

BURKINA FASO

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Santé (UFR-SDS)

SECTION PHARMACIE



Année Universitaire 2003-2004

Thèse N° : 049

**PREVALENCE DU DEFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGENASE
(G6PD) ET DE L'ASSOCIATION DREPANOCYTOSE
ET DEFICIT EN G6PD CHEZ LES NOUVEAU-NES DANS LA VILLE DE
OUAGADOUGOU (BURKINA-FASO)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2004

Pour l'obtention du grade de Docteur en pharmacie

(Diplôme d'Etat)

Par

Estelle Noëla H. YOUL

Directeur de thèse

Pr. Ag Mamadou SAWADOGO

Codirecteur de thèse :

Dr Eléonore KAFANDO

JURY :

Président : **Pr Robert GUIGUEMDE**

Membres : **Pr. Ag Mamadou SAWADOGO**

Dr Vincent OUEDRAOGO

Dr Eric NACOULMA

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

**Unité de formation et de Recherche
des Sciences de la Santé
(UFR/SDS)**

Année Universitaire 2003/2004

LISTE DES RESPONSABLES DE L'ADMINISTRATION CENTRALE

Directeur	Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO
Directeur Adjoint	Pr. Ag. Arouna OUEDRAOGO
Coordonnateur de la section Médecine	Pr. Ag. Arouna OUEDRAOGO
Coordonnateur de la section Pharmacie	Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO
Directeur des stages de l'UFR SDS (Bobo-Dioulasso)	Pr Ag. Blami DAO
Directeur des stages de la section Médecine	Pr Ag. Alain BOUGOUMA
Directeur des stages de la section Pharmacie	Dr Jean Baptiste NIKIEMA
Secrétaire Principal	M. Fakouo TRAORE
Service Administratif, Financier et Comptable	M. Lazare DOUAMBA
Scolarité	Mme Kadi ZERBO
Bibliothèque	Mme Mariam TRAORE
Secrétaire du Directeur	Mme Juliette DIARI
Secrétaire du Directeur Adjoint	Mme Hakiéta KABRE

LISTE DES RESPONSABLES PEDAGOGIQUES

SECTION MEDECINE

Département de Chirurgie et Spécialités Chirurgicales	Pr. Ag. K. Raphaël OUEDRAOGO
Département de Médecine et Spécialités Médicales	Pr. Joseph Y. DRABO
Département de Sciences Fondamentales et Mixtes	Pr. Ag. Théophile L. TAPSOBA
Département de Santé Publique	Pr. Blaise SONDO
Département de Gynécologie-Obstétrique	Pr. Jean LANKOANDE

SECTION PHARMACIE

Département de Sciences Pharmaceutiques Appliquées	Pr. Innocent Pierre GUISSOU
Département de Sciences Fondamentales et Physico-Chimiques	Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO
Département de Sciences Biologiques Appliquées	Pr. Ag. OUEDRAOGO / TRAORE Rasmata

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR/SDS
AU TITRE DE L'ANNEE 2003 / 2004**

ENSEIGNANTS PERMANENTS

Professeurs titulaires

GUIGUEMDE Tinga Robert	Parasitologie
SOUDRE Bobilwindé Robert	Anatomie-Pathologique
SANOU Amadou	Chirurgie Générale et Digestive
GUISSOU Innocent Pierre	Pharmacologie & Toxicologie
KONE Bibiane	Gynécologie-Obstétrique
SAWADOGO Alphonse	Pédiatrie
SONDO Blaise	Santé Publique
DRABO Y. Joseph	Médecine Interne/Endocrinologie
LANKOANDE Jean	Gynécologie-Obstétrique

Maîtres de Conférences

OUEDRAOGO Kongoré Raphaël	Chirurgie -Traumatologie
TALL François René	Pédiatrie
ILBOUDO Piga Daniel	Gastro-Entérologie
KAM Ludovic	Pédiatrie
OUBA Kampadilemba	Oto-Rhino-Laryngologie
SANOU Issa *(en détachement)	Pédiatrie
WANDAOGO Albert	Chirurgie Pédiatrique
LENGANI Adama	Néphrologie
TRAORE Adama	Dermatologie - Vénérologie
OUEDRAOGO Arouna	Psychiatrie
SANOU Joachim	Anesthésie-Réanimation

TAPSOBA Théophile L.	Biophysique - Médecine Nucléaire
SAWADOGO Mamadou	Biochimie
AKOTIONGA Michel	Gynécologie-Obstétrique
BOUGOUMA Alain	Gastro-Entérologie
CISSE Rabiou	Radiologie
DAO Blami	Gynécologie- Obstétrique
KI-ZERBO Georges	Maladies Infectieuses
OUANGO Jean Gabriel	Psychiatrie
OUEDRAOGO/TRAORE Rasmata	Bactériologie-Virologie
SANO Daman	Chirurgie Viscérale
ZABSONRE Patrice	Cardiologie

Maîtres-Assistants

TRAORE Abdoulaye	Santé Publique
TRAORE Lady Kadidiatou	Parasitologie
TRAORE Si Simon	Chirurgie Viscérale
NIAKARA Ali	Cardiologie
TOURE Boubakar	Gynéco-Obstétrique
NACRO Boubacar	Pédiatrie
KARFO Kapouné	Psychiatrie
KABRE Abel	Neuro-Chirurgie
MILLOGO Athanase	Neurologie
NIKIEMA Jean Baptiste	Pharmacognosie
YE Diarra / OUATTARA	Pédiatrie

BONKOUNGOU Pingwendé	Pédiatrie
OUEDRAOGO Nazinigouba	Réanimation / Physiologie
TRAORE Antoinette / BELEM	Pédiatrie
DAO Maïmouna / OUATTARA	Oto-Rhino-Laryngologie
KAMBOU Timothée	Chirurgie Urologique
BAMOUNI Y. Abel	Radiologie
ZOUBGA Alain	Pneumologie
KYELEM Nicole Marie / ZABRE	Maladies Infectieuses
OUEDRAOGO Laurent	Santé Publique
SAMANDOULOUGOU André K.	Cardiologie
LOUGUE Claudine Léonie / SORGHO	Radiologie
BANDRE Emile	Chirurgie générale et digestive
SANGARE Lassana	Bactériologie-Virologie
OUEDRAOGO Martial	Pneumo-Phtisiologie
NIAMPA Pascal Antoine	Dermatologie - Vénérologie
MEDA Nonfounikoun Dieudonné	Ophthalmologie
SAWADOGO Appolinaire	Gastro-Entérologie
SOME Issa Touriddomon	Chimie Analytique
NEBIE Lucie Valerie Adélaïde	Cardiologie
SEMDE Rasmané	Pharmacie Galénique
DABOUE Arsène M. D.	Ophthalmologie
BAMBARA Moussa	Gynécologie-Obstétrique
BARRO Fatou	Dermatologie - Vénérologie
MILLOGO Françoise Danielle /TRAORE	Gynécologie-Obstétrique
GOUMBRI Olga / LOMPO	Anatomie Pathologique

OUEDRAOGO Théodore

Anatomie Humaine

SERME Abdel Karim

Gastro-Entérologie

THIEBA Blandine

Gynécologie-Obstétrique

ZOUNGRANA Robert O.

Physiologie Humaine

OUEDRAOGO Vincent

Médecine du Travail

SANOU Idrissa

Bactériologie-Virologie

Assistants

DA S. Christophe

Chirurgie Traumatologique

KABRE ELIE

Biochimie

KAFANDO Eléonore

Hématologie

KERE Moussa

Santé Publique

NACOULMA Eric

Hématologie

NACOULMA Innocent

Orthopédie-Traumatologie

OUEDRAOGO Dieudonné

Chirurgie maxillo-faciale

OUEDRAOGO Z. Théodore

Santé Publique

SAKANDE Jean

Biochimie

SANON Aurélien Jean

Chirurgie Digestive

SEKOULE Syranyan

Psychiatrie

Enseignants à temps plein

OUEDRAOGO Hamadé

Anesthésie-Réanimation Physiologie

OUEDRAOGO Moussa

Pharmacologie

THIOMBIANO Rigobert

Maladies Infectieuses

*Je dédie ce travail à papa et maman
Paix à leur âme.*

A NOS MAITRES ET JUGES

AU PRESIDENT DU JURY

Médecin Général Tinga Robert GUIGUEMDE

Professeur titulaire de la Chaire de Parasitologie à l'UFR/SDS Université de Ouagadougou

Responsable du laboratoire de Parasitologie/Entomologie du Centre Muraz de Bobo Dioulasso

Docteur Honoris causa de l'Université de Bordeaux

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse. Vos talents ne sont plus à démontrer, nous sommes tous conscients de l'effort que vous déployez au service de la santé et plus particulièrement dans la recherche sur le paludisme en Afrique.

Vos critiques et suggestions seront prises en compte pour parfaire ce travail.

Veillez accepter, Monsieur le Président, l'expression de ma profonde gratitude.

Aux MEMBRES DU JURY

- **Pr Mamadou SAWADOGO**

Professeur Agrégé en Biochimie à l'UFR/SDS Université de Ouagadougou

Directeur de l'UFR/SDS

Vous êtes le directeur de cette thèse. Malgré votre charge, vous êtes toujours disponible, à l'écoute de tous. Ce travail n'aurait jamais abouti sans votre aide permanente, vos conseils et vos corrections.

Puisse ce travail satisfaire vos souhaits.

- **Dr Vincent OUEDRAOGO**

Maître Assistant en Médecine du Travail à l'UFR/SDS

Vous avez aimablement accepté de juger ce travail. Votre simplicité, vos compétences vous valent l'estime et le respect de tous ceux qui vous connaissent.

Soyez assuré de notre sincère gratitude et de notre profonde estime.

▪ **Dr Eric NACOULMA**

Assistant en Hématologie à l'UFR/SDS

Nous ressentons aujourd'hui une grande satisfaction en vous comptant parmi les membres de ce jury. Nous vous remercions pour tout le temps que vous nous avez consacré, pour votre appui permanent et vos corrections.

Veillez trouver ici le témoignage de toute notre reconnaissance et de notre profonde gratitude.

▪ **Au Dr Eléonore KAFANDO**

Assistant en Hématologie à l'UFR/SDS

Vous avez accepté de co-diriger ce travail. Nous vous remercions pour nous avoir aidée tout au long de ce travail, pour votre disponibilité permanente, vos conseils précieux et surtout votre amitié.

Puisse ce travail être à la limite de vos attentes.

REMERCIEMENTS

- **Aux Assistants** du laboratoire de Biochimie de l'UFR/SDS pour leur disponibilité, leur encadrement et leurs conseils tout au long de ce travail.
- **A toutes les mères** qui ont bien voulu accepter nous laisser prélever le sang de leur bébé après un moment si joyeux et si douloureux.
- **A tout le personnel des maternités** de la Patte d'Oie, de Gounghin, de Schiphra et du CMA du secteur 30 sans qui nous n'aurions pas pu obtenir les 308 bébés inclus dans notre étude. Merci pour votre coopération et pour le noble travail qui est le vôtre.
- **Au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado-Ouédraogo** qui a permis la réalisation de certains de nos examens biologiques.
- **A la Coopération Universitaire au Développement (CUD) Belge** pour sa contribution financière dans le cadre du projet CIUF/Biochimie-Hématologie de l'UFR/SDS.
- **Au professeur J. Paul DEHAYE**, co-promoteur belge du projet CIUF/Biochimie de l'UFR/SDS, pour son appui constant.
- **Au professeur Jean KOULIDIATI** pour son soutien moral inestimable et ses conseils tout au long de notre étude.
- **A mes frères** Evariste, Eric, Edgar et Elisabeth qui m'ont soutenue moralement et financièrement tout au long de mes études. Que nous restions toujours unis comme nos parents nous l'ont appris.
- **A tous mes promotionnaires.** En souvenir des moments agréables et difficiles passés ensemble. Restons toujours solidaires.
- **A tous mes amis** et à toutes celles et ceux qui, d'une manière ou d'une autre, m'ont assistée et soutenue jusqu'à l'aboutissement de ce travail.

L'Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Santé a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	22
II. ENONCE DU PROBLEME.....	25
III. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	28
1. Objectif général	28
2. Objectifs spécifiques	28
IV. GENERALITES.....	30
1. Rappels sur le globule rouge (GR).....	30
1.1- L'hémoglobine	30
1.1.2- Structure de l'hémoglobine	31
1.1.3- Fonction de l'hémoglobine	33
1.1.4- Catabolisme de l'hémoglobine	33
1.2 – Enzymes intra-érythrocytaires	34
2. Les anomalies congénitales du globule rouge.....	37
2.1– Les hémoglobinopathies	37
2.1.1- Les anomalies de synthèse des chaînes de globine	37
2.1.2- Les anomalies de structure de l'hémoglobine ou hémoglobines anormales : Drépanocytose.....	39
2.2- Les enzymopathies érythrocytaires	50
2.2.1- Génétique et épidémiologie du déficit en G6PD	50
2.2.4- Mécanisme physiopathologique de l'hémolyse	53
2.2.5- Symptomatologie clinique et biologique du déficit en G6PD	54
2.2.6- Diagnostic biologique du déficit en G6PD	55
2.2.7- Prise en charge du déficit en G6PD	57
V. MATERIELS ET METHODES.....	61
1. Type d'étude	61
2. Cadre de l'étude	61
2.1- Les Maternités.....	61
2.2- Le Centre Hospitalier Universitaire – Yalgado Ouédraogo (CHU-YO).....	62
2.3- L'Unité de Formation et de Recherche des Sciences de la Santé (UFR/SDS).....	62
3. Population d'étude	63
3.1- Critères d'inclusion	63
3.2- Critères d'exclusion	63
4. Matériels	64
4.1- Instruments de collecte des données cliniques et biologiques	64
4.2- Matériel de prélèvement sanguin	64
4.3- Appareillage utilisé.....	65
4.4- Réactifs de laboratoire utilisés	65
5. Techniques d'étude.....	67
5.1- Le prélèvement sanguin.....	67
5.2- Isofocalisation de l'hémoglobine	67
5.2.1- Principe de la méthode	67

5.2-2- Principe de la coloration	67
5.2-3- Démarche opératoire	68
5.3- L'hémogramme	69
5.3-1- Principe	69
5.3-2- Méthode analytique	70
5.4- Détermination du taux de réticulocyte	70
5.4-1-Principe	70
5.4-2-Technique	70
5.5- Détermination de l'activité de la G6PD	71
5.5-1-Principe	71
5.5-2-Mode opératoire	71
5.6- Détermination de l'activité de l'ASAT intra-érythrocytaire	72
5.6-1-Principe	72
5.6-2-Mode opératoire	73
6. Fiabilité des méthodes analytiques utilisées	74
7. Méthode d'analyse des données	74
8. Ethique.....	74
VI. RESULTATS.....	76
1. Données générales des maternités étudiées.....	76
2. Données générales de l'échantillon	77
3. Paramètres hématologiques	78
4. Répartition des phénotypes dans la population.....	79
5. Activité de la G6PD et de l'ASAT intra-érythrocytaire.....	80
6. Répartition des déficitaires G6PD en fonction du phénotype hémoglobinique.....	84
VII. DISCUSSION DE L'ETUDE.....	88
1. Avantages et limites de l'étude.....	88
2. Discussion des résultats	90
2.1-Valeurs moyennes des paramètres hématologiques	90
2.2-Répartition du phénotype dans la population.....	91
2.3-Activité de la Glucose-6-phosphate-déshydrogenase.....	92
2.3.1- Prévalence du déficit en G6PD	92
2-4- Répartition des déficients en fonction du phénotype.....	97
CONCLUSION	101
RECOMMANDATIONS.....	103
BIBLIOGRAPHIE.....	106
ANNEXES.....	112
RESUME	118

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	: Caractéristiques hématologiques des syndromes drépanocytaires [62].....	49
Tableau II	: Classification OMS des déficiences en G6PD.....	52
Tableau III	: Valeurs moyennes du poids et de la taille dans la population d'étude.....	77
Tableau IV	: Valeurs moyennes des paramètres hématologiques des nouveau-nés étudiés	78
Tableau V	: Répartition des phénotypes dans la population.....	79
Tableau VI	: Valeurs moyennes de l'activité G6PD et de l'ASAT intra-érythrocytaire dans la population en fonction du sexe.....	80
Tableau VII	: Répartition des nouveau-nés selon le taux de la G6PD.....	82
Tableau VIII	: Valeur moyenne de l'activité G6PD chez les nouveau-nés.....	82
Tableau IX	: Valeurs moyennes des paramètres hématologiques chez les patients déficitaires et non déficitaires en G6PD.....	83
Tableau X	: Répartition des phénotypes chez les patients déficitaires en G6PD en fonction du sexe.....	84
Tableau XI	: Répartition des phénotypes chez les patients non déficitaires en G6PD en fonction du sexe.....	85
Tableau XII	: Valeurs moyennes de l'activité G6PD en fonction de la population et du phénotype.....	86
Tableau XIII	: Prévalence du déficit en G6PD chez les drépanocytaires par rapport aux non drépanocytaires.....	86

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les gènes codant pour les chaînes de globine [36]	30
Figure 2 : Evolution de la synthèse des chaînes de globines en fonction de l'âge [36].....	31
Figure 3 : Structure quaternaire de l'Hb [36].	32
Figure 4 : Modèle tridimensionnel de la G6PD [18].	34
Figure 5 : Schéma synthétisant le métabolisme du globule rouge [18].	36
Figure 6 : Distribution de l'allèle Hb S en Afrique et en Asie [18].....	39
Figure 7 : Zones endémiques pour la malaria (a) et la drépanocytose (b) [18].....	40
Figure 8 : Frottis sanguin représentant des drépanocytes [36].	40
Figure 9 : Mécanisme de la falciformation [18].	41
Figure 10 : Profils électrophorétiques à pH alcalin [Notice SEBIA 2001].	46
Figure 11 : Profils électrophorétiques à pH acide [Notice SEBIA 2001].....	46
Figure 12 : Analyse de l'Hb par IEF.	47
Figure 13 : Tracé d'HPLC hétérozygote S [60].....	47
Figure 14 : Distribution du déficit en G6PD dans le monde [51].....	51
Figure 15 : a : Corps de Heinz – b : Eccentrocyte [59].....	56
Figure 16 : Secteurs de la ville de Ouagadougou : Situation géographique des maternités.....	62
Figure 17 : Répartition des nouveau-nés selon la maternité de naissance	76
Figure 18 : Distribution des valeurs de G6PD chez les nouveau-nés	81
Figure 19 : Distribution des valeurs de l'ASAT érythrocytaire chez les nouveau-nés.....	81

TABLE DES ABREVIATIONS ET DES SIGLES

ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine diphosphate
ARN	Acide ribonucléique
ASAT	Aspartate amino-transférase
ATP	Adénosine triphosphosphate
BF	Burkina Faso
CHU-YO	Centre Hospitalier Universitaire – Yalgado Ouédraogo
CM	Centre Médical
CMA	Centre Médical avec Antenne chirurgicale
CSPS	Centre de Santé et de Promotion Sociale
DO	Densité Optique
DPG	Diphospho glycérate
EDTA	Etylène Diamine Tétracétate
Fig	figure
G6PD	Glucose- 6- Phosphate déshydrogénase
GR	Globule Rouge
GSH	Glutathion réduit
GSSG	Glutathion oxydé
Hb	Hémoglobine
HK	Hexokinase
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
LDH	Lactate déshydrogénase
MDH	Malate déshydrogénase
NADP	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate oxydé
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogénase (réduit)
OMS	Organisation mondiale de la santé
PHHF	Persistance Héritaire de l'Hémoglobine fœtale
PK	Pyruvate Kinase
SRE	Système réticulo-endothélial
TGO	Transaminase glutamique-oxaloacétique
TRAP HCl	Triéthanolamine hydrochloride

UI	Unité Internationale
UFR/SDS	Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Santé
VGM	Volume Globulaire Moyen
WHO	World Health Organisation

INTRODUCTION

L. INTRODUCTION

Les hémoglobinopathies sont des pathologies (ou maladies) dues à des anomalies congénitales de l'hémoglobine. Ce sont les maladies génétiques les plus fréquentes chez l'homme. On estime à environ 250 millions le nombre de porteurs de gènes de globine potentiellement pathogènes et à 300.000 à 400.000 le nombre annuel de naissances d'enfants atteints de formes majeures [65].

Il existe deux (02) types d'anomalies de l'Hb : d'une part les défauts de synthèse d'une chaîne de globine, les thalassémies, et d'autre part les anomalies de structure d'une des chaînes de globine, les variants. De toutes les hémoglobines anormales, l'hémoglobine S est de loin la plus fréquente et la plus grave dans ses conséquences en terme de santé publique [9]. La transmission du gène se fait selon le mode autosomal récessif.

Très fréquente chez les noirs américains (10%), la répartition du gène est variable en Afrique (prévalence à la naissance de 1/50 à 1/200) [38], s'observant surtout dans les zones à forte endémie palustre, pouvant atteindre 40% de la population dans certaines régions [8] : 20% au Ghana, 23 à 25% en République Démocratique du Congo [30]. Au Burkina Faso (BF), un nouveau-né sur 8 est porteur de cette hémoglobine anormale [40].

