramidon	Amidopyrine
Glaphénine	Glifanan

5. DIVERS

Vitamine K ₂	Menadione
	K thrombyl
	Synkavit
Probénécide	Benémide
Trinitrotoluène	
Eleu de Méthylène	
Di-mercaprol	BAL
Phénylhydrazine	
Quinidine	Quinicardine
Naphtalène (Naphtaline)	
Niridazol	Ambilhar

6. ALIMENTS

Fèves

DEUXIEME PARTIE
ENQUETE PERSONNELLE

ENQUETE PERSONNELLE SUR LES DEFICITS EN GLUCOSE -6-PHOSPHATE
DESHYDROGENASE (G.6.P.D.) A. BAMAKO

I.- PROTOCOLE L'ETUDE

I.1.- Sujets examinés

Nous avons recherché un déficit en G6PD dans deux groupes de sujets

I.1.1.- 134 adultes du sexe masculin hospitalisés dans les Services du Point-"G"

pris au hasard sans tenir compte du contexte clinique et biologique. En outre 27 femmes ont eu une électrophorèse des G6PD .

I.1.2.- 124 nouveaux-nés à la maternité de l'Hôpital Gabriel TOURE, également tous du sexe masculin.

I.2.- Modalités de Prélèvements

Le sang est prélevé par ponction veineuse chez les adultes, et au niveau du cordon chez les nouveaux-nés. Il est recueilli stérilement sur héparine, puis immédiatement placé au réfrigérateur à 4° C, ce qui permet de stocker les prélèvements pendant quelques jours pour grouper les dosages.

I.3.- Technique de dosage des G6PD

Nous avons utilisé la méthode semi quantitative de Motulsky (réf.44) modifiée par Ellis et Kirkman (réf.13) . Cette technique est très commode car les réactifs sont commercialisés en kit prêt à l'emploi, et elle ne nécessite aucun appareillage lourd.

I.3.1.- Le Principe (ref.n°13 et 44)

Le principe de la réaction est la catalyse par la G6PD de la deshydrogenation du glucose -6-phosphate en Phosphogluconate couplée à la réduction du NADP + en NADPH-. Le NADPH réduit décolore le dichlorophényl indophénol. En cas de déficit en G6PD la décoloration est retardée ou nulle.

- Les réactifs sont fournis par le Laboratoire Sigma (Eurobia) qui commercialise un nécessaire comportant: des flacons contenant le G6P, NADP, dichlorophénol indophénol sous forme lyophilisée (se conservant au frais au sec et à l'obscurité) ; une poudre permettant de reconstituer une solution tampon tris (trishydroxyméthyl amino méthane) à PH 8,5; de l'huile minérale.

1.3.2.- Technique de dosage : on reconstitue d'abord les réactifs en les diluant dans le tampon Tris (il existe des flacons de réactifs pour un et pour dix dosages).

On prépare des hémolysats (0,05 ml de sang, ou plus en cas d'anémie, additionné à 2,5 ml d'eau distillée). On mélange ensuite hémolysat et réactif à raison de 1 ml d'hémolysat dans 0,5 ml de réactif. Ensuite on recouvre le tout d'huile minérale. Les tubes sont placés au bain Marie à 37 ° et on les examine à 30 mn., 60 mn. et 90 mn..

1.3.3.- Résultats

Chez les sujets normaux, le test passe de la teinte bleue initiale à une teinte rose en 20 à 60 mn. maximum.

Chez les sujets déficients en G6PD , le test reste bleu pendant plus de 60 mn.

1.4.- Technique d'électrophorèse des G6PD

1.4.1.- Principe. Cette technique mise au point par Ellis et Alperin (ref.17) consiste à faire l'électrophorèse sur plaque d'acétate de cellulose d'un hémolysat de globule rouge ce qui fait migrer les hémoglobines et les G6PD.

Les G6PD sont ensuite révélées par un réactif contenant du NADP, du G6P, et un colorant dérivé du tétrazolium.

1.4.2.- Mode opératoire (matériel du Laboratoire Helena) .

Le sang est centrifugé , le plasma soutiré et le culot globulaire lavé par le serum physiologique . Ce culot globulaire est ensuite hémolysé par une solution hémolysante.

Les plaques d'acétate de cellulose sont imprégnées de tampon Tris borate, EDTA PH 8,6 (tampon Supra Hema). On dépose une goutte d'hémolysat à l'aide d'un applicateur spécial au voisinage du bord cathodique de la plaque d'acétate de cellulose. On fait migrer pendant 25 mn. sous une différence de potentiel de 350 volts. A ce stade, les bandes d'hémoglobine peuvent être lues directement. Pour visualiser les bandes G6PD, on applique sur la plaque, d'acétate de cellulose une deuxième plaque d'acétate de cellulose imprégnée d'un mélange révélateur, préparé extemporanément par dilution dans le tampon Tris de la poudre de réactifs lyophilisée (NADP, G6P, tétrazolium) . Les plaques révélées sont conservées à l'obscurité à 37°, la lecture se fait 20 minutes plus tard.

1.5.- Dosages hématologiques courants

23../

1.5.1.- La numération des globules rouges (NGR) est faite soit au Coulter à l'I.N.B.H. (Institut National de Biologie Humaine Banako) soit au microscope avec cellule de Malassez (hôpital du Point "G").

1.5.2.- Le dosage de l'hémoglobine est fait

- Soit par la méthode tallquist très approximative mais suffisante pour apprécier la quantité de sang à employer pour le dosage des G6PD.

- Soit par la mesure spectrophotométrique de la cyano méthémoglobine.

1.5.3.- La mesure de l'hématocrite

On a employé la technique des micro hématocrites par centrifugation à grande vitesse de tubes capillaires.

2.- RESULTATS

2.1.- Fréquence du déficit en G6PD chez les nouveaux-nés

22 nouveaux-nés garçons sur 124 ont été trouvés déficitaires; soit une fréquence de 17,7 % on a eu 5 déficiences partielles et 17 déficiences totales.

2.2.- Fréquence du déficit en G6PD chez les adultes du sexe masculin

33 hommes sur 184 ont été trouvés déficitaires soit une fréquence globale de 17,9 % : 4 déficiences partielles et 29 déficiences totales. Cette fréquence globale est très proche de celle trouvée chez les nouveaux-nés.

2-3.- Résultat par tranche d'âge . Les résultats trouvés dans chaque tranche d'âge sont colligés dans le tableau n°5.