Le syndrome drépanocytaire majeur dans sa forme SS est caractérisé par des accidents hémolytiques sévères récidivants et invalidants et un pronostic souvent grave, surtout dans les pays en développement.

Les enzymopathies sont des maladies génétiques de transmission récessive autosomique ou liée au sexe. Le déficit en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase (G6PD) est le plus fréquent des déficits enzymatiques intra-érythrocytaires intéressant le potentiel réducteur de la cellule chez l'homme. La transmission du gène se fait selon le mode récessif lié au sexe ; le gène est porté par le chromosome X, les hommes sont les plus touchés. Les deux types de déficit les plus répandus sont la G6PD-B⁻ ou déficit de type méditerranéen et la G6PD-A⁻ retrouvée surtout chez les Africains. Plus de 400 millions d'individus dans le monde sont atteints par le déficit en G6PD [10, 37, 51, 58]. Dans la population noire des Etats Unis et dans les pays méditerranéens, sa prévalence va de 1/10 à 1/40 [38] . Au Sénégal sa prévalence est de 8 à 10% [23].

Le déficit en G6PD est responsable de la fragilité érythrocytaire qui se manifeste par une anémie hémolytique chronique associée à des hémolyses aiguës déclenchées par la prise de certains médicaments (primaquine, quinine, paracétamol, sulfamidés...), ou lors de crise diabétique, de fièvre ou d'épisode infectieux. L'ingestion de certains aliments (fèves de la

variété *Vicia faba*) et même l'inhalation des pollens de fleurs de fèves peuvent entraîner une anémie hémolytique dans le type méditerranéen (G6PD-B).

Ces anémies héréditaires sont particulièrement fréquentes dans les pays d'Afrique situés au Sud du Sahara dont le B.F. Le pronostic et le traitement de ces maladies requièrent un diagnostic précis et précoce afin de diminuer la mortalité et la morbidité qui leur sont liées. Le but de notre travail était donc de déterminer la prévalence du déficit en G6PD et celle de l'association drépanocytose et déficit en G6PD chez le nouveau-né burkinabè à travers un diagnostic précis de ces anémies congénitales dès la naissance.

ENONCE DU PROBLEME

II. ENONCE DU PROBLEME

Dans le monde, au moins 4% de naissances vivantes sont concernées par les pathologies génétiques [38]. Selon l'OMS en 1999, les anomalies congénitales constatées ont entraîné le décès de 39000 personnes en Afrique [49].

Les hémoglobinopathies et le déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) sont les anémies héréditaires les plus fréquentes chez l'homme.

En cas de déficit en G6PD, une infection, l'ingestion de fèves ou la prise de certains médicaments tels que certains antipaludéens, anti-inflammatoires, antibiotiques exposent le sujet à une crise hémolytique.

Le Burkina Faso (BF) est un pays situé dans la ceinture sicklémique d'Afrique de l'Ouest où sévit le paludisme de façon endémique et où l'automédication est très courante. Il est aussi bien connu que le déficit en G6PD est répandu dans la population Ouest-africaine. La plupart des antipaludéens commercialisés au BF exposent le sujet à des crises aiguës hémolytiques en cas de déficit en G6PD (quinine, chloroquine).

Par ailleurs, il est démontré que les nourrissons atteints de drépanocytose ont une sensibilité accrue aux infections, notamment au pneumocoque. Ces infections peuvent survenir dès les premiers mois de la vie. Le traitement des crises douloureuses drépanocytaires et de ces infections passe par l'utilisation d'anti-inflammatoires et d'antibiotiques qui seraient susceptibles d'entraîner des crises hémolytiques en cas de déficit en G6PD. Le nouveau-né déficitaire en G6PD a ainsi un risque accru de survenue d'ictère néonatal pouvant entraîner des séquelles neurologiques.

Des études ont montré qu'une détection précoce du déficit permet de diminuer la mortalité et la morbidité du nouveau-né en établissant le diagnostic étiologique de l'ictère et en facilitant les choix thérapeutiques [5].

Afin de contrôler ces anémies héréditaires, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [63, 64] propose de définir des centres de référence et d'adapter le type de contrôle de ces affections selon la situation socioculturelle et le degré d'endémicité de la région.

L'intérêt de la mise en place de ces dépistages est de permettre la prise en charge précoce des enfants malades, ce qui débouchera sans nul doute sur une réduction très significative de la morbidité et de la mortalité des enfants atteints de formes majeures.

Ces deux anomalies congénitales du globule rouge sont toutes deux retrouvées dans les zones d'endémie palustre comme le Burkina Faso. A notre connaissance aucune étude n'a encore été réalisée au BF sur leur existence associée chez le même sujet. Nous nous sommes alors

proposés à travers cette étude de déterminer la prévalence du déficit en G6PD et de l'association de ces deux désordres congénitaux de l'hématie à la naissance.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

III. OBJECTIFS DE L'ETUDE

1. Objetif général

Déterminer la prévalence du déficit en G6PD et celle de l'association drépanocytose et déficit en G6PD parmi les nouveau-nés dans la ville de Ouagadougou.

2. Objectifs spécifiques

- Déterminer les activités G6PD chez les nouveau-nés recrutés dans les maternités de l'étude.
- Etablir la proportion des sujets déficitaires en G6PD.
- Déterminer la nature de l'hémoglobine des sujets de l'étude.
- Dénombrer les sujets drépanocytaires de l'étude.
- Déterminer la proportion de sujets drépanocytaires déficitaires en G6PD.

GENERALITES

IV. GENERALITES

1. Rappels sur le globule rouge (GR)

Les globules rouges ou érythrocytes sont des cellules dépourvues de noyaux, issues des érythroblastes médullaires dont le rôle le plus important est d'assurer le transport de l'oxygène (O_2) et du dioxyde de carbone dans l'organisme (CO_2). Le globule rouge participe aussi au maintien de l'équilibre acido-basique du milieu intérieur [54].

Après maturation dans la moelle, l'érythroblaste expulse son noyau, perd ses organelles et passe dans la circulation où sa durée de vie est de cent vingt (120) jours [18].

1.1- L'hémoglobine

L'hémoglobine (Hb) est la principale protéine cytoplasmique du GR. C'est elle qui fixe l'oxygène. Chez l'homme adulte, l'Hb normale majoritaire est une molécule tétramérique constituée normalement de deux (O_2) sous-unités structurales protéiques appelées globines α et β , associées chacune à une partie non protéique appelée hème.

Chez l'homme la globine α comprend 141 résidus aminoacyles, présentant une arginine en position C-terminale, dont la synthèse est sous le contrôle de gènes localisés sur le chromosome 16.

Quant à la globine β , elle comprend 146 résidus aminoacyles, se terminant par une histidine et dépend de gènes situés sur le chromosome 11 [62].

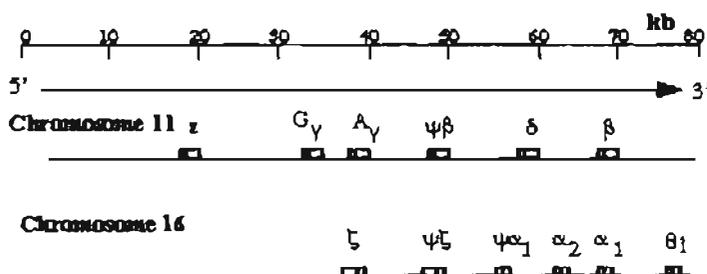


Figure 1 : Les gènes codant pour les chaînes de globine [36].

Les gènes de la famille alpha sont situés dans la région distale du chromosome 16 et ceux de la famille beta sur le chromosome 11. La famille alpha comporte trois gènes fonctionnels. La famille beta en compte cinq : un gène embryonnaire (epsilon), deux gènes fœtaux (gamma) et deux gènes adultes (beta et delta).

Chez le sujet adulte normal, l'érythrocyte comprend trois (03) types d'Hb en proportion bien définie :

- Hb A ($\alpha_2\beta_2$) \approx 97%
- Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$) \approx 2-3%
- Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) \leq 1%

1.1.2- Structure de l'hémoglobine

L'Hb A est faite de quatre (04) chaînes polypeptidiques, deux (02) chaînes α de 141 résidus d'acides aminés et deux (02) chaînes β de 146 résidus et de quatre (04) molécules d'hème [15].

1.1.2.1- La globine

Il s'agit d'une sous-unité structurale protéique de l'hémoglobine, constituée par une chaîne polypeptidique plus ou moins longue de séquence d'acides aminés spécifiques. Les hémoglobines physiologiques de l'adulte normal sont composées de quatre (04) types de globines : alpha α , bêta β , gamma γ et delta δ . Les chaînes α comportent 141 acides aminés ; les chaînes β , γ et δ en renferment 146.

Les chaînes α et β comportent un nombre important de résidus hydrophobes (valine, leucine, alanine), ainsi que de nombreux résidus histidine (8 à 10%) dont les groupements imidazolés sont responsables d'une part essentielle des propriétés fonctionnelles de l'Hb, particulièrement son pouvoir tampon et son rôle dans l'effet Bohr. Il existe une analogie de structure entre ces différentes chaînes. Les chaînes β et γ ne diffèrent entre elles que pour trente sept (37) amino-acyls ; les chaînes β et δ que pour 10 résidus [3].

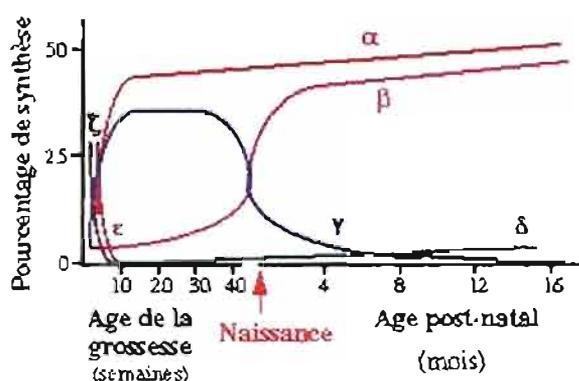


Figure 2 : Evolution de la synthèse des chaînes de globines en fonction de l'âge [36].

La structure quaternaire est tétramérique avec des contacts lâches entre les deux chaînes homologues α ou β , étroits entre les chaînes hétérologues. Une mutation d'un seul acide aminé peut suffire, selon sa position, à modifier la charge électrique et la structure secondaire à quaternaire de toute la molécule [66].

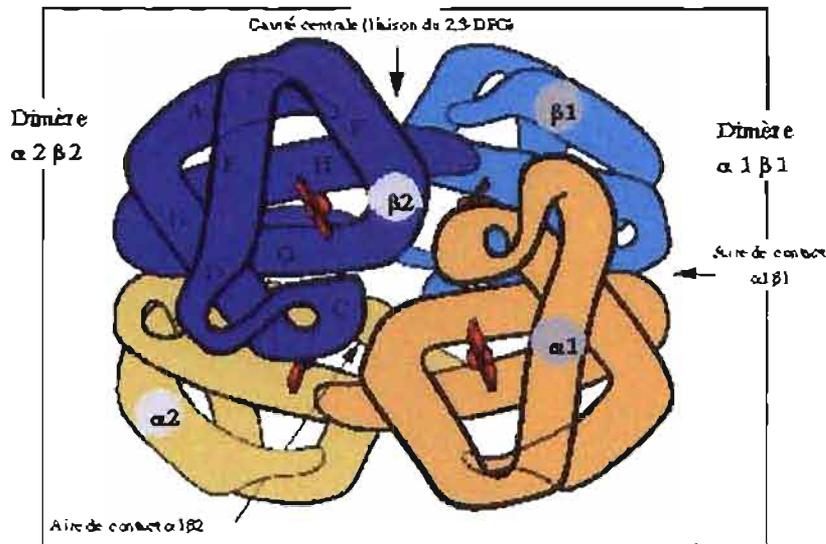


Figure 3 : Structure quaternaire de l'Hb : globine β (en bleu azure et océan) ; la globine α (en jaune) [36].

1.1.2.2- L'hème

L'hème est constituée par une protoporphyrine (Protoporphyrine IX), noyau tétra pyrrolique ayant à son centre un atome de fer ferreux. La protoporphyrine est ainsi constituée de quatre cycles pyrroliques unis par l'intermédiaire de ponts méthènes (-CH=) et substitués par des groupes méthyle, propionate et vinyle dont les dispositions sont caractéristiques [62].

Le fer a six (06) liaisons de coordinances : quatre (04) interviennent dans la structure de l'hème, la cinquième amarre l'hème à la globine au niveau de l'histidine F8 (histidine proximale). La sixième peut ainsi fixer une petite molécule telle l'oxygène, appelée « ligand ». Ce ligand est en rapport avec l'histidine E7 (histidine distale).

1.1.3- Fonction de l'hémoglobine

L'hémoglobine qui constitue 33% du poids d'un globule rouge a trois fonctions principales : transporter l'oxygène des poumons aux tissus, permettre le transport d'une partie du gaz carbonique des tissus aux poumons, tamponner les protons H^+ libérés par les tissus [15].

L'hémoglobine peut transporter jusqu'à 1,39 ml d'oxygène par gramme. Le degré de saturation est dépendant de la pression d'oxygène qui varie de 100 mm Hg dans le sang artériel à 35 mm Hg dans le sang veineux.

Le transport du CO_2 par les globules rouges ne relève pas d'une liaison directe à l'hème. Seulement 25% du CO_2 est lié à l'extrémité N-terminale des groupes aminés de l'hémoglobine désoxygénée. La carbinohémoglobine ainsi formée suit une courbe de dissociation analogue à celle de l'oxygène, et dépendant de la pression partielle en CO_2 du sang [28].

A l'intérieur de l'hématie, l'hémoglobine fonctionne comme un tampon et capte les protons, en particulier au niveau des ponts salins, stabilisant la structure désoxygénée [60]. La concentration accrue des ions H^+ au niveau des tissus, correspondant à une baisse du pH, diminue l'affinité de l'Hb pour l' O_2 et favorise la libération de ce dernier. Cette réciprocité est connue sous le nom d'effet Bohr, qui joue un rôle clé dans le pouvoir tampon du sang et dans le transfert du CO_2 vers l'alvéole pulmonaire [15].

1.1.4- Catabolisme de l'hémoglobine

Après environ cent vingt (120) jours d'existence, les érythrocytes deviennent porteurs de stigmates devant entraîner leur mort, c'est-à-dire leur retrait de la circulation par les cellules du système réticulo-endothélial. La plupart des activités enzymatiques diminuent. Certaines situations accélèrent le vieillissement érythrocytaire, en particulier celles qui augmentent le stress oxydatif (thalassémies, hémoglobines instables) [17].

Les GR altérés ou anormaux sont phagocytés par les cellules macrophagiques qui les détruisent dans leur cytoplasme. Les stromas y sont décomposés, le fer est réutilisé par l'hématopoïèse. Quant à la globine, elle est dégradée en acides aminés. Le noyau tétrapyrrolique de l'hème est transformé sous l'action d'enzymes spécifiques dans la cellule macrophagique en une série de pigments avec libération d'oxyde de carbone, et finalement libéré dans le plasma sous forme de bilirubine libre (non conjuguée) qui est fixée sur l'albumine et transportée vers les cellules hépatiques. La bilirubine non conjuguée possède

une propriété particulière qui fait chez le nouveau-né tout le danger de son accumulation dans le plasma : elle est liposoluble et peut, lorsque le seuil plasmatique dépasse les capacités de fixation à l'albumine, passer dans les centres nerveux, y créant des lésions irréversibles (ictère nucléaire de la maladie hémolytique du nouveau-né) [11].

1.2 – Enzymes intra-érythrocytaires

Sans noyau, l'érythrocyte ne peut synthétiser de nouvelles enzymes pour remplacer celles qui se détériorent au cours de la vie de la cellule. Les enzymes érythrocytaires constituent donc les systèmes de protection et de production d'énergie [15].

1.2.1- La glucose-6-phosphate déshydrogénase

La G6PD est une enzyme clef du shunt des pentoses phosphates, source essentielle du NADPH pour la cellule.

La forme monomérique de la G6PD contient 515 acides aminés et a un poids moléculaire de plus de 59.000 Da. La forme active in vivo de la G6PD est un dimère contenant une certaine quantité de NADP. Le site de fixation pour la G6PD est l'acide aminé 205 (Lysine 205) [43]. Les sites de fixation pour le NADP sont Gly-Ala-Gly-Asp-Leu-Ala.

L'agrégation des monomères inactifs en dimères catalytiques nécessite la présence du NADP qui joue un « rôle structural ».

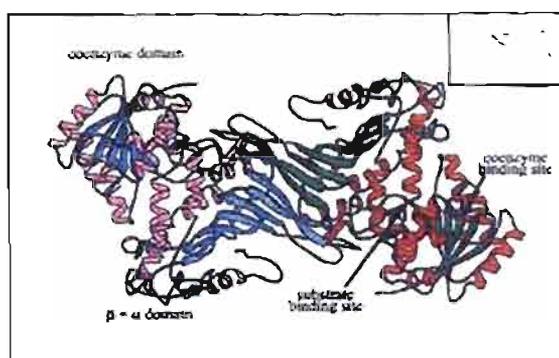


Figure 4 : Modèle tridimensionnel de la G6PD [18].

La dégradation de chaque molécule de glucose s'accompagne de la réduction de deux (02) molécules de NADP^+ en NADPH par la G6PD et la 6-phospho-gluconate déshydrogénase [18]. En effet, au cours de la réaction, il se produit la formation d'un (01) NADPH qui va servir à la réduction du glutathion oxydé (GSSG) en glutathion réduit (GSH). Puis au niveau de la 6-phospho-gluconate déshydrogénase, il se forme une deuxième molécule de NADPH et un (01) CO_2 ; enfin, la transcétolase et la transaldolase permettent le retour à la voie d'Embden-Meyerhof [24].

1.2.2- La pyruvate kinase

Elle est une des enzymes limitantes de la voie d'Embden-Meyerhof, catalysant la conversion du phosphoénol-pyruvate en pyruvate. La forme active de l'enzyme est un hétérotétramère [18]. Avec l'hexokinase et la phosphofructokinase, elle règle le débit de la glycolyse anaérobie. Avec la 3-phosphoglycérate-kinase, elle produit l'ATP nécessaire à l'intégrité des échanges de cations à travers la membrane en fournissant le substrat de l'ATPase, et au maintien du rapport phosphatides/lysophosphatides membranaires.

Le déficit héréditaire en pyruvate kinase est à l'origine des anémies hémolytiques congénitales non sphérocytaires. La maladie est observée essentiellement chez des sujets de race blanche, principalement européens. La gravité de l'hyperhémolyse est très variable d'un malade à l'autre, mais dans la majorité des cas, la révélation clinique de la maladie est précoce, soit néo-natale, soit dans l'enfance. Les deux sexes semblent atteints malgré une légère prédominance des mâles sur l'ensemble des observations publiées [14].

Le déficit en pyruvate Kinase entraîne un blocage métabolique de la voie d'Embden-Meyerhof, dont les conséquences théoriques devraient être l'accumulation des substrats en amont de la pyruvate kinase, une baisse du taux de l'ATP et de celui du NAD, produit dans la réaction catalysée par la LDH et une réduction globale de l'utilisation du glucose.

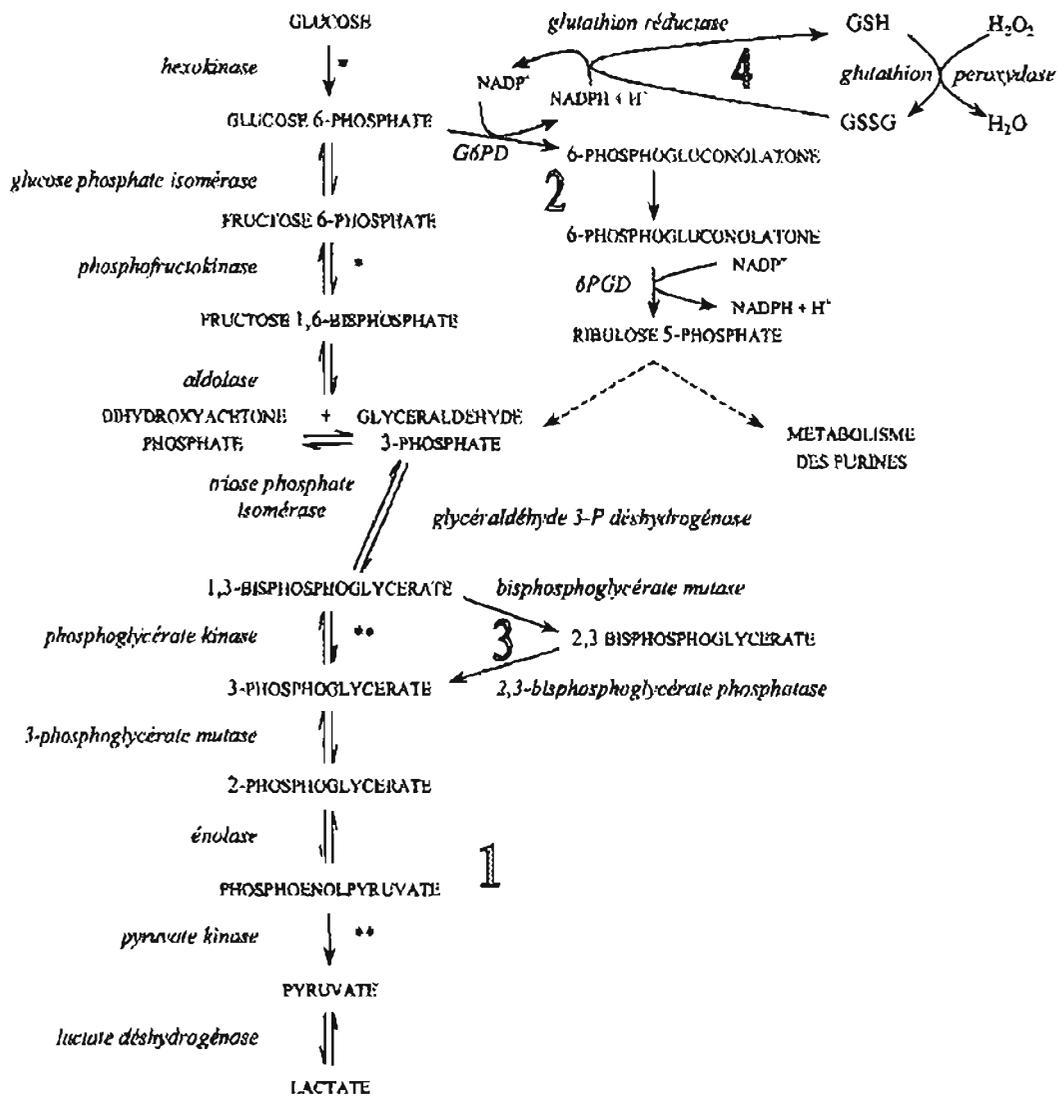


Figure 5 : Schéma synthétisant le métabolisme du globule rouge. Voie d'Embden-Meyerhof (1) ; shunt des pentoses phosphates (2) ; cycles de Rapoport-Luebering (3) et du glutathion (4). *1 ATP consommé ; **1 ATP produit [18].