Il existe d'importantes variations de fréquence selon l'âge mais le caractère restreint de notre échantillon enlève toute valeur statistique à cette constatation (tableau n°7)

2.4.- Variantes mises en évidence (tableau n°5)

Chez les 57 hommes, la variante Gd(+) A caractéristique de la race noire domine avec 32 cas (56 %) mais 25 sujets (44 %) ont la variante cosmopolite Gd(+) B.

TABIEAU n°5.- VARIANTES MISES EN EVIDENCE D'APRES NOTRE ENQUETE

	NOMBRE DE PHENOTYPES	Gd A	Gd B	Gd. A B
HOMMES + FEMMES	34	40 (48%)	41 (49 %)	3
HOMME FREQUENCE	57	32 (56%)	25 (44%)	
FEMME FREQUENCE	27	8 -	16 -	3 -

- Parmi les 27 femmes 24 sont homozygotes 16 Gd(+)B, 8 Gd (+) A; 3 sont hétérozygotes Gd(+) AB.

Il faut interpréter avec la plus grande prudence les pourcentages trouvés sur un aussi faible échantillon.

2.5.- Répartition du déficit en G6PD selon les ethnies

- Notre échantillon comporte des représentants de la plupart des ethnies vivant au Mali: Bambaras(29,3 %) ,Peulhs (21,2 %),Malinkés(15,4 %) Sarakolés(8 %) Kassonkés(5,4 %).

Cette répartition ne diffère pas sensiblement de celle des ethnies de Bamako. Elle diffère légèrement de celle de l'ensemble du pays: Bambaras(26 %) Peulhs (8,6 %), Malinkés(5 %), Sarakolés (7 %)

En effet les ethnies de la 6ème et 7ème Régions sont mal représentées à Bamako, tandis que les peulhs et les Malinkés y sont plus nombreux qu'ailleurs.

- Dans l'ensemble le pourcentage des sujets déficitaires est comparable dans les quatre ethnies pour lesquelles nous disposons d'un échantillon suffisant : Bambaras, Malinkés, Peulhs, Sarakolés.

Nous notons cependant une fréquence un peu élevée chez les peulhs (25,6 %) que chez les Bambaras (16,3 %) et les Malinkés (14,2 %) .Ces différences sont en fait statistiquement peu significatives.(tableau n°8)

TABLEAU n° 6 : FREQUENCE DES DEFICITS EN G6PD CHEZ L'ADULTE
ET CHEZ LE NOUVEAU-NE
FREQUENCE DANS LES DIFFERENTES TRANCHES D'AGE

	Nbre DE MALADES PRELEVES	DEFICITAIRES	%
NOUVEAUX-NES	124	22	17,7 %
ADULTES	184	33	17,9 %
1 à 10 ans	5	1	-
11 à 20 ans	32	3	9,3 %
21 à 30 ans	29	7	24,1 %
31 à 40 ans	29	10	39,4 %
41 à 50 ans	31	3	9,6 %
51 à 60 ans	20	1	5 %
61 ans et plus	24	5	20,8 %
Agés inconnus ?	14	3	-
T O T A L	308	55	17,8 %

TABEAU N° - FREQUENCE DU DEFICIT DANS LES DIFFERENTES TRANCHES D'AGE

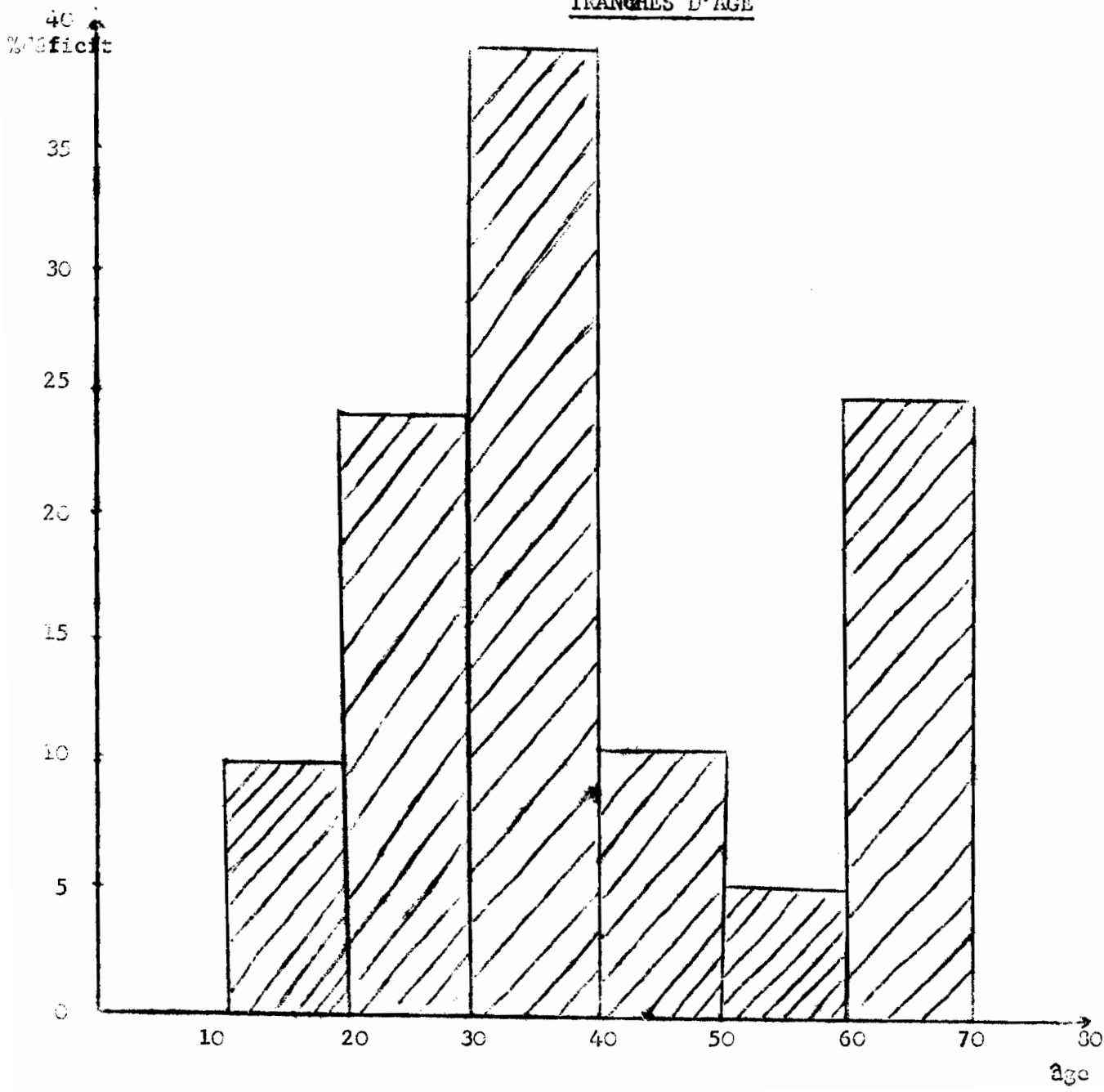


TABLEAU N° 3 .- REPARTITION DU DEFICIT EN G6PD SELON LES ETHNIES

	Nombre de sujets examinés	% par rapport à l'échantillon total	Nombre de déficients	% des déficients
BAMBARAS	55	29,8 %	9	16,5 %
PEULHS	39	21,2 %	10	25,6 %
MALINKES	26	15,4 %	4	14,2 %
SARAKOLES	15	8 %	3	20 %
KASSONKES	10	5,4 %	4	-
SONRHAIS	8	-	0	-
MAURES	7	-	1	-
DOGONS	3	-	0	-
OUOLOFS	3	-	1	-
DIVERS	16	-	2	-

2.6.- Recherche d'une corrélation entre les données hématologiques courantes et l'existence ou non d'un déficit en G6PD.

Cette recherche n'a pu être effectuée que chez les adultes. Sur nos 134 dossiers, 129 seulement comportaient des données suffisantes pour être analysées (33 sujets déficitaires sur 55).

- Nous avons subdivisé les sujets en 3 groupes (tableau n°9)

° Sujets non anémiques : numération supérieure à 4 300 000 Gr. par mm³, hémoglobine supérieure à 12 g. par litre, hématocrite supérieur à 40 %.

° Sujets modérément anémiques : Numération des globules rouges comprise entre 3 000 000 et 4 300 000 par mm³, hémoglobine comprise entre 30 et 40 %.

° Sujets très anémiques : numération des globules rouges inférieure à 3 000 000 , hémoglobine inférieure à 8 g. par litre, hématocrite inférieure à 30 %.

- En ce qui concerne les sujets ayant un déficit en G6PD 15 (47 %) n'étaient pas anémiques, 14 (44 %) présentaient une anémie modérée , et 3 (9 %) une anémie sévère .

- En ce qui concerne les sujets non déficitaires en G6PD, 56 (53 %) n'étaient pas anémiques 31 (32 %) présentaient une anémie modérée , 10 (10 %) une anémie sévère. Il est à remarquer que sur les 10 sujets non déficitaires très anémiques 3 présentaient une hémoglobinopathie dépistée au cours de nos électrophorèses ; une SS et 2 SC.

Il apparaît donc que le pourcentage des sujets anémiques est nettement plus élevé dans le groupe des déficitaires en G6PD(53 %) que chez les sujets non déficitaires (42 %) ou même 39 % si l'on exclue de ce groupe les malades atteints d'hémoglobinopathies dépistées dans notre enquête. Cette différence n'est malheureusement statistiquement significative du fait de la trop petite taille de l'échantillon.

2.7.- Corrélation entre l'existence d'un déficit en G6PD et d'éventuelles manifestations cliniques -

Malheureusement les modalités de notre enquête ne nous ont pas permis de préciser les relations éventuelles entre la constatation biologique d'un déficit en G6PD et la survenue d'accidents hémolytiques. Ce n'est que dans des observations isolées que nous avons pu faire la preuve du rôle du déficit dans la survenue d'une hémolyse médicamenteuse chez l'adulte. Ce point particulier sera à reprendre dans une enquête ultérieure,

../.

**TABLEAU N°9 : FREQUENCE DES ANEMIES CHEZ LES ~~SUJETS~~ DEFICIENTS
OU NON EN G6PD .**

	PAS D'ANEMIE	ANEMIE MODEREE	ANEMIE SEVERE
SUJETS DEFICIENTS EN G6PD	15 (47 %)	14 (44 %)	3 (9 %)
SUJETS NON DEFICIENTS EN G6PD	56 (58 %)	31 (32 %)	10 (10 %)

TROISIEME PARTIE
COMPARAISON DE NOTRE ENQUETE A CELLES MENEES DANS
D'AUTRES PAYS D'AFRIQUE NOIRE

TROISIEME PARTIE

COMPARAISON DE NOTRE ENQUETE A CELLES MENEES DANS D'AUTRES PAYS
D'AFRIQUE NOIRE

- Notre enquête n'est à l'évidence qu'une enquête préliminaire. Elle devra être complétée sur plusieurs points par des travaux ultérieurs. Toutefois, certains de nos résultats méritent d'être discutés et comparés à ceux des pays voisins (tableau n°10)

1- Incidences du déficit en G6PD

- le taux de 17,8 % chez les hommes que nous avons trouvé est l'un des plus élevés d'Afrique noire comme le montre le tableau n°10

- Il serait souhaitable de contrôler ces résultats avec une méthode de dosage de G6PD plus fine (dosage spectrophotométrique réf.7-27-47) et d'utiliser une technique permettant de dépister les déficits en G6PD même s'il existe une forte reticulocytose (dosage comparatif de plusieurs enzymes érythrocytaires réf.23).

- Surtout il serait souhaitable d'étendre l'enquête dans l'ensemble du pays.

- A notre connaissance deux enquêtes seulement ont déjà été pratiquées dans notre pays :

- Chaventre et Kaplan n'ont trouvé aucun déficit dans la fraction Touareg, Kel Kumen du cercle de Ménaka ; cela n'est pas surprenant car il s'agit d'un isolat de population blanche.

- Kahn et coll. (ref.25) ont trouvé 19 déficitaires parmi 22 Maliens surtout Sarakolés émigrés à Paris.

2- Comparaison des fréquences chez les nourrissons et chez les adultes.

Nous avons trouvé une fréquence absolument identique chez le nourrisson et chez l'adulte (17,7 %) (contre 17,9 %) -

- D'autres enquêtes africaines donnent des résultats différents ; à Dakar on trouve 16,8 % de déficit chez les nouveaux-nés (Nicola et coll. réf.46) et de 6 à 10 % chez l'adulte (Linhard et coll. ref.35); en Gambie (Allison et coll réf.3), la fréquence est de 16 % chez le nouveau-né contre 8 % chez l'adulte .