2. Les anomalies congénitales du globule rouge

Les anémies hémolytiques congénitales regroupent des entités très variées qui ont en commun une hyper hémolyse due à une anomalie du GR, anomalie dite corpusculaire, d'origine génétique. Les anomalies du GR peuvent provenir des différents composants de celui-ci : membrane, hémoglobine, ou enzymes [33].

2.1- Les hémoglobinopathies

Ce sont des pathologies (ou maladies) dues à des anomalies congénitales de l'Hb. Ces anomalies peuvent être quantitatives (défaut de synthèse d'une chaîne) ou qualitatives (mutation ponctuelle), entraînant la substitution d'un acide aminé par un autre. Les premières réalisent les syndromes thalassémiques. Les secondes sont responsables des hémoglobinoses ; la plus fréquente et la plus grave est la drépanocytose ou hémoglobinoase S [66].

Les hémoglobinopathies sont responsables de la grande majorité des anémies hémolytiques corpusculaires héréditaires. Elles constituent un problème de santé publique dans de nombreuses parties du monde dont l'Afrique et plus particulièrement le Burkina Faso.

2.1.1- Les anomalies de synthèse des chaînes de globine

Les thalassémies sont un groupe hétérogène de désordres génétiques de la synthèse de l'Hb, résultant d'une réduction de la production d'une ou de plusieurs chaînes de globine, compensée par la synthèse anormale de la globine complémentaire. Elles constituent un ensemble d'affections héréditaires transmises de façon autosomale récessive. Elles sont sur le plan biologique caractérisées par une microcytose normo ou hypersidérémique, avec une érythropoïèse inefficace, une hémolyse plus ou moins marquée et des cellules cibles. Le diagnostic est assuré par l'électrophorèse de l'hémoglobine et le dosage de l'Hb A₂, et accessoirement par dosage de l'Hb F [21].

Elles sont divisées en α , β , $\delta\beta$ ou $\gamma\delta\beta$ thalassémies en fonction de la chaîne de globine produite en quantité réduite. Dans certaines thalassémies, aucune chaîne de globine adulte normale (α et β) n'est synthétisée, elles sont donc appelées α^0 ou β^0 thalassémies, tandis que, dans d'autres, quelques chaînes de globine adultes normales (α ou β) sont produites mais à un taux réduit ; celles ci sont désignées par α^+ ou β^+ thalassémies. Les premières sont

cliniquement et biologiquement plus affectées que les secondes. Les $\delta\beta$ thalassémies sont subdivisées de la même manière [34].

2.1.1.1-Les α -thalassémies

On compte en Afrique comme en Asie 25 à 30% de porteurs hétérozygotes d' α -thalassémie avec, par endroit des pics à 80% [6]. Elles sont, en général, dues à des délétions emportant un ou plusieurs des quatre gènes de la chaîne de l'hémoglobine [46]. Suivant le nombre de gènes délétés, le défaut peut s'exprimer dès la vie fœtale et un excès de chaînes γ s'accumule sous forme de tétramères γ_4 (Hb Bart) [18].

2.1.1.2-Les β -thalassémies

Elles sont liées à des mutations qui entraînent une abolition ou diminution de la synthèse de la chaîne β de l'Hb [46]. Les β -thalassémies sont les thalassémies les plus répandues dans les populations du pourtour méditerranéen et du Moyen-Orient [6]. Les porteurs représentent 1 à 20% de la population dans le bassin méditerranéen (avec près de 15% à Chypre), 1 à 5% en Afrique Centrale et 1 à 10% en Asie. Le nombre total de patients atteints de β -thalassémie majeure est estimée à 300.000 [18].

2.1.1.3-Persistance héréditaire de l'Hb fœtale (PHHF)

La persistance héréditaire de l'Hb fœtale du point de vue biologique est à rapprocher des syndromes β -thalassémiques, en ce sens qu'il existe chez eux une insuffisance de synthèse des chaînes β et δ de globine, compensée toutefois par une synthèse accrue des chaînes γ . Les sujets ayant une persistance héréditaire de l'Hb fœtale sont cliniquement bien portants, sans anémie [62].

2.1.2- Les anomalies de structure de l'hémoglobine ou hémoglobines anormales :

Drépanocytose

Plus de cinq cents (500) Hb anormales sont actuellement répertoriées [15]. Ce sont des mutants structuraux caractérisés par la substitution d'un acide aminé par un autre dans une des chaînes de globine, par suite d'une mutation ponctuelle d'une base sur l'ADN. Un grand nombre d'entre eux sont cliniquement silencieux ; on les décèle par électrophorèse. Certains, au contraire, sont responsables de maladie dont l'Hb S et l'Hb E. La plus fréquente est l'Hb S [8]. Dans quelques cas, elle est responsable d'une hémolyse à l'état homozygote (Hb S, Hb C...). Elle peut s'aggraver à l'état hétérozygote composite :

- une autre hémoglobinopathie comme les Hb C, O Arabe, D Punjab et Lepore pour la drépanocytose ;
- l'Hb E pour les β thalassémies [15].

2.1.2.1- Distribution géographique

La dispersion de la maladie a, depuis l'origine, posé des problèmes qui ne semblent pas entièrement résolus par les notions de migration. Lehmann, le premier a pu parler de « ceinture sicklémique », « sickle belt » [9].

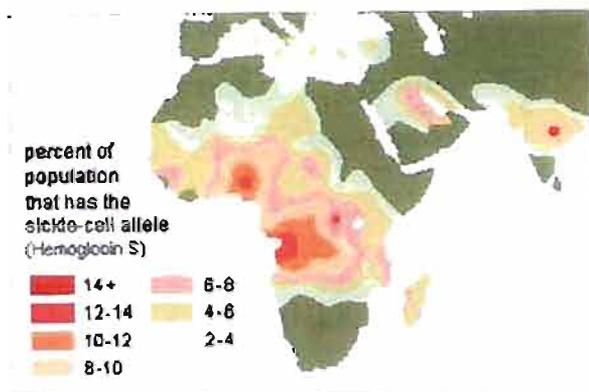


Figure 6 : Distribution de l'allèle Hb S en Afrique et en Asie [18]

La maladie présente évidemment une fréquence maximale en Afrique subsaharienne, où on la trouve d'Ouest en Est. La fréquence de l'Hb S est très élevée au Burkina Faso [41]. Elle était estimée à 16,78 % au Burkina Faso [16]. La tare atteint dans certains pays d'Afrique Centrale (Cameroun, République Démocratique du Congo) jusqu'à 30 à 40% de la population. Il y a

diminution de la fréquence vers le Nord et vers le Sud. La maladie est cependant retrouvée dans presque tout le continent africain. Elle existe, quoique avec une fréquence moindre, dans tout le bassin méditerranéen [9].

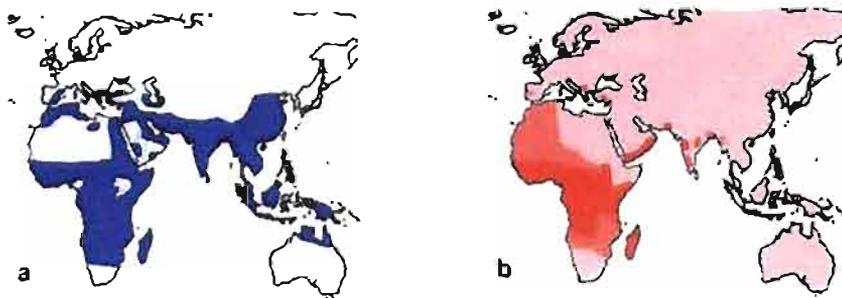


Figure 7 : Zones endémiques pour la malaria (a) en bleu et la drépanocytose (b) en rouge [18].

2.1.2.2 Mécanisme moléculaire et génétique

La cause de la maladie est une mutation en un seul point dans lequel le codon déterminant l'acide aminé en position $\beta 6$ GAG codant pour l'acide glutamique est remplacé par GTG codant pour la valine [15, 43, 56]. Cette Hb aux propriétés modifiées (Hb S) a tendance à se prendre en gel tactoïde lorsqu'il y a une baisse de la pression partielle en oxygène. Les hématies sont alors déformées en faux ou bananes (drépanocytes), se prennent en masse et forment des microthrombi, ce qui explique la symptomatologie clinique.

Sa transmission se fait sur le mode autosomal récessif. La symptomatologie et le pronostic sont fondamentalement différents chez l'homozygote et l'hétérozygote [66].

Les homozygotes sont S/S, les hétérozygotes sont A/S. On rencontre des doubles hétérozygotes (ou hétérozygotes composites), surtout S/C et S/ β thalassémie [54].

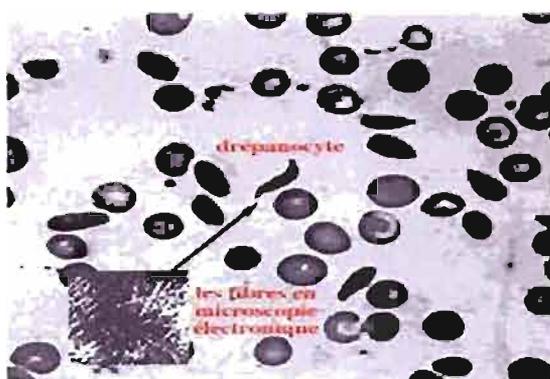


Figure 8 : Frottis sanguin représentant des drépanocytes [36].

2.1.2.3- Physiopathologie

L'Hb anormale Hb S polymérise, lors de la désoxygénation, en longues fibres entraînant rigidification et déformation érythrocytaire à l'origine des deux manifestations principales (fig10) : hémolyse chronique et accidents vaso-occlusifs (essentiellement crise vaso-occlusive ostéo-articulaire), chez les patients homozygotes SS ou des patients hétérozygotes composites : SC, S/ β thalassémiques, SD Punjab. La cinétique de polymérisation dépend de la température, du pH, du degré de désoxygénation cellulaire, du contenu intracellulaire en hémoglobine, et de la présence ou non d'Hb fœtale (Hb F), puisque celle-ci inhiberait la polymérisation [4].

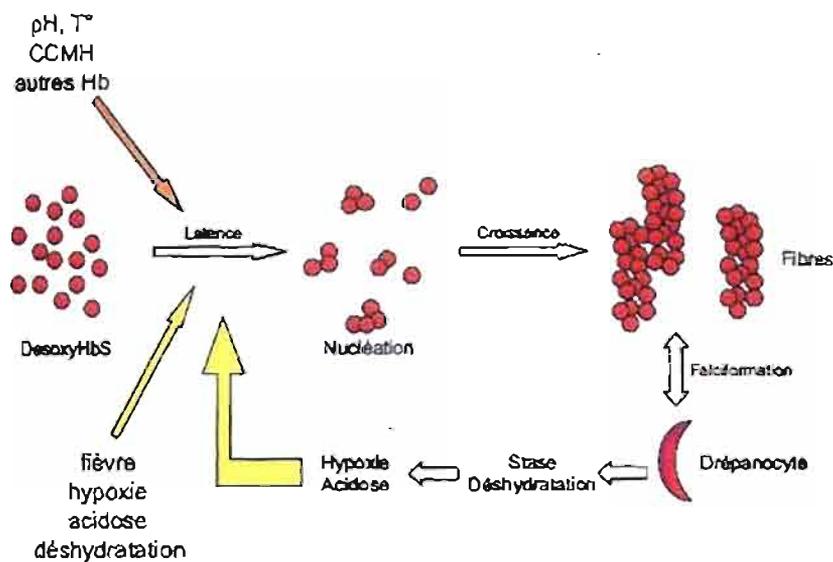


Figure 9 : Mécanisme de falciformation [18].

Une augmentation de l'adhésion des réticulocytes drépanocytaires (faible densité et contenu élevé en cation) à l'endothélium vasculaire a aussi été mise en évidence. Celle-ci ralentirait le flux sanguin et favoriserait la falciformation des globules rouges ; les GR âgés, peu déformables, trappés dans une seconde étape, en assureraient la propagation, le tout aboutissant à l'obstruction complète du vaisseau [4].

2.1.2.4- Manifestations cliniques

✓ Forme homozygote SS

L'expression clinique de la drépanocytose homozygote diffère d'un patient à l'autre. Les premiers signes cliniques n'apparaissent qu'après l'âge de six mois, période où l'Hb S remplace progressivement l'Hb F. Le tableau clinique comporte trois sortes de situations :

- les phases stationnaires
- les complications aiguës
- les complications chroniques

◆ Les phases stationnaires (ou état basal)

La maladie est souvent découverte chez l'enfant lors d'un examen systématique ou occasionnel.

L'anémie se traduit cliniquement par une pâleur cutanéomuqueuse, nette au niveau des conjonctives, parfois accompagnée d'un subictère conjonctival lié à l'hémolyse chronique.

La splénomégalie est constante chez le nourrisson, mais le plus souvent modérée. Elle disparaît le plus souvent spontanément après quelques années (autosplenectomie). L'hépatomégalie est fréquente mais inconstante.

La croissance staturo-pondérale de ces enfants varie sensiblement selon les régions. En zone tropicale, l'anémie est aggravée par des parasitoses et des carences à l'origine de retards staturo-pondéraux et de déformation du faciès et du crâne.

De même il existe souvent un retard de la puberté et de la maturation osseuse.

◆ Les complications aiguës

Les principales complications aiguës de la drépanocytose homozygote sont :

- les crises douloureuses drépanocytaires
- l'aggravation de l'anémie chronique
- les infections
- les accidents vaso-occlusifs graves
- les troubles liés à l'hyperbilirubinémie

La crise douloureuse drépanocytaire est le symptôme le plus souvent observé. Il est présent chez près de 70% des patients, de manière plus ou moins fréquente (jusqu'à plusieurs par mois), et ce, en fonction de différents facteurs de sévérité. Les douleurs se localisent au niveau abdominal, thoracique, dorsal ou des extrémités selon l'âge [18].

L'aggravation de l'anémie : le taux moyen de l'Hb est autour de 8g/dl. Les hématies contenant l'Hb S ayant une affinité diminuée pour l'oxygène, il en résulte une bonne oxygénation tissulaire et une adaptation fonctionnelle excellente dans la majorité des cas. Cependant, l'anémie peut parfois s'aggraver (infection), et nécessiter une correction.

Les infections sont responsables d'une part importante de la mortalité et de la morbidité de la drépanocytose. Leur plus forte incidence est observée dès les premières années de vie. La fréquence des accidents infectieux diminue avec l'âge mais le risque persiste toute la vie.

Les accidents vaso-occlusifs graves : ces complications aiguës, toujours graves, comportent des accidents neurologiques, des manifestations pulmonaires, la thrombose de l'artère centrale de la rétine, le priapisme, et les hématuries macroscopiques.

◆ Les complications chroniques

Elles sont rarement observées pendant l'enfance. Elles sont fréquentes pendant l'adolescence et la vie adulte.

- ulcère des jambes
- nécroses osseuses
- complications oculaires, pulmonaires, cardiaques, rénales
- complications hépatobiliaires, des hyperbilirubinémies extrêmes, portant sur les fractions liées et libres, ont été décrites dans la drépanocytose. Il s'agit d'une choléstase intra hépatique dont l'évolution est variable [62].

✓ Formes hétérozygotes AS

La plupart des sujets porteurs du trait drépanocytaire, donc hétérozygotes, ne se plaignent d'aucun symptôme clinique. Toutefois une atteinte rénale a été décrite chez les hétérozygotes drépanocytaires [62]. En outre les manifestations vaso-occlusives déjà décrites, rares chez les nourrissons, sont possibles chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, sous l'influence des facteurs importants d'anoxie : infections, séjours en altitude, froid [9].

✓ Hétérozygotie composite (S/C et S/ β -thalassémie)

◆ Hétérozygote S/C

Les patients drépanocytaires S/C sont atteints d'un syndrome anémique moins important que les drépanocytaires homozygotes. En revanche ils ont une splénomégalie persistant au-delà de la petite enfance et feraient plus volontiers des complications chroniques oculaires et osseuses que les drépanocytaires homozygotes. Ainsi les nécroses de la tête fémorale seraient plus fréquentes et en rapport avec une viscosité sanguine plus élevée chez ces patients [62].

◆ Hétérozygote S/ β -thalassémie

Deux types existent selon qu'il s'agisse d'une β^0 -thalassémie ou d'une β^+ -thalassémie.

Les patients drépanocytaires S/ β^+ -thalassémiques ont également un syndrome anémique moins important que dans la drépanocytose homozygote. Ils conservent également une splénomégalie au-delà de la petite enfance. Souvent cette splénomégalie est responsable d'un hypersplénisme qui majore l'anémie et peut réclamer des transfusions fréquentes [62].

La forme S/ β^0 -thalassémique est plus grave avec une certaine variabilité dans la sévérité [3].

✓ Association Hb S-Hb D Punjab

Elle est aussi sévère que l'hémoglobinoase SS [9, 56]. La maladie est caractérisée par une anémie hémolytique modérément sévère ; l'héogramme montre une anisocytose, une poikilocytose, des cellules cibles et des drépanocytes irréversibles. La valeur des Hb F et A2 sont les mêmes que dans la drépanocytose SS [56].

✓ α -thalassémie et drépanocytose homozygote

La répartition géographique est très inégale, elle est faible au Sénégal mais par contre plus importante dans le golf du Bénin et en Afrique Occidentale. En l'absence de carence martiale, les hétérozygotes S ayant 4 gènes α ont de 36 à 45% d'Hb S, ceux ayant trois (3) gènes α ont de 30 à 36% et ceux n'en ayant que deux (2) ont moins de 30% d'Hb S [15]. Les travaux récents montrent que la survie de ces malades est prolongée par rapport aux drépanocytaires

homozygotes simples : la splénomégalie est fréquente même chez l'adolescent, les accidents hémolytiques sont moins fréquents ; par contre on note un infarctus aigu osseux [9].

✓ Homozygotie S et PHHF de type hétéro cellulaire

La situation clinique correspondante est en général plus bénigne que dans l'homozygotie S isolée, car l'Hb F inhibe la polymérisation de la désoxyhémoglobine [15]. C'est la base du traitement actuel par l'hydroxyurée qui induit une augmentation du taux d'Hb F.

2.1.2.5- Diagnostic biochimique de la drépanocytose

Le diagnostic de la drépanocytose repose sur l'électrophorèse ou la séparation chromatographique des hémoglobines dans un hémolysat préparé à partir du sang périphérique [43].

2.1.2.5.1- Electrophorèse de l'hémoglobine

- Electrophorèse de zone à pH alcalin

La différence de charge des Hb est visualisée à pH alcalin sur acétate de cellulose, système où l'Hb S migre entre l'Hb A et l'Hb A2. D'autres Hb anormales, moins fréquentes (ex : Hb D), peuvent avoir une migration électrophorétique identique à celle de l'Hb S. Cette Hb anormale ne saurait donc être distinguée par ce seul examen. Une discrimination entre les divers mutants migrants comme l'Hb S est parfois réalisable par focalisation isoélectrique, examen plus résolutif que certains laboratoires préfèrent utiliser d'emblée.