TABLEAU n°10.- FREQUENCE DES DEFICITS EN G6PD EN AFRIQUE NOIRE

P A Y S	POURCENTAGE DEFICIT CHEZ LES HOMMES	R E F E R E N C E S
- Angola	17 -27 %	47
- Afrique du Sud	3 - 9 %	47
- Burundi	2 - 6 %	47
- Cameroun	20 %	47
- Empire Centrafricain	4 %	47
- Congo (Rép.Populaire)	cas sporadiques	47
- Côte d'Ivoire	18 %	10
- Gambie	9-22 %	3-32-47
- Ghana	11-24 %	24-47-54
- Kenya	2-25 %	47
- Madagascar	4-16 %	47-52
- Mali	17,3 %	notre enquête
- Namibie	3-4 %	47
- Nigéria	10-27 %	20 -39- 40- 47
- Ouganda	0-18 %	31-47
- Rhodesie	4-20 %	47
- Ruanda	2-6 %	44-47
- Sénégal	5-12 %	13- 14 - 35- 46-47-51-53
- Tanzanie	2-23 %	42-43
- Zambie	22 %	4
- Zaïre	4-23	33-47- 57
- Etats Unis d'Amérique (noirs)	7-17 %	47

- Ces variations en fonction de l'âge sont habituellement expliquées par une plus forte létalité chez les sujets déficitaires que chez les sujets non déficitaires.

- Notre enquête semblerait donc montrer que à l'inverse de ce qui se passe dans d'autres pays, le déficit en G6PD ne réduit pas sensiblement l'espérance de vie des nouveaux-nés maliens. On peut toutefois se demander si l'identité des pourcentages de déficitaires chez le nourrisson et l'adulte ne s'explique pas par la conjonction de deux phénomènes aux effets contradictoires : d'une part une plus forte mortalité néonatale chez les déficitaires (notamment par icterè nucléaire) d'autre part une réduction de la mortalité infantile du fait d'une certaine protection à l'égard du paludisme pernicieux.

3^{me} Répartition des variantes (voir tableau n°11)

- Sur les 84 électrophorèses de G6PD, nous avons trouvé 40 variantes de migration rapide (37 des Gd (+)A et 3 Gd (-) A ; et 41 variantes lentes (Gd (+) B). Dans le sexe masculin les variantes se répartissent de la manière suivante : 43 % Gd (+)B, 51 % Gd (+) A et 6 % de Gd (-) A. Il faut souligner que malheureusement la variante de plusieurs ~~subjecte~~ **subjecte** déficitaires n'a pu être précisée avec certitude car l'électrophorèse ne montrait pas de bande suffisamment nette pour être interprétée. Il serait souhaitable de reprendre notre étude en effectuant des électrophorèses non pas sur l'hémolyat mais sur une préparation concentrée et purifiée (Kahn coll. réf. 25)- Pour caractériser complètement ces variantes il serait indispensable de pratiquer une étude biochimique complète .

- En ce qui concerne les variantes non déficitaires, la comparaison avec d'autres enquêtes menées en Afrique noire (tableau n°11) montre que nous avons trouvé plus de variantes rapides Gd A que les autres auteurs, cela tient sans doute au caractère trop restreint de notre échantillon.

- Quant aux variantes déficitaires il est difficile de comparer nos résultats fragmentaires avec ceux des pays voisins. Dans la plupart des pays d'Afrique de l'Ouest la quasi totalité des variantes déficitaires ont une migration rapide Gd (-) A (réf. 10-30-39). La plupart des autres variantes déficitaires sont exceptionnelles: variante Joliet, variante Columbus, variante Gd(-) Gabon (Kaplan réf. 29) variante Gd(-) Dakar et Gd (-) Matam (Kahn réf. 25)...

TABLEAU N° 11.- POURCENTAGE DES PRINCIPALES VARIANTES DE G6PD
RENCONTREES DANS LA RACE NOIRE

P A Y S	Gd(+) _B	Gd(+) _A	Gd(-) _A	Gd(-) _{Mali}	R E F E R E N C E
COTE D'IVOIRE	59 %	22,8 %	18,2 %	-	10
MALI	43 %	51 %	6 %	?	notre étude
MALI	52 %	21 %	12,5 %	12,5 %	25
NIGERIA	57 %	21 %	21 %	- -	39
SENEGAL	65 %	24,2 %	1,5 %	4,5 %	25
NOIRS AMERICAIN	70 %	18 %	12 %	-	-48

Toutefois la variante Gd (-) Mali mis en évidence à Paris par Kahn et coll. chez les migrants originaires de l'Afrique de l'Ouest semble extrêmement fréquente : 12,5 % des Maliens et 4,5 % des Sénégalais explorés en France étaient porteurs de cette variante. Malheureusement cette variante est techniquement difficile à mettre en évidence : elle ne donne pas de bandes interprétables sur l'électrophorèse de G6PD standard. Pour étudier sa mobilité électrophorétique analogue à celle de la Gd (+) B, il faut recourir à des préparations concentrées ou à l'étude des globules blancs et des plaquettes; cette étude électrophorétique doit être complétée par une batterie de test biochimique pour assurer formellement son identification.

4^{ème} Retentissement clinique du déficit en G6PD

4.1.- Sur ce point notre enquête est très insuffisante puisqu'elle n'a permis que de confirmer la plus grande fréquence des anémies chez les adultes déficitaires que chez les non déficitaires. Malheureusement les modalités de notre enquête ne nous ont pas permis de préciser d'avantage la place qui revient au déficit en G6PD dans la pathologie du nouveau-né et de l'adulte.

4.2.- En ce qui concerne les adultes africains, de nombreux travaux soulignent le rôle capital de l'enzymopathie dans les anémies hémolytiques (Réf.20-26-31- 33- 48- 55)-

La liste de médicaments susceptibles d'induire une hémolyse s'allonge sans cesse. Aux produits connus de longue date (sulfamides, sulfones, amino quinoléine cf. tableau n°4) se sont ajoutés récemment des produits importants: Ambilhar (réf.11) et même peut être nivaquine, aspirine (réf.47) voire Glifanan. A ces médicaments modernes s'ajoutent de nombreux produits de la pharmacopée traditionnelle. Ainsi au Nigéria nombreuses préparations traditionnelles ont un effet oxydant car elles contiennent du naphthalène.

L'hémolyse n'est pas toujours aussi bénigne qu'il est classique de le dire. Elle peut se compliquer d'hémoglobinurie et d'insuffisance rénale (réf.1 et 2) . Sur 20 cas d'hémoglobinurie, Ahmed et Olowe au Nigéria ont retrouvé 15 déficitaires en G6PD.

les relations entre déficit en G6PD et infections sont diversément appréciées. Les hémolyses semblent s'observer fréquemment chez les sujets déficitaires faisant une typhoïde (réf. 1-33-34), hépatite virale (réf.26), voire pneumonie (réf.60).

4.3.- Chez les nouveaux-nés, le déficit semble responsable d'un assez grand nombre d'hémolyse parfois compliquée d'ictère nucléaire. Cet accident très classique par la variété méditerranéenne du déficit en G6PD semblait jusqu'à présent sinon inconnu du moins exceptionnel dans la variété africaine du déficit en G6PD. En fait il n'en est rien que le montrent les enquêtes menées au Nigéria (réf.22) et au Sénégal (réf.46-50). Le tableau clinique n'a rien de particulier. Les auteurs Sénégalais suggèrent que les tisanes administrées aux femmes enceintes dans un but cytotoxique contiennent des substances oxydantes susceptibles d'induire une hémolyse aiguë chez le nouveau-né.

5.- Relation du déficit en G6PD avec les hémoglobinoopathies et le paludisme.

Sur ce point notre enquête n'apporte aucun fait nouveau de telle sorte que nous ne nous y attardons pas.

5.1.- Hémoglobinoopathies

La drépanocytose peut gêner la mise en évidence du déficit du fait de la reticulose qu'elle induit (réf.39-49) -

Chez les drépanocytaires adultes les crises dites hyperhémolytiques sont parfois dues à un déficit en G6PD associé (réf.56).

Pionelli (réf.46) se demande si le déficit en G6PD ne protège pas dans une certaine mesure contre les accidents cliniques de la drépanocytose, mais ses arguments sont peu convaincants.

5-2.- Paludisme

Le rôle protecteur du déficit en G6PD à l'égard du paludisme à plasmodium falciparum, envisagé par analogie avec celui du gène drépanocyttaire, n'est pas démontré.

- Les enquêtes épidémiologiques (réf.8-9-51-52) donnent des résultats contradictoires. Les cliniciens constatent qu'il existe des accès pernicleux chez les enfants déficitaires. Les biochimiques élaborent d'ingénieuses hypothèses le trophozoïte de plasmodium falciparum métaboliserait du G6P avec la G6PD érythrocytaire (réf.59). L'accumulation du glutathion disulfite dans l'hématie - 1 - 164 - 11 - en G6PD inhiberait la synthèse protéique des plasmodiums. .../.

QUATRIEME PARTIE
PROJETS D'AVENIR

PROJETS D'AVENIR1°) Introduction

Notre enquête préliminaire a bien montré la très grande fréquence du déficit en G6PD dans la population Bamakoise de sexe masculin.

Malheureusement du fait des contingences techniques indépendantes de notre volonté: elle ne nous a pas permis d'étudier la répartition de la tare dans l'ensemble du pays, ni de préciser son rôle exact dans la genèse des hémolyses du nourrisson et de l'adulte.

Il est donc très souhaitable d'entreprendre des enquêtes complémentaires pour répondre à ces questions. Enfin, si, comme nous le pensons, le rôle important du déficit en G6PD dans la pathologie malienne se confirme, il faudra dans un proche avenir envisager un certain nombre de mesures prophylactiques au niveau individuel et collectif.

2°) Enquête à entreprendre au Mali

2.-1.- L'établissement de la carte géographique du déficit en G6PD est indispensable car il est impossible de transposer à l'ensemble du pays les résultats de Bamako. La structure ethnique du Mali est en effet très hétérogène si notre échantillon comporte des représentants des quatre principales ethnies, elle ne permet cependant aucune conclusion quant aux ethnies minoritaires et notamment à celle de la 6ème et 7ème Régions.

2.2.- Le rôle exact du déficit en G6PD dans les hémolyses aiguës de l'adulte au Mali doit également être précisé, plusieurs types d'enquêtes sont envisagés:

- Dosages systématiques des G6PD chez tous les sujets anémiques hospitalisés dans les services médicaux de Bamako complés à une enquête médicamenteuse, clinique et biologique rigoureuse.

- Surveillance systématique clinique et biologique des **sujets** déficitaires soumis à une drogue potentiellement hémolysante; il est particulièrement important de savoir si les médicaments d'usage aussi courant que les sulfamides, les sulfones, le niridazole (Ambilhar) sont effectivement toxiques chez les maliens déficitaires en G6PD.

On envisage de surveiller notamment les lépreux suivis à l'Institut Marchoux qui reçoivent pratiquement tous des sulfamides et des sulfones.

- L'objectif recherché est l'établissement d'une liste aussi exhaustive que possible des médicaments hémolysants chez les sujets déficitaires en G6PD.

- Une telle liste devra bien entendu être régulièrement mise à jour, par le contrôle systématique de la tolérance des sujets déficitaires en G6PD à l'égard des nouvelles molécules mises sur le marché .:

2.3.- Le rôle éventuel du déficit en G6PD à la genèse des ictères néonataux au Mali, devrait faire l'objet d'une étude clinique et biologique (dosage systématique de la bilirubine, de l'hémoglobine et du taux de G6PD dans le sang du cordon).

2.4.- Sur le plan scientifique il est intéressant de chercher à mieux caractériser des différentes variantes de la G6PD rencontrées au Mali mais cela nécessite malheureusement un matériel lourd. Il est également utile par des enquêtes mixtes parasitologiques et hématologiques de tenter de préciser les relations éventuelles du déficit en G6PD avec le paludisme.

3.°) Mesures prophylactiques envisageables au Mali

3.1.- Dépistage systématique

Le dosage semi quantitatif des G6PD selon la technique de Motulsky est peu onereux (50 FM) ; sa réalisation technique est d'une grande simplicité. Il pourrait donc être aisément pratiqué par la plupart des laboratoires de biologie Maliens.

On pourrait également effectuer ce dépistage par la méthode des confettis, le sang recueilli sur un fragment de papier buvard est expédié par la poste à un laboratoire équipé.

S'il est difficile actuellement de généraliser le dépistage à l'ensemble de la population, les enquêtes partielles pourraient d'ores et déjà intéresser certaines catégories de sujets : élèves, employés, nouveaux-nés dans les maternités...

Par ailleurs il serait simple de coupler systématiquement ce dépistage à celui des hémoglobinopathies dont l'importance n'a pas besoin d'être soulignée.

3.2.- Les informations concernant les médicaments hémolyants chez les sujets déficitaires devraient être largement diffusées dans le corps médical et paramédical.