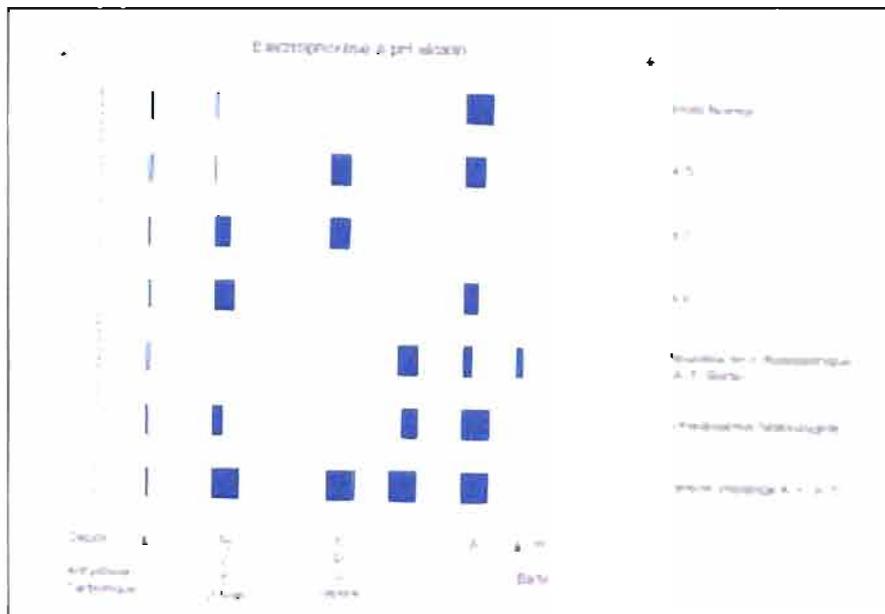


Figure 10 : Profils électrophorétiques à pH alcalin [Notice SEBIA 2001].

- Electrophorèse de zone à pH acide

L'électrophorèse sur gel d'Agar, en tampon citrate et à pH acide, confirme l'identité de l'Hb S. Les Hb sont ici séparées en fonction de leur affinité pour l'agaropectine du support. Dans ce système, l'Hb S a une migration qui le distingue de pratiquement toutes les autres Hb anormales [62].

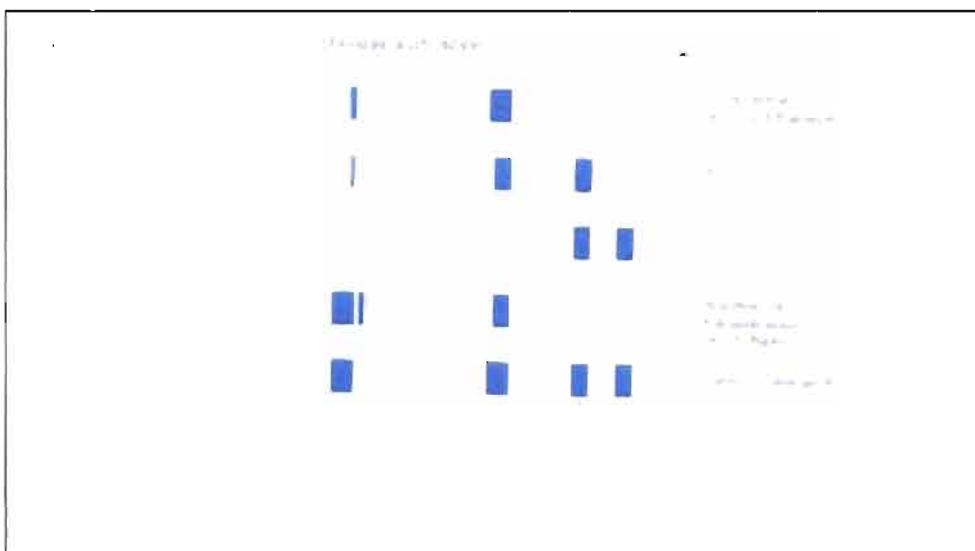


Figure 11 : Profils électrophorétiques à pH acide [Notice SEBIA 2001].

- Isoélectrofocalisation

La migration se fait dans un gradient de pH, les molécules s'arrêtent précisément quand elles arrivent à leur point isoélectrique [7]. Les bandes sont très nettes, fines et bien séparées les unes des autres. Le gel de grande surface permettant un grand nombre d'échantillons simultanés. On peut également identifier les mutants qui ne sont pas mis en évidence par les autres techniques d'identification en comparant la position isoélectrique de ces hémoglobines avec celles d'Hb mutées connues utilisées comme référence [3]

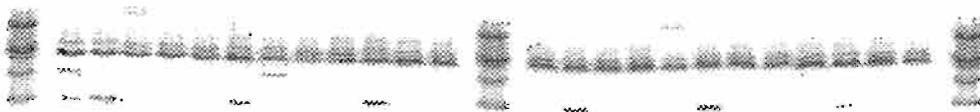


Figure 12 : Analyse de l'Hb par IEF. Piste 1 : contrôle Hb NAFSC ; 2 : hétérozygote SC ; 3 : homozygote C , 4 : homozygote A + Hb Bart ; 5, 6 : homozygote A ; 7 : hétérozygote AC ; piste 8 : hétérozygote AS.

2.1.2.5.2- Technique chromatographique (HPLC)

Cette technique est très performante, elle peut apporter des renseignements précis sur les hémoglobinopathies, mais n'intervient qu'en bout de chaîne d'un diagnostic [3]. Elle permet de mettre en évidence deux fractions majeures que sont l'Hb A ($\approx 60\%$) et l'Hb S ($\approx 40\%$) et une fraction mineure qui est l'Hb A₂ (2.0% - 3.5%). Si une α -thalassémie est associée, le taux d'Hb S est en général $< 38\%$ [60].

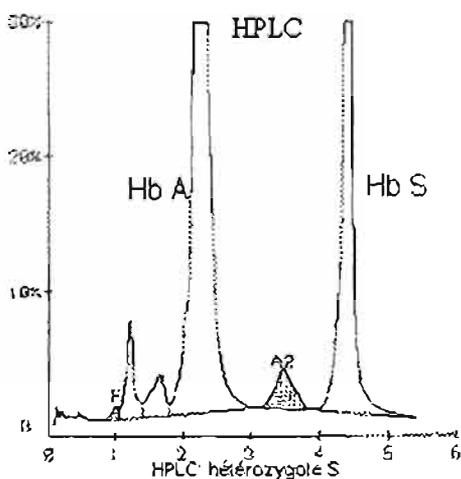


Figure 13 : Tracé d'HPLC hétérozygote S [60].

2.1.2.5.3- Test de falciformation (Test d'Emmel)

Une goutte de sang est scellée entre lame et lamelle par de l'huile de paraffine en fusion afin que l'activité métabolique des globules blancs conduisent à la déoxygénation. Après un certain temps, la préparation est observée au microscope . La goutte de sang peut aussi être mélangée avec une goutte de métabisulfite de sodium à 2% et la préparation observée 20 minutes plus tard [7, 43]. L'inconvénient majeur de ce test est son incapacité à discriminer les formes homozygotes des hétérozygotes ; il devrait donc être remplacé par les tests de solubilité pratiqués sur hémolysats, semi-quantitatifs pour certains d'entre eux [7, 43].

2.1.2.5.4- Test de solubilité de la désoxyhémoglobine S (Test d'Itano)

La mise en évidence d'une diminution de la solubilité d'une désoxyhémoglobine S est indispensable au diagnostic de drépanocytose [7, 35, 43]. Ce test est utilisé pour faire la différence entre Hb S et d'autres variants qui ont la même mobilité électrophorétique à pH alcalin. L'Hb S, sous forme déoxygénée, précipite quand elle se trouve en solution saline concentrée. Seule, l'Hb C Harlem précipite dans les mêmes conditions [3].

2.1.2.5.5- Autres tests

L'immunoassay et l'analyse génétique sont des méthodes très performantes mais non encore accessibles dans nos conditions de pratiques biologiques au Burkina Faso.

2.1.2.6- Diagnostic de présomption

- Homozygotes

La drépanocytose homozygote est caractérisée par un taux d'Hb situé entre 7 et 9 g/dl, une réticulocytose entre 200.000 et 600.000/mm³, un volume globulaire moyen (VGM) normal. On observe également la présence constante sur le frottis sanguin de quelques hématies falciformes, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles pouvant atteindre 30.000/mm³ en l'absence d'infection et une tendance à la thrombocytose [62].

▪ Hétérozygotes

Les caractéristiques hématologiques du sang périphérique des patients drépanocytaires hétérozygotes sont identiques à celles des sujets normaux. La morphologie des hématies est normale et il n'y a pas de drépanocytes en circulation [62].

L'état hématologique des patients drépanocytaires S/C est caractérisé par un taux d'Hb compris entre 10 et 12 g/dl, une microcytose modérée, de nombreuses cellules cibles et quelques drépanocytes sur le frottis.

La caractéristique des patients drépanocytaires S/ β^+ -thalassémies est une anémie moins importante que dans la drépanocytose homozygote. Il existe une microcytose en dehors de toute carence martiale. Les patients drépanocytaires S/ β^0 -thalassémies ont par contre une anémie comparable à celle des patients drépanocytaires homozygote [62].

Tableau I : Caractéristiques hématologiques et biochimiques des syndromes drépanocytaires [62].

	Normale (N)	S/S	S/ β^0 thal	S/ β^+ thal	S/C	A/S
Hémoglobine g/dl	12-16	7-9	7-9	9-12	10-12	N
VGM fl ou μ^3	80-100	N	70	70	75	N
	(enfant 70-90)					
Réticulocytes X10 ³	50-100	200-600	200-400	200-300	100-200	N
Electrophorèse de l'Hb %						
A	97-98	0	0	1-25	0	55-60
S	0	77- 96	80- 90	55 - 90	50	40-45
F	< 1	2-20	5 - 15	5 - 15	< 5	< 2
A ₂	2,5 - 3,5	2,5 - 5	4 - 6	4 - 6	-	2,5-3,5
C	0	0	0	0	50	0

2.1.2.7- Le traitement de la crise

Il faut soulager le malade et essayer de supprimer les facteurs déclenchants la crise. L'association d'un antalgique à un anti-inflammatoire est en général suffisante, mais il faut parfois faire appel à la codéine ou aux morphiniques. Le point essentiel pour limiter l'intensité de l'épisode est d'assurer une large hydratation (soluté isotonique et un apport sodé suffisant) [15]. En raison de la possibilité d'une étiologie infectieuse ou directement liée à la drépanocytose, une oxygénothérapie par sonde nasale doit être associée à l'antibiothérapie en cas d'atteinte pulmonaire avec hypoxie [62].

Actuellement, le seul traitement curatif de la drépanocytose est la transplantation médullaire. Cependant, les donneurs compatibles sont rares et les coûts et risques élevés [18].

La prise en charge doit être médico-sociale, compte tenu de l'important retentissement de la maladie chez l'individu et sa famille ou inversement [29].

2.2- Les enzymopathies érythrocytaires

Le métabolisme du globule rouge qui a perdu le pouvoir de synthèse protéique est assuré grâce à une réserve d'enzyme qu'il apporte dès sa production dans la circulation. L'épuisement de ces enzymes coïncide avec la mort cellulaire.

Tout déficit enzymatique perturbe le métabolisme érythrocytaire et peut être une cause de mort prématurée de la cellule.

Parmi les déficits enzymatiques responsables d'anémie hémolytique, deux sont importants par leur fréquence : le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) et le déficit en pyruvate kinase [54]. Mais le déficit en G6PD est l'enzymopathie érythrocytaire de très loin la plus répandue dans le monde [10, 15, 54, 62].

2.2.1- Génétique et épidémiologie du déficit en G6PD

Le déficit en G6PD touche tout spécialement les populations noires, méditerranéennes et asiatiques [54, 62]. Dans certaines régions, la fréquence des transmetteurs dépasse 15% de la population [15, 62]. Au total, ce déficit atteint plus de 400 millions d'individus dans le monde [10]. En Italie du Sud elle atteint 1 à 7% de la population, en Chine méridionale 2 à 16% de la population, en Afrique 20 à 25% de la population, chez les Juifs d'origine Kurde 60 à 75% de la population [61].

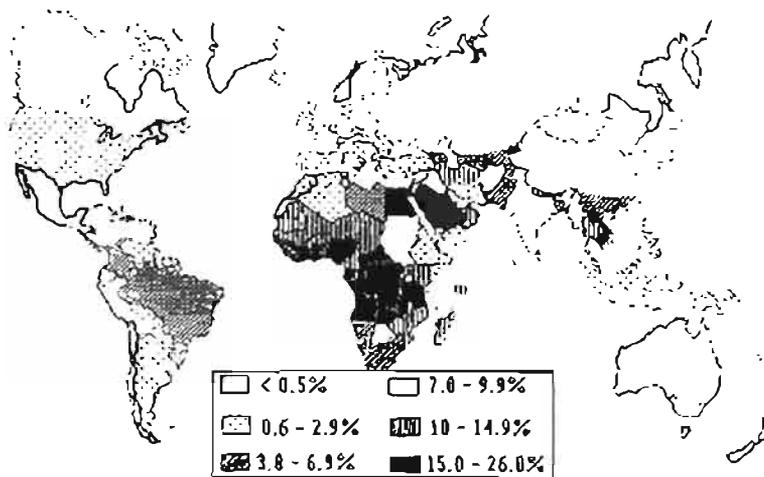


Figure 14 : Distribution du déficit en G6PD dans le monde. « Les valeurs représentées par les ombres différentes montrent les fréquences dans les populations déficitaires de sexe masculin » [51]

C'est une affection héréditaire liée au sexe car elle provient d'un gène anormal d'un chromosome sexuel X. C'est une anomalie génétique essentiellement transmise par les mères et atteignant leurs enfants de sexe masculin [51, 54]. Les femmes transmettrices ne sont pas toujours indemnes d'accidents ; l'état d'homozygotie peut en expliquer certains, les autres cas pourront être expliqués par la « théorie d' inactivation du X » [43, 54].

Le déficit en G6PD est une entité hétérogène, les conséquences cliniques et hématologiques sont souvent beaucoup plus graves chez les patients méditerranéens que chez les Noirs. Au sein de ces mêmes populations, des formes biochimiquement très différentes (ou variantes) ont été individualisées correspondant à des mutations distinctes du gène [62]. On a pu ainsi détecter plus de 140 mutations. La plupart sont des mutations ponctuelles. Quelques mutations doubles ou triples et quelques délétions ont été décrites [18].

2.2.2- Classification de l'OMS

L'Organisation Mondiale de la Santé classe les variants en 5 catégories selon le niveau de l'activité de la G6PD dans le globule rouge et l'importance des manifestations possibles.

- ◆ Classe I : variant à déficit enzymatique très sévère (< à 10% de l'activité normale) avec anémie hémolytique chronique.
- ◆ Classe II : variant à déficit enzymatique sévère mais il y a habituellement une seule hémolyse intermittente.

- ◆ Classe III : déficience enzymatique modérée (10 à 60% de l'activité normale) avec hémolyse intermittente habituellement associée avec une infection ou des médicaments.
- ◆ Classe IV : ni déficience enzymatique, ni hémolyse.
- ◆ Classe V : l'activité enzymatique dans ces variants est élevée [43, 51, 61].

Tableau II. Classification OMS des Variants de la G6PD

<i>Classe OMS</i>	<i>Activité</i>	<i>Clinique</i>
I	déficit très sévère (<10%)	anémie hémolytique chronique
II	déficit sévère	crise hémolytique sévère
III	déficit modéré (10-60%)	crise hémolytique auto-limitée
IV	activité normale	asymptomatique
V	activité élevée	asymptomatique

2.2.3- Classification de type A et B

La G6PD A- est une mutation du type A, par substitution en position 376 sur le génome, associée à d'autres mutations en d'autres positions. Elle est la plus fréquente des variantes du déficit. On les retrouve chez 20% des hommes africains et 11% des hommes Noirs américains. On peut, dans certains cas d'atteintes, ne retrouver que 5 à 15% de l'activité enzymatique. Cliniquement ces patients peuvent avoir des hémolyses chroniques et plus rarement, une ictère à la naissance. Ce type d'enzyme est présent chez 6% de Gambiens , chez 18% de Togolais et 21% de Nigériens. De telles fréquences ont probablement été atteintes par l'avantage sélectif conféré par la déficience en G6PD par rapport à l'infection par le parasite de la malaria [18]. Il ne s'agit pas d'un déficit de synthèse de l'enzyme mais d'une baisse de la durée de vie de l'enzyme.

La G6PD de type méditerranéen (ancien type B (B⁻)) : c'est la forme des populations du pourtour méditerranéen (Italie, Sicile, Sardaigne, Grèce, Moyen Orient, Caucase). Dans ce cas, le type de l'enzyme n'est pas déterminé car il s'agit d'un déficit de synthèse : il n'y a pas d'enzymes, l'activité est inférieure à 1% de la normale. Il s'agit donc d'un déficit grave [51 ; 61]. La migration électrophorétique est la même que B⁺ [62].

La G6PD A⁺ est le deuxième type ; très répandue en Afrique Noire, elle est présente chez 20 à 40% de la population. Son activité catalytique est normale et ne cause pas d'hémolyse. Elle diffère par la substitution d'un acide aminé (Asparagine/Aspartate) ; sa mobilité électrophorétique est plus rapide que celle de la G6PD B [61].

La G6PD B⁺ : c'est la plus répandue de par le monde. En Afrique elle est présente chez un peu plus de 50% de la population. Elle a une migration électrophorétique plus rapide et une activité quasi normale. Cette molécule se distingue de la forme sauvage par le remplacement d'une asparagine par un acide aspartique en position 126 [62].

2.2.4- Mécanisme physiopathologique de l'hémolyse

La durée de vie des globules rouges déficitaires en G6PD est raccourcie dans certaines circonstances telles que :

- la période néonatale
- l'ingestion de fèves ou l'inhalation de pollen de fèves
- infections
- administration de certains médicaments [10, 15, 43, 51, 62] :

- | | |
|-------------------|----------------------------|
| • Primaquine | • Paracétamol |
| • Chloroquine | • Acide acétyl salicylique |
| • Quinine | • Acide ascorbique |
| • Sulfamides | • Vitamine K |
| • Chloramphénicol | • ... |

L'hémolyse induite par les médicaments chez certains sujets déficitaires est généralement accompagnée de la formation de corps de Heinz. Ces structures sont constituées d'un mélange de protéines du stroma et d'hémoglobines dénaturées. Il semble que les groupements sulfhydriles (SH) de ces protéines aient été oxydés, ce qui aurait provoqué leur dénaturation. Cette oxydation peut être produite, soit directement par les radicaux libres provenant des substances chimiques médicamenteuses, soit par l'intermédiaire du glutathion réduit (GSH) qui, en s'oxydant en glutathion oxydé (GSSG), perd ainsi son pouvoir protecteur des groupements sulfhydriles. Les cellules normales peuvent se défendre contre de tels

changements, en réduisant le GSSG en GSH par action de la glutathion réductase ; cette réaction nécessite une source de NADPH normalement fournie par la réaction de la G6PD.

Chez les déficients, l'enzyme est incapable de fournir suffisamment de NADPH pour réduire le GSSG en GSH par la voie de la glutathion réductase. Il en résulte une oxydation des groupements sulfhydriles de l'hémoglobine et d'autres protéines, avec formation d'un complexe disulfure mixte entraînant leur précipitation sous forme de corps de Heinz. Les cellules contenant des corps de Heinz rencontrent une certaine difficulté à traverser la pulpe splénique et sont rapidement éliminées de la circulation [15].

La sévérité de l'hémolyse dépend de plusieurs facteurs :

- le type de variant et l'importance du déficit enzymatique. En effet le type méditerranéen donne l'hémolyse la plus profonde et la plus prolongée ;
- le sexe : l'hémolyse est plus sévère chez l'homme. En effet, la maladie étant récessive liée au chromosome X, les femmes conductrices conservent 50% de l'activité enzymatique ;
- la sensibilité individuelle ;
- un épisode infectieux surajouté ;
- le médicament en cause et la dose utilisée [10].

2.2.5- Symptomatologie clinique et biologique du déficit en G6PD

2.2.5.1- Variants méditerranéens de type B

Les anémies hémolytiques sont provoquées ici par des facteurs déclenchants : fèves crues (de la variété *Vicia faba* qui contiennent des substances oxydantes, la vicine et la convicine responsable du favisme), médicaments, épisode infectieux, atténuation des manifestations paroxystiques avec l'âge, crise diabétique. Il n'existe pas de symptômes en dehors des crises hémolytiques.

Au cours de ces crises dues au facteur déclenchant (fèves), on assiste à un malaise, une asthénie, des nausées, des vomissements et des céphalées qui peuvent durer de quelques heures (fèves) à trois jours. Dans les formes sévères il peut y avoir des douleurs lombaires voire abdominales avec présence d'hémoglobinurie. L'ictère intervient dans les 24 à 48 heures. L'hémolyse continue lorsque le facteur déclenchant persiste [33, 61].

L'anémie est normochrome normocytaire au début de la crise. Elle est très variable pouvant être à 30g/l. Les hématies ont un aspect parfois « mordu ». On a une hyper réticulocytose s'échelonnant sur 10 à 15 jours avec présence de corps de Heinz.

Les signes biologiques d'hémolyse intra-vasculaires sont :

- hémoglobinémie pouvant donner un aspect laqué du sérum
- élévation des LDH
- hyperbilirubinémie totale et indirecte
- effondrement de l'haptoglobine et de l'hémopexine
- hémossidérinurie [61].

2.2.5.2- Les variants africains de type A⁻

Le tableau clinique et biologique est identique à celui du type B⁻ à trois exceptions près : d'abord les crises hémolytiques sont plus atténuées en général, ensuite on a un arrêt spontané de la crise après 7 à 10 jours même en cas de persistance du contact avec le facteur déclenchant. Les GR et réticulocytes produits lors de la régénération ont un taux peu diminué en G6PD. Enfin on a une rareté du favisme [61].

2.2.5.3- L'ictère néonatal par déficit en G6PD

Il est exceptionnel chez les variants A⁻. Fréquents dans les déficits B⁻ mais selon une répartition inégale (+++ en Sardaigne, Grèce, Chine). L'ictère est primitif ou déclenché (Vitamine K, Antiseptique, Infections), d'évolution spontanément régressive en une semaine [61].

2.2.6- Diagnostic biologique du déficit en G6PD

2.2.6.1- Diagnostic hématologique

En dehors des crises hémolytiques, l'hémogramme est strictement normal. Pendant la crise hémolytique, on peut observer de nombreux corps de Heinz intra-érythrocytaires (fig15a) ainsi que des hématies (dont le contenu en Hb est confiné dans une partie de la cellule), appelées eccentrocytes (fig15b) [18]. L'anémie s'accompagne le plus souvent d'une poussée réticulaire [62].

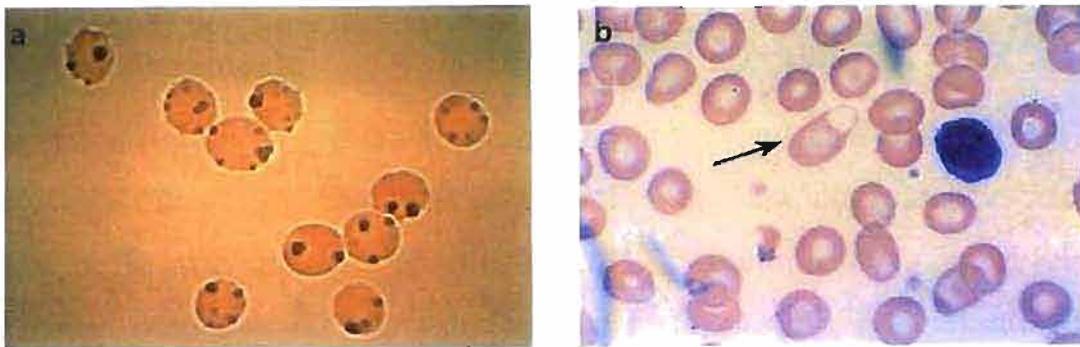


Figure 15 : a : Corps de Heinz – b : Eccentrocyte [59].

2.2.6.2- Diagnostic biochimique

2.2.6.2.1- Dosage spectrophotométrique de l'activité enzymatique

C'est le test le plus fiable permettant de mettre en évidence le déficit en G6PD [42, 51, 61, 62].

Il est fait sur prélèvement de sang dans un tube contenant un anticoagulant, afin de classer le degré de déficit en sévère (moins de 10%) ou modéré (entre 10 et 60%) de l'activité enzymatique [51].

2.2.6.2.2- « Spot » test à la fluorescence

C'est actuellement le test le plus utilisé pour sa simplicité et sa bonne sensibilité pour les « screening » d'un grand nombre d'échantillon. Il est basé sur le fait que le NADPH est fluorescent contrairement au NADP. Après incubation de l'hémolysat à examiner avec de la G6P et du NADP, on observe une fluorescence à l'ultra violet si l'on dépose une goutte de la suspension sur du papier filtre [42, 51, 62].

2.2.6.2.3- Test de stabilité du glutathion réduit

Peu utilisé actuellement, 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 l'on observe une chute importante dans le sang des sujets présentant le déficit enzymatique. Ce test mesure le taux de formation

du glutathion réduit dans le globule rouge. L'activité des GR est exprimée en Unités Internationales (micromoles de glutathion réduit produit par minute) par gramme d'hémoglobine [42, 51].

2.2.7- Prise en charge du déficit en G6PD

2.2.7.1- Prévention des manifestations cliniques

La prévention passe obligatoirement par le dépistage de l'anomalie génétique. Ce test devrait être pratiqué chez tous les nouveau-nés, dans les populations à risque (noires, méditerranéennes, asiatiques) ; si les déficitaires sont dépistés, leurs parents et eux-mêmes apprendront à connaître les produits à ne jamais prendre [32, 51]. Ils préviendront leur entourage, leur médecin traitant, et porteront sur eux un document permettant d'informer le personnel soignant de leur état en cas d'accident. Ce document pourra également contenir une liste des médicaments dangereux dont la prescription est à éviter systématiquement, ainsi qu'une proposition de la liste des médicaments non dangereux pour traiter chaque catégorie de maladie (classe thérapeutique).

Pour les mères transmettrices, elles sauront qu'elles ne peuvent avoir elles-mêmes d'incidents, mais qu'elles doivent faire doser à la naissance, l'activité enzymatique de leurs enfants, afin de rechercher un déficit chez les garçons [51].

2.2.7.2- Traitement des manifestations cliniques

Les sujets déficitaires en G6PD doivent éviter les médicaments pouvant entraîner des épisodes hémolytiques. Quand l'hémolyse survient après ingestion de drogues ou au cours d'une infection, la transfusion n'est habituellement pas nécessaire. Dans les cas où l'hémolyse est très importante et brutale, comme on peut le voir dans le favisme, les transfusions sont alors indispensables.

Pour permettre la production du NADPH par différentes voies, on propose l'administration du Xylitol comme un moyen de prévention et de traitement de l'hémolyse du déficit en G6PD. On suggère aussi l'administration de vitamine E pour ses effets anti-oxydants, peut protéger contre les hémolyses chroniques occasionnées par le déficit en G6PD. Certaines études montrent son efficacité, d'autres non [12].

Dans l'ictère néonatal, l'exsanguino-transfusion est requise, et dans certaines régions où le déficit en G6PD est endémique , de grandes précautions doivent être prises dans la sélection des donneurs afin de ne pas injecter du sang de déficients aux nouveau-nés [15] .

ETUDE REALISEE

MATERIELS ET METHODES

V. MATERIELS ET METHODES

1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude descriptive transversale à l'aide d'un échantillonnage systématique du 1^{er} février au 31 mars 2004.

2. Cadre de l'étude

2.1- Les Maternités

La ville de Ouagadougou comprend quatre (04) districts urbains subdivisés en trente (30) secteurs. Notre étude s'est déroulée dans quatre (04) maternités du service public de la ville de Ouagadougou. Ces maternités sont situées dans trois (03) des quatre (04) districts de la capitale. Ce sont les maternités du :

- ◆ Centre Médical avec Antenne Chirurgicale (CMA) du secteur 30, dans le district du secteur 30
- ◆ Centre Médical (CM) de Gounghin secteur 9, dans le district de Pissy
- ◆ Centre Médical de Schiphra secteur 23, dans le district de Kossodo
- ◆ Centre de Santé et de Promotion Sociale (CSPS) de la Patte d'Oie secteur 15, dans le district du secteur 30.

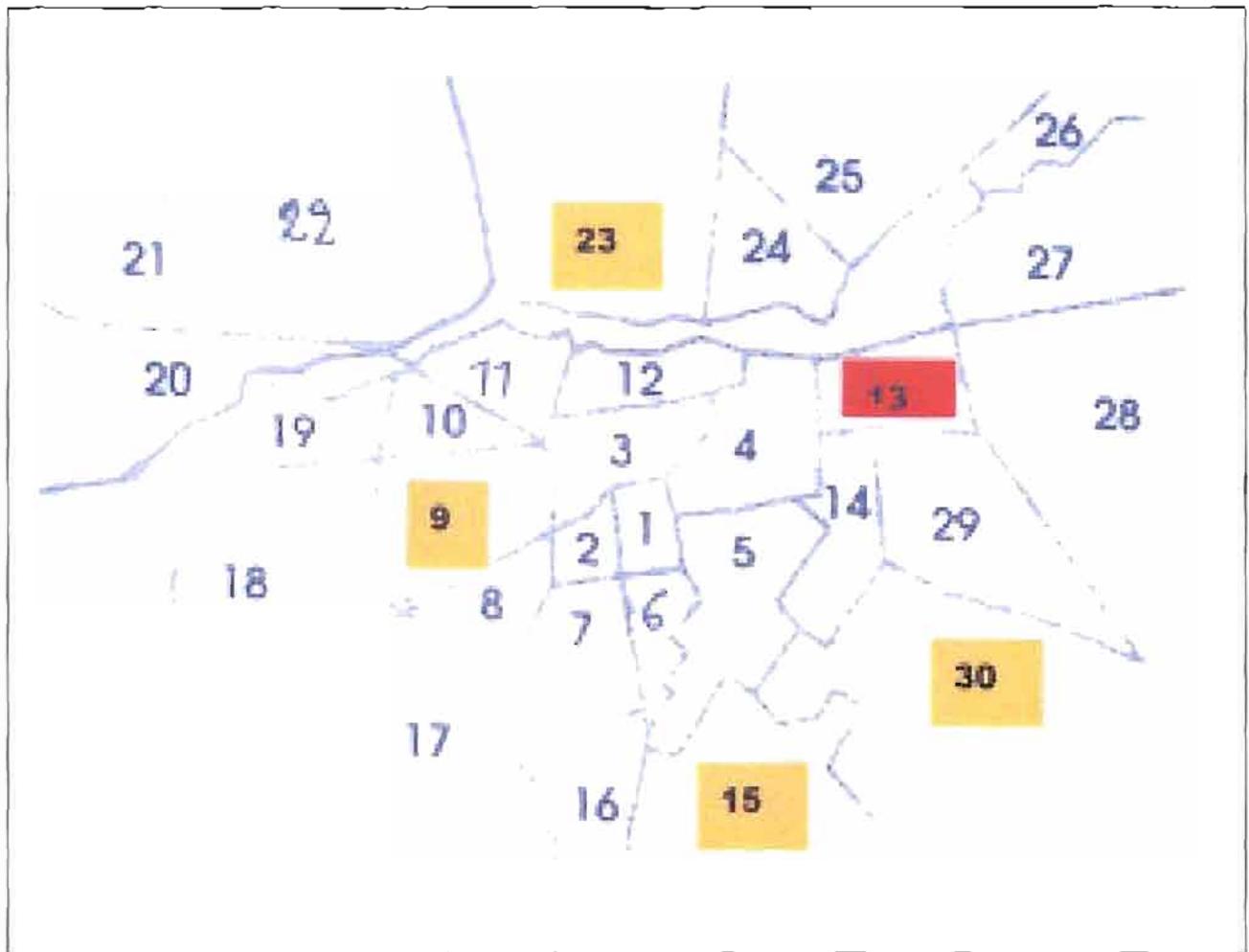


Figure 16 : Secteurs de la ville de Ouagadougou : Situation géographique des maternités

2.2- Le Centre Hospitalier Universitaire – Yalgado Ouédraogo (CHU-YO)

Le laboratoire de biochimie du CHU-YO a été le cadre du dosage d'un de nos paramètres biochimiques : l'Aspartate Amino-Transférase (ASAT) intra-érythrocytaire.

2.3- L'Unité de Formation et de Recherche des Sciences de la Santé (UFR/SDS)

Toutes les autres analyses biologiques entrant dans le cadre de notre travail ont été réalisées respectivement dans le laboratoire d'Hématologie pour les examens d'hématologie et le laboratoire de Biochimie-Immunologie pour les examens de biochimie.

3. Population d'étude

Notre étude a porté sur trois cent huit (308) nouveau-nés recrutés de février à mars 2004 dans les maternités de Schiphra, de Gounghin, de la Patte d'Oie et du CMA du secteur 30 de la ville de Ouagadougou.

3.1- Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude, toutes les naissances vivantes, par voie basse.

3.2- Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude, les mort-nés et les enfants nés par césarienne.

4. Matériels

4.1- Instruments de collecte des données cliniques et biologiques

Une fiche clinique de collecte a été utilisée pour la détermination de l'identité de chaque nouveau-né. La fiche comporte les renseignements suivants :

- le nom de la maternité
- le numéro d'identification du nouveau-né
- le nom de la mère et son ethnie
- le nom du père et son ethnie
- le secteur des parents
- la date de naissance du nouveau-né
- le sexe, le poids, la taille du nouveau-né
- les antécédents gynéco-obstétricaux de la mère

La collecte des données biologiques à été effectuée par une fiche biologique comportant :

- la date de l'examen
- le numéro d'identification du nouveau-né
- le nom et le prénom de la mère
- les paramètres hématologiques
- le taux de réticulocytes
- l'activité G6PD et de l'ASAT intra-érythrocytaire
- le rapport G6PD/ASAT
- les types d'Hb retrouvés

4.2- Matériel de prélèvement sanguin

Nous avons utilisé pour le prélèvement :

- des tubes à EDTA de 5ml
- des seringues de 5ml
- de l'eau de javel pour la désinfection
- des gants

4.3- Appareillage utilisé

- une centrifugeuse 400R, réfrigérée de marque Heraeus,
- un vortex L46 de marque LABINCO ;
- un agitateur électrique de marque RELIABLE SCIENTIFIC ;
- un réfrigérateur (-80°C) de marque QUEUE ;
- un séchoir de gel électrique de marque Perkin Elmer ;
- un appareil d'isoélectrofocalisation constitué d'un système de refroidissement de marque PolyScience, d'une plaque de migration de marque Pharmacia Biotech (Multiphor II) et d'un générateur de marque CONSORT 300V-300mA E833 pour la détermination de la nature de l'Hb ;
- un Analyseur COULTER^R, Série A^C.T pour l'hémogramme ;
- un microscope pour la détermination du taux de réticulocyte ;
- un spectrophotomètre de type GENESYS 20 (ThermoSpectronic) pour le dosage de la G6PD ;
- un automate de marque COBAS MIRA PLUS pour le dosage de l'ASAT intra-érythrocytaire.

4.4- Réactifs de laboratoire utilisés

- Réactifs utilisés pour la détermination de la nature de l'Hb (Kit Perkin Elmer Life Sciences) :
 - ✓ Tampon d'hémolyse de l'échantillon : Hb elution constituée d'anolyte et de catholyte
 - ✓ Solution de coloration

- ✓ Réactif de Contrôle : constitué d'Hb NAFSC (Isolab IS-2006)
- ✓ Gels d'électrophorèse d'agarose contenant des ampholytes à pH 6-8.
- ✓ Acide trichloracétique 10%
- ✓ Ethanol 30%

- Réactifs utilisés pour l'hémogramme : A^C.T Pak ou A^C.T Tainer .

- Réactif utilisé pour la détermination du taux de réticulocyte : bleu de crésyl brillant

- Réactifs utilisés pour la détermination de l'activité de la G6PD :
 - ✓ Triéthanolamine hydrochloride (TRAP HCl), SIGMA 0,0093 g/ml
 - ✓ NADP, sel disodique 98%, ROCHE 0,025 g/ml
 - ✓ Glucose 6 Phosphate, ROCHE 0,052 g/ml
 - ✓ Digitonine, SIGMA-ALDRICH 1%
 - ✓ EDTA Na, PROLABO 0,00186 g/ml

- Réactifs utilisés pour le dosage de l'ASAT intra-érythrocytaire (Laboratoire BIOMERIEUX) :
 - ✓ Réactif 1 (acide aspartique) constitué de :
 - Tampon tris pH 7,8 80 mmol/l
 - L-aspartate 200 mmol/l
 - Azoture de sodium < 0,1%

 - ✓ Réactif 2 (enzyme coenzyme) constitué de :
 - NADH 0,18 mmol/l
 - MDH ≥ 500 U/l
 - LDH ≥ 1200 U/l
 - α- cétooglutarate 12 mmol/l

5. Techniques d'étude

5.1- Le prélèvement sanguin

Les prélèvements ont été effectués par nos soins et ceux des sage-femmes et accoucheuses. Une entrevue à au préalable été faite avec celles-ci pour leur expliquer comment les prélèvements devaient s'effectuer. A l'issue de cette entrevue, une fiche comportant le protocole de prélèvement a été affichée dans la salle d'accouchement.

Chaque échantillon est constitué de 4,5 ml de sang de cordon, prélevé du côté placentaire juste après l'accouchement mais avant la délivrance, dans un tube contenant 0,054 ml d'Etylène Diamine Tétra acétate (EDTA) K3E 15% en :

- enlevant la pince à clamper
- laissant couler les premières gouttes de sang dans le bassin
- remplissant le tube de prélèvement
- clampant de nouveau le cordon.

Le tube contenant l'EDTA est bien homogénéisé par retournements. Nous avons ensuite identifié le tube en y mentionnant le numéro de registre (N° d'état civil). Les échantillons de sang ont été conservés environ deux heures à la température de la salle d'accouchement (25 – 30°) avant d'être rangés au réfrigérateur à 4-8°C.

5.2- Isofocalisation de l'hémoglobine

5.2-1- Principe de la méthode

Le gel d'agarose contient des ampholytes à pH 6-8. Lorsque du courant électrique est appliqué sur le gel, les ampholytes migrent jusqu'à leur point isoélectrique et forment ainsi un gradient stable de pH. De ce fait, l'Hb migre également dans le gel jusqu'à ce qu'elle atteigne son point isoélectrique. A ce niveau, sa charge devient nulle et sa migration s'arrête.

5.2-2- Principe de la coloration

L'Ortho-dianisidine contenue dans la solution de coloration est oxydée en présence de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) au niveau des bandes d'Hb. La réaction aboutit à la formation

d'un précipité insoluble coloré qui est proportionnel à la concentration de l'Hb présent dans l'échantillon.

5.2-3- Démarche opératoire

Préparation de l'échantillon

Dans une cupule eppendorf numérotée

- Prélever 10µl de sang total + 100µl du « Hb elution solution »
- Vortexer et laisser reposer 10 min

La démarche opératoire comprend trois (03) étapes après la préparation de l'échantillon.

➤ Dépôt-migration

- Allumer le système de refroidissement – SET COOL- 12° C
- Sortir le gel du frigo
- Enlever le film plastique qui le recouvre et couper le coin supérieur droit pour reconnaître la première bande de dépôt.
- Placer le gel sur le support qui correspond à nos 48 échantillons
- Sécher à l'aide d'un papier buvard (10 -15 secondes)
- Placer les masques pour l'application des échantillons en l'alignant sur le support
- Placer 3µl d'échantillon dans chaque puits + le témoin NAFSC dans les puits contrôle
- Imbiber les bornes de tampon (anolyte – catholyte)
- Sécher les bornes à l'aide de papier « mouchoirs » blanc ; et les placer délicatement du côté rugueux, sur le gel au niveau indiqué sur le support
- Mettre 600µl d'éthanol 30% sur la cuve
- Placer le gel sur la cuve, éliminer toutes les bulles d'air et essuyer l'excès de liquide
- Fermer le couvercle et réaliser la migration à 100 milliAmpères, 20 Watt, 1300 Volts pendant 1 heure.

➤ Fixation

Au terme de la migration nous avons procédé à la fixation du gel en le plaçant 15 minutes dans une solution d'acide trichloracétique à 10%. Le gel a ensuite été rincé par de l'eau distillée, puis placé une heure de temps dans de l'eau distillée sous agitation.

➤ Coloration et décoloration

Cette étape a consisté à :

- remplacer l'eau distillée de l'étape de fixation par la solution colorante
- placer le gel contenu dans la solution colorante sur l'agitateur 10 min
- rincer le gel par de l'eau distillée
- placer le gel 15 min dans de l'eau distillée sur l'agitateur en renouvelant l'eau toutes les 5 min
- sécher le gel à l'aide du séchoir électrique de gel.

5.3- L'hémogramme

5.3-1- Principe

Le passage de cellules en suspension dans un liquide conducteur à travers un orifice modifie la résistance électrique entre deux électrodes (principe Coulter). Cette modification est enregistrée sous forme d'impulsions.

Le nombre d'impulsions enregistré correspond au passage des cellules. Leur hauteur est proportionnelle au volume de la cellule détectée.

Les cellules sont classées en fonction de leur volume dans différents canaux, ce qui permet la construction des histogrammes érythrocytaires et plaquettaires.

Lorsque deux cellules traversent simultanément l'orifice, elles ne génèrent qu'une seule impulsion : c'est le passage en coïncidence. Comme la fréquence de la coïncidence est une loi statistiquement prévisible, la correction est effectuée automatiquement par l'analyseur.

5.3-2- Méthode analytique

L'échantillon de sang est mélangé à l'agent lysant qui détruit les érythrocytes sans altérer les leucocytes. Le stabilisant ensuite ajouté stoppe l'action de l'agent de lyse et conserve les leucocytes dans un état proche de l'état naturel. Le mélange est envoyé dans la cellule de mesure.

L'analyse érythrocytaire et le nombre de leucocytes sont obtenus selon le principe Coulter : le premier à partir d'une dilution $1/6250^{\text{ème}}$ et le second à partir d'une suspension où les érythrocytes ont été lysés, le taux de dilution finale ainsi obtenu étant de $1/250^{\text{ème}}$.

Trois comptages sont effectués sur chaque dilution et comparés les uns aux autres en fonction d'une tolérance statistique. Le résultat numérique édité correspond à la moyenne d'au moins deux d'entre eux.