3.3.- Les sujets dépistés devraient recevoir un document précisant qu'ils sont déficitaires en G6PD et ne doivent pas recevoir un certain nombre de médicaments. (voir page suivante). Il serait peut être judicieux de regrouper la carte du groupe sanguin, le résultat du dosage de G6PD et éventuellement celui de l'électrophorèse de l'hémoglobine.

CERTIFICAT A CONSERVER ET A PRESENTER
A CHAQUE CONSULTATION MEDICALE

Monsieur

Madame

Mademoiselle

est atteint(e) d'un déficit en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase érythrocytaire (G6PD).

L'administration des médicaments suivants est susceptible de provoquer chez lui (elle) une anémie hémolytique parfois sévère. Il est donc préférable d'éviter ces médicaments ou, s'ils sont rigoureusement indispensables, de les donner sous strict contrôle médical:

- tous les sulfamides : Sultirène, Bactrim, Eusaprim, Fanasil, etc.
- toutes les sulfones : Disulone...
- certains antibactériens : acide paraaminosalicylique (PAS)
acide nalidixique (Negram)
nitrofuranes (Furadoïne, Furoxane, Altafur...)
- certains antipaludiques : Fansidar
amino-8-quinoléines (Rhodopréquine, Prémaline N)
mépacrine (Quinacrine)
- un antibilharzien : niridazole (Ambilhar)
- de nombreux analgésiques antipyrétiques :
Acétanilide
Phénacétine
Amidopyrine et noramidopyrine
Aspirine, exceptionnellement
Glaphénine (Glifanan, Adalgur), exceptionnellement
- des produits divers : vitamine K 1
antiarythmiques (quinidine, hydroquinidine)
naphtalène
phényl-hydrazine
bleu de méthylène
dimercaprol (BAL)
trinitrine (Trinitrine, Natirose)

A BAMAKO, LE 197...

Pr. Ag. B. DUFLO

CINQUIEME PARTIE
CONCLUSION

C O N C L U S I O N

A.- Nous avons effectué une enquête sur les déficits en G6PD et les variantes de cette enzyme érythrocytaire à Bamako.

1- La prévalence du déficit en G6PD au Mali est l'une des plus élevées d'Afrique noire. Sur 308 dosages, effectués chez des sujets du sexe masculin par la méthode semi-quantitative de Motulsky, nous avons trouvé 55 déficients total ou partiel soit 17,8 %.

2- La Prévalence du déficit est la même chez les adultes et les nouveaux-nés

Nous avons en effet trouvé 33 déficients sur 184 hommes adultes (17,9%) et 22 déficients parmi 124 garçons nouveaux-nés (17,7 %).

Cette égalité de la prévalence chez l'adulte et le nouveau-né plaide, contre le rôle protecteur du déficit en G6PD à l'égard du paludisme à *Plasmodium falciparum* admis par certains auteurs. On peut toutefois admettre que cette stabilité de la prévalence du déficit en G6PD résulte de l'addition de deux facteurs agissant en sens inverse :

Les accidents hémolytiques augmenteraient la mortalité néonatale des sujets déficients alors que la moindre fréquence des accès pernicioeux à *Plasmodium falciparum* réduirait leur mortalité infantile.

3- La Prévalence du déficit en G6PD est sensiblement identique dans les quatre principales ethnies de la Région de Bamako: Bambaras, Malinkés, Peuhis, Sarakolés.... Mais ce résultat demande confirmation sur un plus vaste échantillon.

4- Les modalités de notre enquête ne nous ont pas permis d'apprécier avec exactitude l'importance du déficit en G6PD dans la gène des ictères néonataux et des hémolyses aiguës de l'adulte. Toutefois dans notre étude la fréquence des anémies est plus élevée chez les sujets déficients en G6PD que chez ceux qui ne le sont pas.

5- Les variantes de la G6PD ont été étudiées par l'électrophorèse (qui a été pratiquée chez 84 adultes : 57 hommes, 27 femmes)

Chez les hommes la variante Gd (+)A caractéristique de la race noire domine avec 32 cas (56 %), mais 25 sujets (44 %) ont la variété cosmopolite Gd(+).B. Parmi les 27 femmes 24 sont homozygotes 16 Gd(+).B 8Gd(+).A, 3 sont hétérozygotes Gd(+). AB.

.Faute de moyens techniques appropriés, il ne nous a pas été possible de caractériser la variante de la plupart des sujets déficitaires. Nous n'avons identifié avec certitude que 2 variantes Gd(-) A -.

Chez les autres sujets déficitaires, la bande électrophorétique était trop pâle pour être interprétable, il est vraisemblable que ces cas correspondaient à la variante Gd(-) Mali, dont l'une des caractéristiques est précisément de ne pas être visible sur les électrophorèses standard (Kahn et coll.). Cette hypothèse demande confirmation.

B.- Notre étude ne constitue qu'une enquête préliminaire qui devra nécessairement être complétée par d'autres travaux permettant :

- d'établir la carte géographique et ethnique du déficit en G6PD au Mali,
- de définir le rôle du déficit en G6PD dans la genèse des ictères néonataux au Mali.
- de compléter la liste des médicaments potentiellement hémolytiques chez les sujets déficitaires en G6PD (sans omettre les médicaments de la pharmacopée traditionnelle)
- de préciser les variantes de l'enzyme par des études biochimiques plus poussées.

C.- Un certain nombre de mesures prophylactiques doivent être envisagés au Mali.

- Le dépistage systématique des déficits en G6PD , techniquement facile et peu onéreux, devrait être largement répandu ; il pourrait être utilement couplé à celui des hémoglobinopathies.
- Le corps médical et paramédical devrait être mieux averti du danger de certains médicaments chez les sujets déficitaires en G6PD.
- Les Patients devraient recevoir un document précisant qu'ils sont déficitaires en G6PD et ne doivent pas recevoir un certain nombre de médicaments.