Le dosage de l'Hb est réalisé sur la dilution des leucocytes. L'agent lysant, qui a provoqué la destruction des érythrocytes, forme un complexe coloré avec l'hémoglobine (réaction de Drabkin) [Notice Coultronics 1997].

5.4- Détermination du taux de réticulocyte

5.4-1-Principe

Les réticulocytes sont des globules rouges jeunes contenant encore quelques reliquats granulo-filamenteux ou filaments d'ARN. La coloration au bleu de crésyl brillant fait apparaître ces éléments colorés en bleu foncé.

5.4-2-Technique

Dans un tube à hémolyse nous avons mélangé 2 gouttes de sang à 2 gouttes du réactif. Ce mélange a été laissé en contact 15 minutes avant d'être utilisé pour préparer des frottis très minces sur une lame qu'on a ensuite laissé sécher. Nous avons ensuite compté à l'aide d'un microscope à l'objectif 100, le nombre de réticulocytes présents parmi 1000 globules rouges.

5.5- Détermination de l'activité de la G6PD

5.5-1-Principe

La glucose-6-phosphate-déshydrogénase catalyse la réaction :



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

Son principe consiste à mesurer l'augmentation de l'absorption en ultra-violet (360 nm) correspondant à l'apparition du NADPH formé lors de l'incubation de l'hémolysat en présence de la G6PD et de Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate oxydé (NADP). La valeur normale de l'activité de la G6PD varie selon les conditions expérimentales du dosage (ex : température) [51, 62]. Elle est sensiblement plus élevée lorsque la population érythrocytaire est jeune [42, 62].

Le seuil de normalité pour la G6PD est >190 mU pour 10⁹ GR [39].

Dans les GR normaux, le taux de l'activité de la G6PD mesuré à 30°C est de 7 à 17 UI/g d'Hb ; dans les globules déficients, le taux baisse à 2 ou 3UI/g d'Hb [51].

5.5-2-Mode opératoire

➤ Lavage des globules et hémolyse

1ml de sang total a été lavé avec du sérum physiologique et centrifugé à 3500 tours/min pendant 10 min. Ensuite nous avons séparé le surnageant (sérum physiologique + globules blancs) des globules rouges.

Dans un tube à hémolyse nous avons introduit 650 µl de MIX +100 µl du culot globulaire ; nous l'avons mélangé et placé ensuite au réfrigérateur pendant 30 minutes. Le mélange a ensuite été centrifugé à 3000 tours/min pendant 5 minutes.

➤ Dosage

Dans une cuve nous avons placé :

960 µl de TRAP + 21 µl de G6P fille + 21 µl de NADP + 25 µl de l'hémolysat.

G6P fille = 1/10^{ème} de la G6P mère (0,052 g/ml).

Nous avons mélangé le tout et laissé à température ambiante pendant 5 minutes avant de lire la densité optique (DO) à 360 nm pendant 4 min.

Le contrôle de qualité a été effectué grâce au G6PD Control Normal (code G6P-2C).

➤ Calcul de l'activité de la G6PD [39, 48]

$$\frac{\Delta DO/\text{min} \times F}{\text{Nbre de GR en million}} = \text{Activité G6PD en mU} / 10^9 \text{ GR}$$

$$\frac{(\Delta DO/\text{min}) 10^5}{6,22 (\text{Hb}^*) (\text{vol. enz. }^{**})} = \text{Activité G6PD en UI} / \text{g Hb}$$

* g par 100 ml

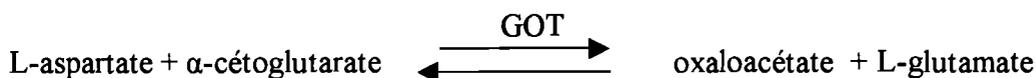
** µl d'enzyme/ml de mélange réagissant

5.6- Détermination de l'activité de l'ASAT intra-érythrocytaire

Elle a été réalisée sur l'hémolysat ayant servi pour la détermination de l'activité de la G6PD.

5.6-1-Principe

La transaminase glutamique-oxaloacétique (TGO) catalyse l'équilibre :



La réaction s'effectue soit dans un sens, soit dans l'autre, suivant la concentration respective des composés ajoutés. La technique utilisée opère en présence d'un excès d'aspartate et d'α-

cétoglutarate à pH 7,4. De plus, l'oxaloacétate produit est aussitôt réduit en malate par la malate-déshydrogénase (MDH) ajoutée au milieu, en présence de la coenzyme NADH₂ :



Plus l'activité de la TGO est grande, plus il y a d'oxaloacétate produit par minute et plus la diminution de la densité optique du NADH₂ à 340 nm est rapide.

5.6-2-Mode opératoire

➤ Préparation du réactif

Prendre un flacon de Réactif 2 par 20 ml de Réactif 1 à l'aide d'un bouchon adaptateur.

Stabilité : -7 jours à 20-25°C

-1 mois à 2-8°C.

➤ Dosage

Introduire dans une cuve de mesure thermostatée à 30°C 1 ml du réactif 2 repris, plus 100 µl de l'hémolysat.

Mélanger, attendre une minute, puis mesurer la diminution moyenne (n) de DO par minute pendant 3 minutes.

➤ Calcul (340 nm) :

$$n \times 1746 = \text{ASAT (U/l)}$$

6. Fiabilité des méthodes analytiques utilisées

Les méthodes analytiques employées sont des méthodes validées par les laboratoires fabriquant les réactifs et vérifiées sur les appareils que nous avons utilisés. Dans le cadre de notre étude, un contrôle de qualité journalier a été effectué à partir d'un sérum de contrôle, afin de montrer que les résultats que nous avons obtenus sont valides.

7. Méthode d'analyse des données

Nos données ont été analysées à l'aide du logiciel Epi info version 6.04 et du logiciel Excel 2000. Compte tenu d'une répartition Gaussienne, nous avons résumé nos données par les principaux paramètres statistiques, à savoir la moyenne (m) arithmétique et l'écart type (s). L'intervalle de référence a été calculée à l'aide de la méthode paramétrique de GAUSS au risque $\alpha = 5\%$ ($IR = m \pm 1,96 s$).

Les pourcentages calculés ont été comparés à l'aide du test de Khi^2 . Le test t de Student a été utilisé pour la comparaison des moyennes. Le seuil de signification α est de 5% dans tous les cas.

8. Ethique

L'autorisation d'effectuer l'étude dans les différentes maternités de la ville a été accordée par le Directeur Régional de la Santé de Ouagadougou. Les données obtenues sont restées confidentielles.

RESULTATS

VI. RESULTATS

1. Données générales des maternités étudiées

Notre étude a porté sur cent deux (102) prélèvements du Centre Médical de Schipbra, soixante quinze (75) prélèvements du CMA du secteur 30, soixante douze (72) prélèvements du CSPS de la Patte d'Oie et cinquante neuf (59) prélèvements du CM de Gounghin.

La figure 17 nous montre la répartition des nouveau-nés inclus dans l'étude en fonction des maternités de naissance.

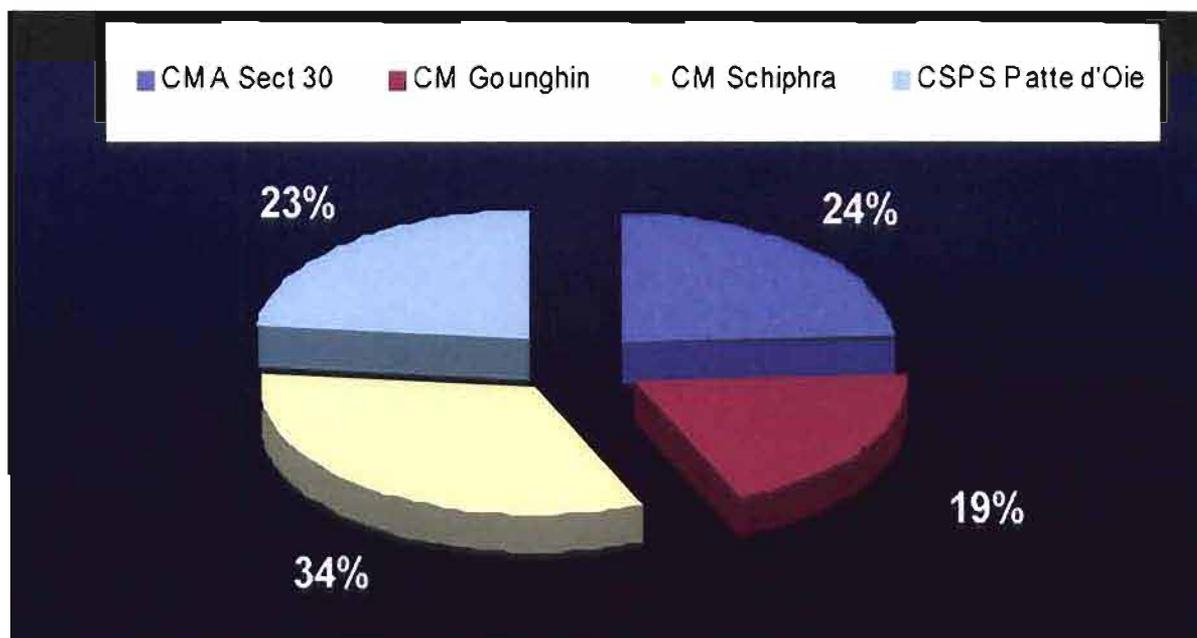


Figure 17 : Répartition des nouveau-nés selon la maternité de naissance

2. Données générales de l'échantillon

Sur les 308 nouveau-nés inclus dans notre étude, 132 (42,9%) sont des filles et 176 (57,1%) des garçons, soit un sex ratio de 1,33.

Le poids et la taille moyenne de ces nouveau-nés sont représentés dans le tableau III. On note une différence significative entre le poids ($p=0,0005$) et la taille moyenne ($p=0,0006$) des filles par rapport aux garçons.

Tableau III : Valeurs moyennes du poids et de la taille dans la population d'étude

Données	F (132)	M (176)	Total (308)	Valeur p
Poids (Kg)	2,78 ± 0,41	2,96 ± 0,47	2,885 ± 0,45	0,0005
Taille (cm)	48,74 ± 2,10	49,59 ± 2,17	49,22 ± 2,18	0,0006

F = Féminin M = Masculin

3. Paramètres hématologiques

Les valeurs moyennes des paramètres hématologiques sont présentées dans le tableau IV .

Tableau IV : Valeurs moyennes des paramètres hématologiques des nouveau-nés

Paramètres	Moyenne \pm s	Valeurs Usuelles	Unités
Globules rouges	4,24 \pm 0,55	4,7-6,0	10 ⁶ / μ l
Globules blancs	12,31 \pm 4,30	9,0-30,0	10 ³ / μ l
Hémoglobine	14,92 \pm 1,68	14,0-20,0	g/dl
Hématocrite	45,54 \pm 6,07	44,0-62,0	%
Volume globulaire	108,17 \pm 7,03	100,0-121,0	fl
TCMH	35,23 \pm 2,24	28,0-40,0	pg
CCMH	32,49 \pm 2,17	31,5-36,0	g/dl
Plaquettes	275,07 \pm 75,59	140,0-400,0	10 ³ / μ l
Réticulocytes	117,96 \pm 55,54	22,0-139,0	10 ⁹ /l

s = Ecart-type TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

Nous avons retrouvé :

- 81 (26,30%) nouveau-nés anémiés (taux d'Hb inférieur à 14 g/dl)
- 34 (11,04%) nouveau-nés ayant une microcytose sans anémie (taux d'Hb supérieur à 14g/dl et VGM inférieur à 100 fl)
- 13 (4,22%) nouveau-nés ayant une anémie microcytaire (taux d'Hb inférieur à 14 g/dl et VGM inférieur à 100 fl).

4. Répartition des phénotypes dans la population

L'électrophorèse de l'Hb effectuée sur les 308 échantillons a donné les résultats suivants : 1 nouveau-né (0,32%) homozygote S et 16 (5,19%) nouveau-nés ayant le trait drépanocytaire AS. Nous avons également observé 7 (2,27%) homozygote C, 59 (19,16%) hétérozygote AC et 225 (73,05%) homozygote A.

L'Hb Bart a été observée chez 11 nouveau-nés ; 10 (3,25%) étaient porteurs de l'Hb A et 1 (0,32%) était hétérozygote AC. Nous n'avons pas observé d'hétérozygote composite SC dans notre échantillonnage. Les résultats sont reportés dans le tableau V.

Tableau V : Répartition des phénotypes dans la population

Phénotypes	Nombre	Pourcentage
AA	225	73,05%
AC	59	19,16%
AS	16	5,19%
CC	7	2,27%
SS	1	0,32%
Total	308	100,00%

5. Activité de la G6PD et de l'ASAT intra-érythrocytaire

A travers notre étude, nous avons trouvé une activité moyenne de la G6PD chez les nouveau-nés de $24,72 \pm 11,87$ U/g Hb ($753,52 \pm 354,97$ mU/10⁹ GR). Les résultats de la G6PD ont été exprimés en mU/10⁹GR et en U/g d'Hb. Mais par souci d'homogénéité, nous avons choisi de travailler avec une seule unité dans la suite du travail.

Tableau VI : Valeurs moyennes de l'activité G6PD et de l'ASAT intra-érythrocytaire dans la population en fonction du sexe

Activités	Filles (n=132) m ± s	Garçons (n=176) m ± s	Total (n=308) m ± s	Valeurs usuelles	p
G6PD (U/gHb)	25,95 ± 11,31	23,79 ± 12,22	24,72 ± 11,87	7-17	0.11
IR	[3,78 – 48,12]	[0,16 – 47,74]	[1,45- 47,98]		
G6PD (mU/10 ⁹ GR)	785,97 ± 341,18	729,18 ± 364,04	753,52 ± 354,97	>190	0,16
IR	[117,26 – 1454,68]	[16,66 – 1442,70]	[57,78 – 1449,26]		
ASAT (U/l)	351,82 ± 136,81	326,93 ± 115,60	337,60 ± 125,51	>200	0.08
IR	[83,67 – 619,97]	[100,35 – 553,51]	[91,60 – 583,60]		
G6PD/ASAT	3,95 ± 12,29	3,18 ± 5,71	3,51 ± 9,12	>0,55	0.47

m = moyenne s = écart-type n = nombre IR = Intervalle de Référence

Les distributions des valeurs moyennes de l'activité G6PD et de l'ASAT intra-érythrocytaire chez les nouveau-nés sont représentées par les figures suivantes.

La valeur de G6PD la plus basse est de 0,15 U/g Hb et la plus haute de 82,35 U/g Hb. La largeur des classes est de 5 U/g Hb.

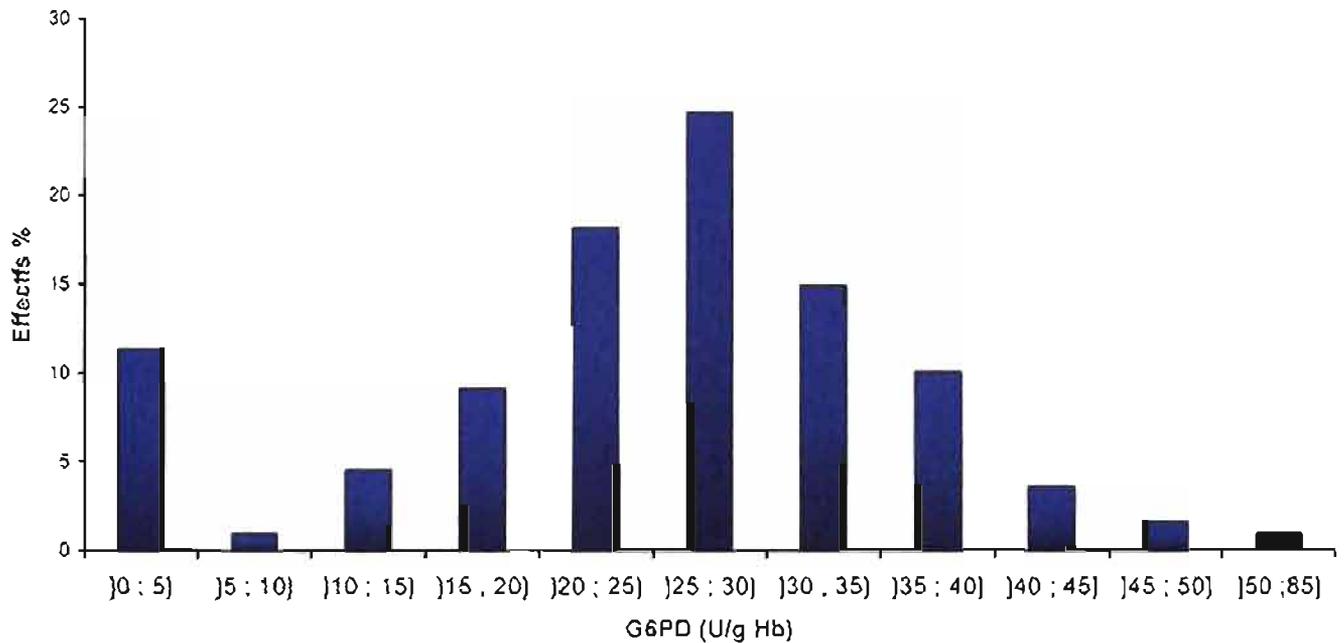


Figure 18 : Distribution des valeurs de G6PD chez les nouveau-nés

La valeur de l'ASAT la plus basse est de 10 UI/l et la plus haute de 1290 UI/l. La largeur des classes est de 50 UI/l.

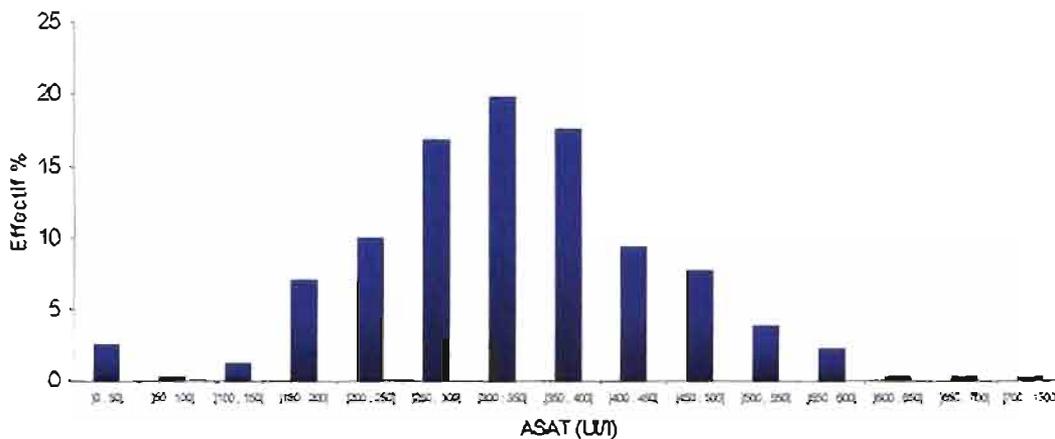


Figure 19 : Distribution des valeurs de l'ASAT érythrocytaire chez les nouveau-nés

Le pourcentage de déficitaires retrouvé dans notre échantillon était de 11,69%. La répartition des nouveau-nés selon le taux de la G6PD est présentée dans le tableau VII.

Tableau VII : Répartition des nouveau-nés selon le taux de la G6PD

Sexe	Déficit total < 2,1 U/g Hb	Déficit partiel 2,1 – 6,4 U/g Hb	Normal > 6,5 U/g Hb	Déficit individuel (%)
Masculin (176)	20 11,36 %	7 3,98 %	149 84,66 %	15,34 %
Féminin (132)	5 3,79%	4 3,03%	123 93,18%	6,82 %
Total (308)	25 8,12 %	11 3,57 %	272 88,31 %	11,69 %

La comparaison du déficit individuel chez les filles et chez les garçons montre une différence significative $p = 0,02$.

Tableau VIII : Valeur moyenne de l'activité G6PD chez les nouveau-nés

G6PD	Intervalles (U/g Hb)	G6PD (U/g Hb) m ± s	Ratio (Masculin par féminin)
Déficit total	0 à 2,1	0,99 ± 0,56	6,50 / 1,62
Déficit partiel	2,2 à 6,4	3,25 ± 1,17	2,27 / 1,30
Normal	6,5 à 17	27,76 ± 9,00	48,38 / 39,93

m = moyenne, s = écart type

Les valeurs moyennes des paramètres hématologiques des nouveau-nés déficitaires en G6PD et non déficitaires sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau IX : Valeurs moyennes des paramètres hématologiques chez les patients déficitaires et non déficitaires en G6PD

Paramètres	Sujets déficitaires	Sujets non déficitaires	p
Globules rouges	4,03 ± 0,33	4,26 ± 0,56	0,99
Globules blancs	12,43 ± 4,39	12,29 ± 4,30	0,85
Hématocrite	44,22 ± 4,18	45,72 ± 6,26	0,16
VGM	109,87 ± 9,44	107,94 ± 6,64	0,12
TCMH	35,98 ± 2,51	35,13 ± 2,19	0,16
CCMH	32,53 ± 2,19	32,48 ± 2,17	0,90
Plaquettes	276,72 ± 75,33	274,85 ± 75,76	0,89
Hémoglobines	14,49 ± 1,28	14,98 ± 1,72	0,09
Réticulocytes	127,30 ± 57,36	116,73 ± 55,29	0,91

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

6. Répartition des déficitaires G6PD en fonction du phénotype hémoglobinique

Sur les 36 sujets déficitaires, il y a 1/3 de filles et 2/3 de garçons. 24 sujets sont homozygotes A. Il y a autant de sujets AC et CC filles que de garçons. Mais les 6 sujets AC retrouvés ne sont que de sexe masculin.