SIXIEME PARTIE
B I B L I O G R A P H I E

- 1.- Adu (D.) , Amin - Addo (Y.) et Foli (A.K.), Yebouah (E.D.), Quartery (J.K.M.), Ribeiro (B.F.) - Acute renal failure in tropical Africa - Brit. Méd.J., 1976, 2 , 890- 892.
- 2.- Ahmed (I.) et Olowe (O.) - Haemoglobinuria in Nigerian Children - Afr.J. Méd. Science, 1971, 2 , 101- 108.
- 3.- Allison (A.C.) , Charles (L.J.) et Mc Gregor (I.A.), Erythrocyte glucose - 6- phosphate deshydrogenase deficiency in West Africa - Nature, 1961, 190, 1193- 1199.
- 4.- Barclay (G.P.T.), Jones (H.I.), et Splaine (M.) , - A Survey of the incidence of sickle cell trait and glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency in Zambia - Trans roy- Soc, trop.Med.Hyg., 1970, 64 , 73 -93.
- 5.- Bernard (J), Levy (B) et Varet (B.) . Enzymopathies du globule rouge in : maladies du Sang , Collection médico-chirurgicale - Paris, 1976, Flammarion édit.
- 6.- Bernard (J.), et Ruffie (J.)- Hématologie géographique - Tome I, Paris, 1966, Masson édit.
- 7.- Beutler (E.). - Glucose -6- phosphate deshydrogenase deficiency in : Stanbury (J.B.), Diseases of the blood, éd 5, 1972 -
- 8.- Biezzie (U.), Lucars (A.C.), et Luzzato (L.). G6PD et Paludisme -Lancet 1972, 1 , 107- 110, -
- 9.- Butler (T.). G6PD deficiency and malaria in black American in Viet nam, Milit - Med, 1973, 130, 153-155.
- 10.- Cabannes (R.), et Daniel (J.). Glucose-6- phosphate deshydrogenase en Côte d'Ivoire (note préliminaire).Ann. Université Abidjan, 1972, 6 , 97-103-
- 11.- Chan (T.K.) et Mc Fad Zean (A.J.S.). Haemolytic effect of trimethoprim - Sulphonethoxazole in G6PD deficiency Trans.roy. Soc. trop. Med. Hyg., 1974, 68 , 61 - 62 .
- 11.bis.- Carson (P.E.), Flanagan (C.I.), Ickes (C.E.) et Alving (A.S.). Enzymatic deficiency in primaquine sensitive erythrocytes. Science, 1956, 124, 484-485
- 12.- Coulaud (J.P.), Ba (M.), Payet (S.) et Kaplan (J.C.). A propos de l'effet hémolytique du niridazole chez les sujets déficients en G6PD. Nouv.Presse méd., 1976, 5 , 2720 -2721.
- 13.- Diebolt (G.) et Linhard (J.). Etude sur la déficience en G6PD chez les Africains de la région de Dakar suivant les ethnies. Bull.Soc, méd. Aff-noire Lang.fr., 1968, 13 , 1022 - 23,/..

- 14.- Diebolt (G.) et Linhard (J.)-Hemoglobinoses et deficiences en G6PD chez les Africains de la region de Dakar . Bull. m^ém.Fac. m^éd.Pharm.Dakar, 1969, 17, 165.
- 15.- Dow (P.A.), Petteway (M.B.) et Alperin (J.B.). Simplified method for G6PD Screening using blood collected on filter paper - Amer.J. Clin. Path., 1974, 61, 333- 336
- 16.- Durenne (S.A.) Karaklis (A.), Valares (T.) et Stavrakakis (D.), Risk of severe jaundice in Glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency in the newborn - Defference in populations groups- lancet, 1964, 2 , 121C.
- 17.- Ellis (N.) , et Alperin (J.B.). **A Rapid** method for electrophoresis of erythrocyte glucose-6-phosphate deshydrogenase on cellulose acetate plates, Amer - J. Clin. Path., 1972, 57, 534-536.
- 18.- Ellis (H.A.) , et Kirkman (H.N.). A colorometric method for assay of erythrocytic glucose-6-phosphate deshydrogenase - Proc - Soc- exper.Biol.Med., 1961, 106 , 607.
- 19.- Gentilini (M.) et Duflo (B.). Medecine tropicale 2^e édit. Paris, 1977, Flammarion édit.
- 20.- Gilles (H.M.), et Taylor (B.G.). The existence of the Glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency trait in Nigeria and its clinical implications- Ann.trop.Med.Parasitol., 1961, 55, 64-69
- 21.- Hassan (M.M.). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Sudan- J. trop.Med.Hyg., 1971, 74 , 187-188.
- 22.- Hendrickse (R.G.). Aspects of tropical pediatries -Trans.roy.Soc.trop. Med.Hyg., 1976, 70 , 263.
- 23.- Herz (F.), Kaplan (J.C.), et Seleye (E.S.). Diagnostic de l'insuffisance en G6PD chez l'homme noir malgré une crise hémolytique. Blood, 1970, 35, 90-93
- 24.- Jilly (P.) , et N'Krumah (F.K.). A survey of anemia in children in Korle Bu hospital With special reference to malaria- Ghana med.J, 1964, 3, 113-124
- 25.- Kahn (A.), Boivin (P.) et Lagneau (J.). Phénotypes de la glucose-6-phosphate deshydrogenase erythrocytaire dans la race noire. Etude de 301 noirs vivant en France et description de 9 variantes différentes. Fréquence élevée d'un enzyme déficitaire de migration "B". Humangenetik, 1973, 18, 261-270.
- 26.- Kaplan (J.C.). Enzymopathies erythrocytaires d'origine génétique. in : Shapira (G.), et Dreyfus (J.C.), Pathologie moléculaire, Paris, 1975, Masson édit. pp 220- 252.
- 27.- Kaplan (J.C.). Defective molecular variants of G6PD and methaemoglobin-reductase. J.clin.Path, 1974, 27, Suppl 8, 134-141.