Tableau X : Répartition des phénotypes chez les patients déficitaires en G6PD en fonction du sexe

Phénotype		Féminin	Masculin	Total
AA	Nb	6	18	24
	%	16,67%	50,00%	66,67%
AC	Nb	0	6	6
	%	0,00%	16,67%	16,67%
AS	Nb	2	2	4
	%	5,56%	5,56%	11,11%
CC	Nb	1	1	2
	%	2,78%	2,78%	5,56%
Nombre total		9	27	36
Total %		25,00%	75,00%	100,00%

Nb = nombre.

Chez les sujets non déficitaires, nous retrouvons un drépanocytaire homozygote S. Il y a presque autant de sujets AC, AS et CC chez les garçons que chez les filles. Quant aux sujets AA, il y a 85 filles et 116 garçons.

Tableau XI : Répartition des phénotypes chez les patients non déficitaires en G6PD en fonction du sexe

Phénotype		Féminin	Masculin	Total
AA	Nb	85	116	201
	%	31,25%	42,65%	73,90%
AC	Nb	29	24	53
	%	10,66%	8,82%	19,49%
AS	Nb	6	6	12
	%	2,21%	2,21%	4,41%
CC	Nb	3	2	5
	%	1,10%	0,74%	1,84%
SS	Nb	0	1	1
	%	0,00%	0,37%	0,37%
Nombre total		123	149	272
Total %		45,22%	54,78%	100,00%

Nb = nombre.

Le tableau XII nous montre les valeurs moyennes de l'activité G6PD en fonction du phénotype dans la population totale.

Tableau XII : Valeurs moyennes de l'activité G6PD en fonction de la population et du phénotype

Phénotypes	Sujets déficitaires G6PD (U/gHb) m ± s	Sujets non déficitaires G6PD (U/gHb) m ± s	Population Totale G6PD (U/gHb) m ± s
AA	1,61 ± 1,43	27,80 ± 8,96	25,01 ± 11,73
AC	1,56 ± 1,13	26,77 ± 8,94	24,21 ± 11,43
AS	1,85 ± 0,95	29,85 ± 8,67	22,85 ± 14,56
CC	2,68 ± 1,22	30,78 ± 9,43	22,75 ± 15,73
SS	0	33,10	33,10

m = moyenne s = *écart-type*

Au total nous retrouvons 11% de sujets drépanocytaires parmi les nouveau-nés déficitaires en G6PD et 4,8% de sujets drépanocytaires parmi les sujets non déficitaires en G6PD. Ces résultats sont consignés dans le tableau XIII.

Tableau XIII : Prévalence du déficit en G6PD chez les drépanocytaires par rapport aux non drépanocytaires.

	Déficients	Non déficients	Total	p
Drépanocytaires	4 (11%)	13 (4,8%)	17	0,24
Non drépanocytaires	32 (89%)	259 (95,2%)	291	0,24
Total	36	272	308	

DISCUSSION

VII. DISCUSSION DE L'ETUDE

1. Avantages et limites de l'étude

1-1- Cadre de l'étude

Sur les quatre (04) districts urbains que compte la ville de Ouagadougou, notre étude s'est déroulée dans trois (03) d'entre eux. Pour des raisons d'accessibilité géographique nous n'avons pas été en mesure de travailler dans le quatrième district qui est le district de Paul VI. L'inclusion de ce district dans notre étude nous aurait permis d'avoir une meilleure représentativité de la population par rapport à la répartition géographique des maternités ; néanmoins les quatre (04) maternités choisies reflètent tout aussi bien la population de nouveau-nés de la ville de Ouagadougou de par leur position géographique dans la ville.

1-2- Nature du prélèvement

Nous avons choisi de réaliser notre étude sur du sang de cordon compte tenu de la difficulté des prélèvements veineux chez les nouveau-nés. De plus, une détection précoce dès la naissance nous permettrait d'obtenir une prévalence plus élevée qu'à l'âge adulte, car, en l'absence d'un diagnostic étiologique précis et d'un choix thérapeutique correct, on pourrait assister à une mortalité élevée des nouveau-nés déficitaires en G6PD, ce qui pourrait sans nul doute contribuer à diminuer le nombre de sujets atteints à l'âge adulte. Ce fait est confirmé par une étude récente portant sur plus de quatre mille (4000) sujets noirs américains qui montre que la fréquence du déficit en G6PD décroît avec l'âge, ce qui semble indiquer que les sujets porteurs du déficit sont soumis à un plus grand risque de mortalité que les sujets normaux sans que la signification précise de ce risque soit connue [14].

1-3- Qualité des prélèvements

Le prélèvement de sang de cordon est très délicat du fait qu'il ne constitue pas un prélèvement de routine. Le personnel paramédical ayant effectué ce prélèvement ne le faisait pas toujours soigneusement, ce qui nous a valu la perte de plusieurs échantillons.

1-4- Choix des techniques utilisées

1-4-1- La technique de focalisation isoélectrique

L'intérêt d'identifier les Hb par isoélectrofocalisation tient du fait que cette méthode a un très bon niveau de sensibilité et de spécificité diagnostique [18]. En plus, elle est moins coûteuse que la méthode utilisant la chromatographie liquide haute performance (HPLC) et permet d'analyser un grand nombre d'échantillons. Par contre, elle ne fait pas de différence entre les porteurs d'Hb S et les porteurs d'Hb D, ou les porteurs d'Hb C des porteurs d'Hb O arab ou d'Hb E [26].

1-4-2- L'activité de la G6PD

Nous avons effectué un dosage spectrophotométrique de l'activité de la G6PD, car c'est le test de référence permettant de mettre en évidence le déficit en G6PD [62].

2. Discussion des résultats

2.1-Valeurs moyennes des paramètres hématologiques

En moyenne, les valeurs érythrocytaires sont basses dans notre population d'étude, comparées à celles retrouvées dans les pays européens. Ceci est en adéquation avec la littérature qui rapporte que les valeurs érythrocytaires chez les nouveau-nés africains sont basses.

De plus, une anémie microcytaire a été retrouvée chez 13 nouveau-nés de notre étude, soit 4,22% de la population. Cela pourrait s'expliquer par le fait que dans les pays en développement la carence martiale est souvent observée lors de la grossesse. Cette carence atteint 38 à 88% des femmes enceintes selon les régions. Des apports insuffisants, liés à des régimes pauvres en fer biodisponible, sont responsables d'une carence préexistante à la grossesse. Les modifications métaboliques (mobilisation des réserves, augmentation de l'absorption), ne permettent pas toujours de répondre à l'accroissement des besoins. La mesure de la ferritine érythrocytaire montre que le niveau des réserves du nouveau-né est influencé par le statut martial maternel. L'apport en fer exogène est donc nécessaire pour prévenir à la fois les anémies chez la femme enceinte et chez le nourrisson [22].

L'endémicité du paludisme dans nos régions, la grande multiparité et l'état nutritionnel précaire des mères pourraient concourir de manière synergique à affaiblir les femmes en âge de procréer avec pour corollaire la naissance de bébés souvent anémiés.

Le taux d'Hb le plus bas (4,9 g/dl) a été retrouvé chez un nouveau-né homozygote A. L'implication d'un déficit en G6PD est écartée ici. En effet, nous avons trouvé pour ce sujet une activité G6PD élevée couplée à un taux de réticulocytes normal. Cette anémie sévère (normocytaire arégénérative) pourrait être due à une insuffisance de l'érythropoïèse.

Un autre nouveau-né homozygote A ayant une anémie (Hb à 10,9 g/dl) normocytaire hyper-régénérative a été retrouvé. Ce dernier présente un taux de réticulocyte élevé ($603,56 \cdot 10^9/l$) associé à une augmentation de l'activité de la G6PD. Avec ce taux de réticulocytes élevé, on pourrait penser à une anémie hémolytique due à un déficit en G6PD ou à une autre pathologie telle que l'incompatibilité fœto-maternelle.

Dans l'incompatibilité fœto-maternelle un ictère apparaît dans les 72 heures qui suivent la naissance contrairement au déficit en G6PD où le début de l'ictère est précoce, dès la naissance ou le lendemain [14]. Mais du fait du bref séjour des mères dans les maternités après l'accouchement (24 heures), cette hypothèse n'a pas pu être vérifiée.

2.2-Répartition du phénotype dans la population

Dans le cadre de cette étude, trois cent huit (308) nouveau-nés ont été étudiés en vue d'établir ou d'exclure un diagnostic de drépanocytose. Un syndrome drépanocytaire majeur a pu être mis en évidence (0,32%) et 16 (5,19%) nouveau-nés avaient le trait drépanocytaire AS. Le défaut de l'Hb le plus souvent détecté était l'hétérozygotie AC présent chez 59 nouveau-nés (19,16%). En outre sept homozygotes C (2,27%) ont également été détectés. L'Hb Bart a été observée chez 11 nouveau-nés ; 10 (3,25%) étaient porteurs de l'Hb A et 1 (0,32%) était hétérozygote AC. Nous n'avons pas observé d'hétérozygote composite SC dans notre échantillonnage. Au total, 26,94% des nouveau-nés portaient une hémoglobinopathie.

La proportion d'hémoglobinopathie de notre étude (26,94%) est en accord avec celle retrouvée par Kafando E. dans une étude précédente réalisée à Ouagadougou en 2000 chez neuf cent trente six (936) nouveau-nés. Elle concluait à une prévalence des hémoglobinopathies de 29,49% [40]. Il n'y a également pas de différence significative lorsque nous comparons les fréquences de l'Hb S et C dans nos deux études : 15,4% de AC, 9,61% de AS, 1,71% de CC, 0,74% de SS et 2,03% de SC. L'homogénéité de la population étudiée pourrait expliquer ces similitudes. De plus les techniques utilisées pour la détection de la nature de l'Hb étaient les mêmes.

On peut remarquer dans les deux études que la fréquence de l'Hb C est plus élevée que celle de l'Hb S ; cela est probablement dû au fait que cette Hb ait son épïcêtre sur le plateau central [60] ; ainsi, les mariages intra-ethniques sont un facteur très important de maintien et d'accroissement de la prévalence de cette hémoglobinopathie.

Un seul cas de syndrome drépanocytaire majeur fut retrouvé dans notre étude : un Homozygote S ; aucun SC n'a été détecté. Ces proportions sont toutefois plus basses que dans l'étude de Kafando. Cette différence peut se justifier par le fait qu'elle avait utilisé un échantillonnage plus grand que le nôtre. L'absence d'autres Hb anormales pourrait s'expliquer par une homogénéité de notre population où l'on ne retrouve pas très souvent de mélange avec d'autres races.

La prévalence des hémoglobinopathies retrouvée par Segbena, Prehu et coll. dans une étude réalisée en 1997 au Togo était de 35,6% dont 16,4% de AS, 15,8% de AC, 2,3% de SC et 1,1% de SS [55]. En dehors du phénotype AC, toutes ces valeurs sont supérieures à celles de notre étude. Il semble donc que, bien que les deux pays soient situés dans la ceinture

sicklémique d'Afrique de l'Ouest, le Togo soit plus touché par les hémoglobinopathies. Cependant les études n'ayant pas couvert tout le territoire, les comparaisons ne peuvent qu'être ponctuelles. Il faut aussi remarquer que Segbena, Prehu et coll. ont utilisés une technique plus performante que la nôtre, la chromatographie liquide haute performance. Cette technique est très performante, elle apporte des renseignements précis sur les hémoglobinopathies ; elle permet donc de déterminer et de quantifier les plus petites fractions d'Hb anormales contenues dans les échantillons.

Au Nord-Ouest de Londres, entre 1988 et 1989, Brozovic, Davies et coll. retrouvaient 2,2% d'hémoglobinopathie avec 0,36% de AC, 1,35% de AS, 0,03% de SC, 0,06% de SS et d'autres hémoglobinopathies [30]. On retrouve des syndromes drépanocytaires, quoique à des proportions inférieures à celles retrouvées dans notre étude. Cela pourrait être dû au fait que cette pathologie atteint essentiellement les sujets de race noire. L'immigration de populations africaines pourrait justifier sa présence dans cette région.

2.3-Activité de la Glucose-6-phosphate-déshydrogenase

2.3.1- Prévalence du déficit en G6PD

L'activité moyenne de la G6PD retrouvée dans notre étude était de $24,72 \pm 11,87$ U/g Hb. Il n'existe pas de différence significative entre l'activité de la G6PD des filles et celle des garçons. Néanmoins, l'interprétation des résultats est difficile, car il peut exister une grande hétérogénéité des activités dans le globule rouge, entre autres l'hétérogénéité d'âge des cellules. En effet, le globule rouge en « survie » voit ses activités diminuer au cours de son vieillissement. La présence de formes jeunes (réticulocytes) va se traduire par une augmentation des activités enzymatiques ; une population non régénérative peut au contraire conduire à des abaissements non significatifs. De plus, en période néonatale et après une hémolyse, les activités sont plus élevées. En conséquence, il est indispensable, selon certains auteurs, de toujours interpréter un taux d'activité G6PD par rapport aux autres activités du même sujet (exemple : la pyruvate-kinase ou l'ASAT) ou en fonction du taux de réticulocyte [10, 39]. Le taux de réticulocytes étant d'une part très variable dans le sang de cordon, nous avons, pour ces raisons, choisi de coupler également la mesure de l'activité G6PD à celle de l'ASAT érythrocytaire. Le choix de cette enzyme est basé sur la disponibilité des réactifs et la facilité de son dosage. Nous l'avons mesurée à partir du même hémolysat que celui préparé

pour la G6PD. Le rapport G6PD/ASAT est stable et non influencé par la présence d'hématies jeunes et par l'augmentation de la réticulocytose [39].

La valeur dont nous avons tenu compte comme étant la limite supérieure du déficit partiel en G6PD est de 6,4 U/g Hb (60% de l'activité G6PD normale) et 2,1 U/g Hb (20% de l'activité G6PD normale) comme la limite supérieure pour le déficit total de la G6PD. Il est généralement accepté que lorsque l'activité G6PD chez les nouveau-nés est inférieure à 60% de l'activité enzymatique normale, soit un taux de l'activité G6PD inférieur à 6,4 U/g Hb, ils peuvent être classés comme « déficitaires en G6PD » et des mesures préventives des facteurs déclenchant l'hémolyse peuvent être prises [52].

Le nouveau-né de sexe féminin qui a le déficit le plus prononcé (activité G6PD égale à 0,39 U/g Hb) est né d'une mère qui est à sa cinquième gestité dont trois enfants sont décédés et un mort-né. Cette fille est probablement homozygote pour le déficit. Par conséquent, les deux parents sont atteints du déficit. Si la mère est transmettrice et le père déficitaire, le couple a une chance sur quatre d'avoir soit une fille déficitaire et transmettrice, soit une fille transmettrice, soit un garçon déficitaire, soit un garçon sain. Mais si la mère est transmettrice et déficitaire et le père déficitaire, toutes les filles seront transmettrices et déficitaires et tous les garçons déficitaires. Ces cas sont très rares mais on pourrait lier les décès de ces quatre enfants à ces hypothèses.

Reclos, Hatzidakis et coll. dans leur étude à Athènes en Grèce en 2000 sur 2000 nouveau-nés dont 1000 garçons et 1000 filles trouvent une activité moyenne de la G6PD de 10,6 U/g Hb [52], ce qui est inférieur à celle retrouvée dans notre étude. Cette divergence pourrait s'expliquer par le fait que certains de leurs prélèvements ont été effectués sur papier buvard. Par ailleurs, dans leur étude, l'activité G6PD a été déterminée 24 H après le prélèvement. Ainsi, le fait que nos échantillons aient été collectés sur tube EDTA et les analyses effectuées moins de 24 H après les prélèvements aurait permis une meilleure conservation de l'enzyme. En effet, la G6PD est une enzyme dont l'activité diminue rapidement, surtout lorsqu'il s'agit de molécules pathologiques (exemple de la G6PD-A). Aussi, est-il de bonne règle d'effectuer les dosages aussitôt après les prélèvements et, lorsqu'un transfert assez long est prévisible, d'effectuer celui-ci à 4°C, avec un sang témoin prélevé en même temps que celui à étudier. L'analyse se conduit alors simultanément et sur l'échantillon et sur le témoin [14].

Dans l'étude réalisée par Padilla, Nishiyama et coll. sur 3278 nouveau-nés de sexe masculin aux Philippines, on retrouve une incidence du déficit de 3,9% [50] ; ce résultat est inférieur à celui retrouvé dans notre étude. Cette divergence peut être liée au fait que nos deux populations soient génétiquement différentes ; en plus la méthode d'analyse utilisée dans cette étude ne permet pas de prendre en compte tous les sujets déficitaires, car la méthode utilisée était une méthode qualitative. En effet, la grande difficulté de la méthode qualitative consiste à diagnostiquer un déficit chez les drépanocytaires SS du fait de la régénération médullaire qui met en circulation de jeunes GR ayant une activité en G6PD normale en période d'hémolyse. Pourtant, la méthode que nous avons utilisée consistant à déterminer le taux de l'ASAT intra-érythrocytaire, décrite par Kaddarif, Sawadogo et coll., a été validée comme étant une méthode simple et efficace. En effet, le dosage de l'ASAT intra-érythrocytaire permet d'évaluer l'âge moyen de la population de GR sans mesurer le taux de réticulocytes et de vérifier que la phase pré-analytique (préparation de l'hémolysat) est correcte. L'utilisation du rapport G6PD/ASAT facilite l'interprétation des déficits partiels et complets, particulièrement lorsqu'en présence d'une réticulocytose élevée les valeurs des G6PD sont proches de la normale [39].

Il existe des types de variantes de la G6PD à activité très élevée dépistés en l'absence de toute manifestation clinique, lors d'études systématiques. L'activité dans les globules rouges est d'environ quatre fois celle des individus normaux. La transmission héréditaire étudiée sur quatre générations est compatible avec la transmission classique liée au chromosome X. Quant au mécanisme génétique, il pourrait s'agir soit d'une mutation sur les gènes de contrôle entraînant une hyper-production d'une enzyme normale, soit d'une mutation sur le gène de structure aboutissant à la production d'une enzyme à plus haute activité spécifique [14]. Nous retrouvons dans notre étude plusieurs cas où l'activité G6PD est très élevée, le taux de réticulocytes et l'ASAT érythrocytaire étant toutefois normal. Il pourrait peut-être s'agir de ce type de gènes. Mais seuls des examens plus approfondis pourraient confirmer cette hypothèse.

En dehors des crises hémolytiques, l'hémogramme du sujet déficitaire en G6PD est strictement normal. Voilà pourquoi nous n'avons certainement pas trouvé de différence significative entre les paramètres hématologiques des sujets déficitaires en G6PD comparativement à celles des sujets indemnes de cette pathologie.

2.3.2- Prévalence du déficit total et partiel

Parmi les sujets déficitaires que nous avons retrouvés dans notre étude, deux tiers (2/3) sont des garçons et un tiers (1/3) des filles ; cela confirme le fait que ce déficit semble affecter plus les garçons que les filles et qui le conduirait à être caractérisé comme étant « masculin » [52].

Il y avait 25 (8,12%) nouveau-nés dont l'activité était en-dessous de 2,1 U/g Hb que nous avons classés comme atteints de déficit total en G6PD et 11 (3,57%) nouveau-nés dont l'activité de la G6PD était comprise entre 2,1 et 6,4 U/g Hb que nous avons classés comme atteint du déficit partiel. Ainsi le pourcentage total de sujets déficitaires retrouvé dans notre échantillon était de 11,69%.

Le déficit en G6PD est essentiellement transmis par les mères et atteint de façon grave leurs enfants de sexe masculin. Un garçon déficitaire en G6PD a un gène anormal sur le chromosome X venu de sa mère transmettrice et un chromosome Y de son père. On dit que le garçon atteint est hémizygoté pour le déficit, car son chromosome X transmis par sa mère comporte un gène déficient et le chromosome Y donné par son père ne comporte pas l'anomalie. L'anomalie a donc son expression entière chez les hommes [51].

On s'attendrait donc à la présence que de déficit total chez les garçons dans notre travail. Mais cela n'est pas le cas car 3,98% des garçons sont déficitaires partiels. La moyenne d'activité de la G6PD chez ces garçons déficitaires est de $2,78 \pm 0,60$ U/g Hb. L'intervalle de valeur dans lequel nous incluons nos déficitaires partiels est compris entre 2,1 et 6,4 U/g Hb. Cet intervalle n'ayant pas été établi à partir de notre population, nous pouvons donc avancer que ces déficitaires partiels pourraient être en réalité des déficitaires totaux si la limite inférieure de l'intervalle était plus élevée dans notre contexte. En plus de la différence existant entre les deux populations d'étude, il peut y avoir également une différence entre les gènes de G6PD de la population Burkinabé comparativement aux gènes de la population européenne à partir de laquelle ces normes ont été établies.