- 28.- Kaplan (J.C.) . Variantes rares de la glucose-6-phosphate deshydrogenase erythrocytaire., Ann. Soc. belge Méd. trop., 1969, 49, 229- 244
- 29.- Kauffmann (J.M.), Denis (B.), et Dodin (A.). Depistage systématique du déficit erythrocytaire en G6PD chez 242 nouveaux-nés à Tanarive. Ann. Université Madagascar, 1966,4,137 - 140
- 30.- Kasowa (N.S.), et Kosowa (E.M.).- Molecular basis for selective advantage of glucose-6-phosphate deshydrogenase deficient individuals exposed to malaria. lancet, 1970, 4, 1343- 1344 .
- 31.- Knight (R.H.), et Roberston (DH.H.). The Prevalence of the erythrocyte G6PD deficiency among africans in Uganda Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 1963, 57, 95 100.
- 32.- Knox (E.G.), et Mac Gregor (I.A.) G6PD deficiency in a Gambian village. Trans. roy. Soc. trop-Med. Hyg., 1965, 59, 46-53.
- 33.- Lambotte (C.), Durenne (J.M.), et Israël (E.) La deficiencie en glucose-6-phosphate deshydrogenase au Congo. Aspects génétiques, cliniques et de santé Publique Ann. Soc. Belge Méd. trop., 1962, 48, 473- 494
- 34 .- Lampe (R.), et al. G6PD deficiency in thai children With typhoid fever - Trop. Dis. Bull., 1976, 73, III (abstract n°327).
- 35.- Linhard (J.), Baylet (R.), et Malvoisin (J.). Premiers résultats sur les deficiencias en G6PD dans la région de Dakar. Bull. Soc. Méd. Afr. noire lang. fr., 1964, 9, 269-270
- 36.- Linvingstone (F.B.), Abnormal hemoglobins in human population. Chicago, 1967, Adline Publishing Co., édit.
- 37.- Lopez (R.), et Cooperman (J.M.). Deficiencie en G6PD et hyperbilirubinémie du nourrisson - Amer. J. Dis. child, 1971, 122, 66-70.
- 38.- Luzzato (L.). Inherited hemolytic States : glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency. Clinics in Haemat., 1975, 4, n°1, 83-107
- 39.- Luzzato (L.), et Allan (N.C.). Relations hip between the genes for glucose -6-phosphate dehydrogenase in a Nigeria Population. Nature (London), 1963, 219, 1041- 1042.
- 40.- Luzzato (L.), Usanga (E.A.), et Reddy (S). glucose-6-phosphate deshydrogenase deficient red celle : resistance to infection by malarial parasites. Science (Washington), 1969, 164, 339-342
- 41.- Mc Caffrey (R.P.), Varid (Z.) et Kent (K.). Acute hemolysis With ambilhar treatment in glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiencie. Trans roy. Soc. trop. Med. Hyg., 1972, 66, 795 - 797

- 42.- Marti (H.R.), ~~Hollander~~ (L), et Butler (R.°). Les groupes d'haptoglobine , groupes Gm et Gc, hémoglobine S et déficience en glucose-6-phosphate deshydrogenase. Leur fréquence en Tanzanie du Sud . Ann.Soc. Belge Méd.top., 1969, 49, 179-184
- 43.- Marti (H.R.), Schaepf (K.), et Gsell(O.R.)., Frequency of haemoglobin S and G6PD deshydrogenase deficiency in Southern Tanzania -Brit.med.J., 1965, 1, 1476-1477
- 44.- Motulsky (A.G.)- Theoretical and clinical problems of G6PD deficiency- Its occurrence in Africans and its combination with hemoglobinopathy in: Jonxis (J.H.P.), Ab normal haemoglobins in Africa.Philadelphie, 1965, E A- Dovic édit.
- 45.- Motulsky (A.G.), Campbell-Krant (J.M.) Population ~~genetics~~ of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency of the red cell in: Blumberg (B.) Proceedings of the conference on genetic polymorphisms and geographic variations in disease. New York, 1962, Grune et Stratton édit.
- 46.- Nicolas (K.), Oudart (J.L.), Kessie (F.), Martin (L.S.) et Fall (M.). Déficit en glucose-6-phosphate deshydrogenase erythrocytaire (G6PD) chez le nouveau-né africain à Dakar. Sa place dans l'ictère néonatal. Med. Afrique noire, 1976, 23, 509-517.
- 47.- O.M.S. Rapport technique n°366 : Normalisation des techniques d'étude de la G6PD. Genève, 1967.
- 48.- O.Flynn(M.E.) , et HSIA (D.Y.Y.)- Serum bilirubin levels and G6PD deficiency in newborn american Negroes J.Red., 1963, 63, 160
- 49.- Pionelli (S.), Reindorf (C.A.), Arzanian (M.T.), et Corash (L.M.) - clinical and biochemical interaction of glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency and Sickle-cell anemia- New Engel.J.Med., 1972, 287, 213-217
- 50.- Rnot (B.)- Glucose-6-phosphate deshydrogenase variants.Clinical implications- Ann.Soc.belge méd., trop., 1969, 49, 205
- 51.- Rey (M.), Oudart (J.L.), Camerlynck (P.), Diop Mar (I.), et Nouhouayi (A.). Paludisme, hemoglobines et deficit en G6PD . Bull.-Soc.méd.Afrique noire lang.fr., 1965, 10, 659-668 .
- 52.- Richard (J.) Deficit en G6PD à Madagascar, Arch. Inst. Pasteur Madagascar, 1974, 42, 201-203
- 53.- Ringelhann (B.), Dodu, (S.R.A.), Konotey Ahulu (F.I.D.), et Lehman (H.). A survey for haemoglobin variants, thalassaemia and G6PD deshydrogenase deficiency in Northern Ghana. Ghana med.J., 1968, 7, 120-124
- 54.- Robinson (M.J.), Lau (K.S.), Lin (H.P.), et Chan (G.L.). Screening for G6PD deficiency. Med.J. Malaysia, 1976, 30, 187-290.

- 55.- Sankalé (M.) Diop (B.), Sow (A.M.) , et Hountandji (A.), Etude hématoologique et étiologique à propos de 500 cas d'anémie dans un Service de Médecine interne pour adultes à Dakar.
Méd. Afrique noire, 1977, 24, 47-53
- 56.- Smits (H.L.), Oski (F.A.) , et Brody (J.I.). The hemolytic crisis of Sickle cell disease: the role of glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency.
J. Pediat., 1969, 74, 544-551
- 57.- Soonet (J.), et Michaux (J.L.). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, haptoglobin groups, blood groups and sickle cell trait in the Bantu of West Belgian Congo. Nature, 1960, 193, 504-505.
- 58.- Tchernia (G.), Zucker (J.M.), Oudart (J.L.), Doal (M.K.), et Kuakasi (N.).
Fréquence et incidences du déficit en glucose-6-phosphate deshydrogenase erythrocytaire chez le nouveau-né africain à Dakar. Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1971, 11, 145
- 59.- Theakston (R.D.G.), Fletcher (K.A.) et Moore (G.A.)- Glucose-6-phosphate and 5-phosphogluconate deshydrogenase activities in human erythrocytes infected with Plasmodium falciparum. Ann. trop Med. Parasitol. 1976, 70, 125 - 127.
- 60.- Tugwell (P.). G6PD deficiency in Nigerians with Jaundice associated with lobar pneumonia. Lancet, 1973, 2, 968-969
- 61.- Wang (Y.M.), Patterson (J.H.), et Van Bys (J.). The potential use of xylitol in G6PD deficiency anemia - J. clin. Invest., 1971, 50, 1421-1428.
-

S E R M E N T

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes frères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.