Le déficit est très important chez les très rares femmes homozygotes X^*X^* . La plupart des femmes atteintes sont hétérozygotes X^*X , mais les résultats des dosages sont très variables d'une femme à l'autre. Cela est dû au fait que les cellules des sujets de sexe féminin seraient porteuses d'un seul chromosome X actif, tantôt du chromosome X normal, tantôt du chromosome X taré. L'inactivation de l'un des deux chromosomes surviendrait tôt, lors du développement, et atteindrait au hasard l'X paternel ou l'X maternel. La population érythrocytaire des femmes hétérozygotes est alors un mélange de cellules les unes normales,

les autres dépourvues de G6PD. Le rapport entre les hématies dérivant de cellules à X normal, et à X taré actifs, commande le taux d'enzyme trouvé dans un échantillon de la population entière [14]. On comprend donc aisément le fait qu'il y ait dans notre échantillon autant de filles déficitaires partiels que totaux.

Nos résultats concordent avec ceux de Yebdri en France qui retrouve après une étude sur 200 garçons et 200 filles malades reçus dans le cadre d'une anémie hémolytique, une fréquence respective du déficit de 12% chez les garçons et de 3% chez les filles [25]. La fréquence est toutefois plus élevée dans son échantillon que dans le nôtre (8,77% et 2,92%), ce qui peut s'expliquer par le fait que les enfants inclus dans son étude avaient une anémie hémolytique augmentant donc la chance de trouver des sujets déficitaires dans cette population étudiée. En effet, ces anémies hémolytiques pourraient avoir pour cause un déficit en G6PD. Le dépistage systématique que nous avons effectué dès la naissance, sans examen clinique préalable, ne nous permettait pas de prendre en considération ces cas.

Sur 1183 échantillons de sang de cordon testés à l'hôpital Saint Denis en France, Kaddari, Sawadogo et coll. trouvaient 4% de déficit complet dont 0,5% de filles et 3,5% de garçons, ainsi que 3% de déficit partiel retrouvé uniquement chez les filles. On retrouve donc autant de déficitaires filles que de garçons avec toutefois une majorité de garçons déficitaires complet. Cela pourrait s'expliquer par le fait que l'anomalie est liée au chromosome X ; les hommes qui en sont atteints sont alors pour la plupart déficitaires total. Quant aux filles, elles sont rarement déficitaires total à cause de la théorie de l'inactivation de l'X qui dit que l'un des deux chromosomes X de la femme peut précocement être inactif de façon irréversible [12], rendant ainsi les filles hétérozygotes pour le déficit.

Dans l'étude réalisée par Reclos, Hatzidakis et coll., le sex ratio était de 1,5 en faveur des filles pour le déficit en G6PD avec une fréquence du déficit total de 3,1% dont 2,1% de garçons et 1% de filles. La fréquence du déficit partiel était de 2,4% et était retrouvée uniquement chez les filles. Ces résultats différents des nôtres peuvent s'expliquer par la structure génétique de cette population où il existe en majorité des filles hétérozygotes pour le déficit en G6PD. Il est même proposé sur la base de ces constatations, et pour des raisons financières, de limiter le dépistage quantitatif aux nouveau-nés de sexe féminin, spécialement dans les pays où la prévalence du déficit est élevée. Nous pensons aussi que lorsque les limites pouvant être utilisées pour une classification correcte des nouveau-nés durant le

dépistage de la G6PD seront établies dans notre contexte, cette proposition serait aussi valable pour notre pays.

On peut également expliquer cette différence par le fait que la fréquence de filles déficitaires partiels dans notre étude (1,30%) a très bien pu être aussi sous-estimée, car selon une étude réalisée en France [5], la détermination du génotype d'une fille a montré qu'elle était homozygote alors qu'elle a été classée parmi les intermédiaires sur la seule base de son activité enzymatique. Cela s'explique car l'inactivation de l'X, du fait de l'ionosation, se fait au hasard et l'expression du chromosome X normal chez les filles X*X est extrêmement variable. Les filles porteuses sont donc confondues dans la population normale.

2-4- Répartition des déficients en fonction du phénotype

L'analyse du phénotype montre qu'il y a presque autant de sujets de sexe masculin que féminin dans la population non déficiente en G6PD. Il en est de même dans la population déficiente, sauf pour le phénotype AC où on ne retrouve aucune fille quand 16,67% de ladite population porte le phénotype AC, soit uniquement des garçons. En plus la moyenne d'activité la plus basse est retrouvée chez ces sujets AC. C'est comme s'il y avait une protection des filles AC contre le déficit en G6PD.

On peut émettre l'hypothèse que l'aggravation du déficit en G6PD chez les garçons AC est due au fait que les érythrocytes contenant l'Hb C sont des cellules partiellement déshydratées et de petite taille, par conséquent cette microcytose implique une perturbation des échanges ioniques transmembranaires. En plus la déshydratation entraîne l'augmentation de la concentration en Hb qui explique la présence de cristaux parfois observés à l'intérieur des hématies de ces patients. Tout ceci concourt donc à aggraver un éventuel déficit en G6PD, car ces érythrocytes auront besoin de plus de NADPH nécessaire au fonctionnement correct du glutathion réductase qui joue un rôle essentiel dans les mécanismes de défense du globule rouge.

Dans la population générale, l'activité de la G6PD est significativement la même dans tous les phénotypes. Ce qui signifie que l'activité de la G6PD n'est pas influencée par la nature de l'hémoglobine. Mais on retrouve toutefois une plus grande prévalence de sujets drépanocytaires (11%) parmi les déficients par rapport aux non déficients (4,8%). Mais cette différence n'est toutefois pas significative ($p = 0,24$).

Des études réalisées en Arabie Saoudite [27] et en Turquie [2] ont trouvé, contrairement à notre étude, une différence significative entre la prévalence du déficit en G6PD et l'hémoglobine S. Au Sénégal également, une étude réalisée sur 319 drépanocytaires et 318 témoins par Diop, Thiam et coll. trouvait que 21,63% des sujets drépanocytaires étaient déficients contre 12,3% de témoins déficients [23]. Ces divergences peuvent s'expliquer par le fait que cette étude ait été réalisée chez des sujets adultes dont l'activité enzymatique peut être influencée par d'autres paramètres qu'un désordre génétique.

Des résultats contraires ont été retrouvés en Jordanie [57], en Jamaïque [31], en Mozambique [47], au Brésil [53] et au Congo [13]. Dans cette dernière étude au Congo, sur 188 Patients homozygote S, ils observent une fréquence de la G6PB-A⁻ de 22,2%. Et sur les 210 patients contrôles utilisés, ils retrouvent une fréquence similaire de 22,5%.

Ces deux désordres sont génétiquement indépendants puisque l'un est codé par un gène localisé sur le chromosome X (G6PD) et l'autre est dû à un remplacement d'un acide aminé par un autre dans les chaînes de Bêta globine situé sur le chromosome 11. Cependant s'ils coexistent dans certaines régions, on ne pourrait les lier qu'à des facteurs environnementaux. Parmi ces facteurs, le paludisme joue un rôle primordial. Certains auteurs ont montré que la forme de paludisme à *Plasmodium falciparum* ne pouvait se développer dans les GR déficients en G6PD, ce qui expliquerait la résistance au paludisme des déficients [51]. En effet, on a constaté que les érythrocytes parasités par les formes précoces, en anneaux, du Plasmodium sont phagocytés 2,3 fois plus chez les sujets déficients que chez les témoins ($p = 0,001$) ; cette différence majeure s'atténue ensuite, et n'est plus significative au stade de trophozoïte. Cette susceptibilité à la phagocytose est confirmée par la présence à la surface de l'érythrocyte de marqueurs spécifiques : Ig G autologues et fragments C3 du complément. C'est sur la base de ces données que les auteurs proposent une explication de la protection exercée par le déficit en G6PD vis-à-vis du paludisme. La phagocytose serait, en effet, la conséquence ultime du déficit de l'activité G6PD du parasite au stade RPE (Ring Parasitized Erythrocyte), dont témoigne un taux particulièrement bas du glutathion réduit dans les érythrocytes déficients. Dans les GR normaux, le parasite utilise alors l'enzyme de l'hôte. L'existence d'un déficit enzymatique chez cet hôte rend l'érythrocyte, à ce stade précis de l'infestation, particulièrement susceptible à des lésions oxydatives de la membrane, suivies d'opsonisation et de phagocytose. Cette tendance s'atténue aux étapes ultérieures, l'hémozoïne abondante dans les formes mûres du parasite n'étant pas assimilable par les

monocytes. La vulnérabilité des érythrocytes déficients, leur phagocytose quand ils contiennent des formes en anneaux s'avèrent au total bénéfiques, puisqu'elles diminuent globalement le taux de parasitose et le nombre de parasites qui parviennent à maturité [45].

Quant à l'hémoglobine S, la microscopie électronique a révélé des agrégats en forme d'aiguilles qui pourraient disloquer le parasite. Par ailleurs, on sait aussi que les cellules contenant de l'Hb S ont des troubles de perméabilité : elles laissent fuir le potassium et entrer le sodium. Ces troubles accrus par la baisse de tension d'oxygène semblent induire une vacuolisation du parasite. Les deux mécanismes pourraient intervenir *in vivo* [9].

En plus de ce facteur qui lie ces deux anomalies du GR, Ahmed et Ibrahim, à l'issue d'une étude sur des patients drépanocytaires, avancent que ceux qui ont un déficit en G6PD ont des épisodes de crises vaso-occlusives significativement plus basses que les non déficitaires [1].

Cela suggère donc que la co-hérédité déficit en G6PD chez les patients drépanocytaires réduit la fréquence des crises et favorise le pronostic de la maladie. Tout cela ne devrait toutefois pas faire masquer le fait que l'association de ces deux pathologies comporte des risques potentiels évidents. Car la plupart des médicaments utilisés par les sujets drépanocytaires sont oxydants et donc susceptibles d'entraîner une hémolyse chez le déficient. En plus notre pays étant une zone d'endémie palustre, l'automédication par les antipaludéens est très fréquente, ce qui pourrait aussi entraîner une hémolyse en cas de déficit en G6PD. Face donc à une prévalence élevée de ces pathologies, il s'avère donc utile d'instaurer dans notre pays un dépistage systématique du déficit en G6PD et de la drépanocytose chez tous les nouveau-nés afin d'en déduire des mesures préventives et thérapeutiques adéquates.

CONCLUSION

CONCLUSION

A travers cette étude, nous avons pu montrer pour la première fois dans la ville de Ouagadougou, sur une population de nouveau-nés, une prévalence du déficit de la glucose-6-phosphate déshydrogénase de 11,69% soit 8,77% chez les garçons et de 2,92% chez les filles.

Nous avons retrouvé 26,94% des nouveau-nés qui portaient une hémoglobinopathie, dont 5,19% le trait drépanocytaire, et 0,32% le syndrome drépanocytaire majeur. Aucune corrélation n'a été établie entre la drépanocytose et le déficit en G6PD dans notre étude.

Mais notre étude n'ayant pas couvert tout le territoire burkinabè, une conclusion définitive ne peut être tirée sur l'absence d'association de ces deux pathologies à l'échelle nationale. Il est donc évident qu'un autre travail doit être mené d'une part avec un plus grand échantillonnage pour déterminer ou non une association au Burkina Faso et définir les limites pouvant être utilisées pour une classification correcte des nouveau-nés durant le dépistage dans nos conditions. D'autre part, il serait souhaitable d'effectuer une étude dans laquelle on appairerait des sujets drépanocytaires à des sujets non drépanocytaires en vue d'établir la prévalence du déficit chez ces sujets drépanocytaires comparativement aux témoins indemnes de cette pathologie.

En plus, un dépistage précoce, si possible dès la naissance, du déficit en G6PD et de la drépanocytose doit être instauré dans notre pays, pour permettre aux cliniciens de disposer d'un diagnostic étiologique en cas d'hémolyse, mais aussi d'avoir une action préventive en informant la famille du nouveau-né sur les mesures permettant de prévenir les crises hémolytiques.

Enfin, au vu de nos résultats et face à la pandémie du VIH-SIDA, il serait plus que nécessaire d'effectuer un dosage du taux de l'activité G6PD chez les sujets atteints de cette maladie avant l'instauration d'un traitement lorsque nous savons que certains médicaments utilisés dans le traitement du VIH et de ses affections opportunistes peuvent entraîner une hémolyse en cas de déficit en G6PD.

RECOMMENDATIONS

RECOMMANDATIONS

AU MINISTERE DE LA SANTE

- ✓ De fournir aux hôpitaux nationaux et régionaux des tests de dépistage, réalisables, sensibles et spécifiques en vue de faciliter l'accès de cet examen au plus grand nombre.
- ✓ De subventionner cet examen pour rendre abordable le coût à toute la population.
- ✓ De rendre possible une prise en charge adéquate des patients lorsque les résultats des tests sont pathologiques.
- ✓ De mettre en place des programmes d'information, d'éducation et de communication pour les malades, les porteurs sains et le personnel médical et des services médicaux spécialisés pour la prise en charge des patients (pédiatres, hématologues, médecins biologistes, gynécologues, généticiens...).

AUX MALADES ET A LEURS PARENTS

- ✓ De créer des associations de malades qui font partie intégrante du soutien à apporter aux patients et à leurs familles.
- ✓ D'avoir un médecin traitant disponible.
- ✓ De se doter de la liste des produits à prendre et à ne pas prendre en cas de déficit en G6PD.

AUX CLINICIENS

- ✓ D'éviter de prescrire dans la mesure du possible les médicaments entraînant une hémolyse en cas de déficit en G6PD en absence d'information surtout chez les patients drépanocytaires et les sujets atteints de VIH.

AUX BIOLOGISTES

- ✓ De se former sur les techniques de détermination de l'activité Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. *Ahmed SG., Ibrahim VA.* **Clinical significance of G6PD deficiency in Nigerian patients with sickle cell disease.** Niger Postgrad Méd. J. 2002 ; 9 : 181-185.
2. *Akoglu T., Ozer FL., Akoglu E.* **The coincidence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hemoglobin S gene in Cukurova Province, Turkey.** Am. J. Epidemiol. 1986 ; 123 : 677-680.
3. *Annaix V., Pr Thuillier A.* **Hémoglobines : structure et propriétés.** Le Moniteur Internat 1990 ; 15 : 7-18.
4. *Bachir D.* **La drépanocytose.** Revue Française des laboratoires, 2000 ; 324 : 6.
5. *Badens C., Leclaire M., Colomb J., Auquier P., Soyer P., Michel G., Mattei J. F., Lena-Russo D.* **Déficit en Glucose-6-Phosphate-déshydrogénase et ictère néonatale.** La Presse Médicale 2001 ; 30 : 524-526.
6. *Badens C., Thuret I., Lena-Russo D.* **Les syndromes thalassémiques.** Revue Française des laboratoires, 2000 ; 324 : 4.
7. *Bain B. J.* **Haemoglobinopathy Diagnosis.** 1^o éd. London : Blackwell Science, 2000 : 260.
8. *Beauvais P.* **La Drépanocytose.** France : Expansion scientifique française, 1981 : 98.
9. *Bégué P.* **La Maladie drépanocytaire.** Paris : Reuil Malmaison, 1984 : 303.
10. *Bensouda L., Jarry C., Jonville-Béra A.P., Autret-Leca E.* **Médicaments à risque en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).** Pédiatrie au Quotidien 2001; 9 : 316-319.
11. *Bernard J., Lévy J-P., Varet B., Clauvel J-P., Rain J-D., Sultan Y.* **Hématologie.** 9^{ème} éd. Paris : Masson, 1998 : 352.
12. *Beutler E.* **G6PD Deficiency review article.** Blood 1994 ; 84 : 3613-3636.
13. *Bouanga JC., Mouélé R. Préhu C., Wajcman H., Feingold J., Galactéros F.* **Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency and homozygous sickle cell disease in Congo.** Human Heredity 1998 ; 48 : 192-197.
14. *Bovin P., Gajdos A., Lestradet H.* **Enzymopathies.** 1ère éd. Paris : Masson & Cie, 1971 : 218.
15. *Breton-Gorius J., Reyes F., Rochant H., Rosa J-Vernant J-P.* **L'Hématologie de Bernard Dreyfus.** 3^e éd. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1992 : 1474.
16. *Broussal G., Nacoulma O, Sawadogo A.* **Hémoglobinoses et drépanocytose en Haute-Volta.** Presses Africaines, 1982 : 86.

17. *Carton JP, Rouger P. Bases moléculaires des antigènes des groupes sanguins. De l'immunogénétique à la biologie cellulaire. Paris : Masson, 1998 : 518.*
18. *Cotton F. Contribution au diagnostic biochimique des anémies hémolytiques héréditaires. Th Doctorat, Université Libre de Bruxelles ; 2003.*
19. *Coultronics France. L'hémogramme COULTER. Principe-Interpretation. 1997.*
20. *Cynober T., Miélot F., Schischmanoff P. O., Delaunay J., Tchernia G. La sphérocytose héréditaire. Revue Française des laboratoires, 2000 ; 324 : 5.*
21. *De Brunes A. Hémoglobinopathies : Drépanocytose, Thalassémies. Conférences d'Internat , Paris XI.*
22. *Diallo D., Blot I., Tchernia G. Déficit en fer et grossesse : retentissement sur le nouveau-né. Hématologie 1999 ; 5 : 216-222.*
23. *Diop S., Thiam D., Sene A., Cisse M. , Fall K., Touré-Fall AO., Sow O., Diakhaté L. Association Drépanocytose-Déficit en G-6-PD : prévalence et influence sur le profil évolutif. Médecine d'Afrique Noire, 2000 ; 47 :322-326.*
24. *Dorche C. Pathologie des enzymes de la glycolyse érythrocytaire. Revue Française des laboratoires, 2000 ; 324 : 7.*
25. *Dr B.El Yebdri. Déficit en Glucose-6- phosphate déshydrogénase chez le drépanocytaire . Fédération des Médecins de France, 2001.*
26. *Ducroq R., Pascaud O., Bévier A., Finet C., Benkerrou M., Elion J. Strategy linking several analytical methods of neonatal screening for sickle cell disease. J Méd. Screen, 2001 ; 8 : 8-14.*
27. *El-Hazmi MA, Warsy AS. Interaction between glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and sickle cell gene in Saudi Arabia. Trop. Geogr. Méd. 1987 ; 39 : 32-35.*
28. *Fauchet R., Ifrah N. Hématologie. Paris : Éditions Médicales Internationales, 1995 : 437.*
29. *Galacteros F. Bases physiologiques de la drépanocytose, prise en charge et actualités thérapeutiques. In Drépanocytose et β thalassemie. Séance de la société de pathologie exotique. Amphithéâtre Duclaux Institut Pasteur, Paris 2000 : 8.*
30. *Galactéros F., Dormont S. Drépanocytose et Santé publique. Paris : INSERM / Centre International de l'enfance, 1991 : 253.*
31. *Gibbs WN., Wardle J., Serjeant GR. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and homozygote sickle cell disease in Jamaica. Br. J. Haematol. 1980 ; 45 : 73-80.*

32. *Handin R. I., Lux S. E., Stossel T. P. Blood Principles & Practice of haematology.* Philadelphia : J. B. LIPPINCOTT COMPANY, 1995 : 2305.
33. *Harif M., Benchekroun S. Les anémies hémolytiques congénitales.* www.fmp-uh2c.ac.ma/hemato/ahmlt.htm, consulté le 25 Avril 2003.
34. *Hoffbrand A. S., Lewis S. M. , Tuddenham E. G. D. Postgraduate Haematology.* 4^e éd. London : Arnold, 2001 : 722.
35. *Inserm. Diagnostic biologique de la drépanocytose.* <http://www.im3.inserm.fr/hemoglobine/Drépano-2b.html>, consultée le 7 Décembre 2002.
36. *Inserm. La recherche sur l'hémoglobine et ses maladies.* www.im3.inserm.fr/hemoglobine/index.html, consulté le 18 Juin 2004.
37. *Iwai K., Matsuoka H., Kawamoto F., Arai M., Yoshida S., Hirai M., Ishii A. A rapid single-step screening method for Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in field applications.* Jpn. J. Trop. Méd. Hyg. 2003.
38. *Jean-Pierre M, Jonveaux P., Lacombe D., Leporrier N., Lyonnet S., Moraine C. Génétique Médicale : formelle, chromosomique, moléculaire, clinique.* 1^{ère} éd. Paris : MASSON 2004 ; 412.
39. *Kaddari F., Sawadogo M., Sancho J., lelong M., Jaby D., Paulin C., Nkana K., Cailliez M. Dépistage néonatal du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) sur sang de cordon.* Ann Biol Clin. 2004 ; 62 : 446-450.
40. *Kafando E., Gulbis B., Cotton F., Vertongen F., Soudré R., Fondu P. Newborn screening for haemoglobinopathies in Ouagadougou (Burkina Faso).* In : Hématologie. Société Française d'Hématologie. 2001 ; 7 : 37.
41. *Labie D, Krishnamoorthy R. Activation des gènes de l'hémoglobine au cours du développement.* Medecine Sciences. 1988 ; 7 : 427-434.
42. *Larizza P., Matelli M. F., Grignani F. Diagnostic des maladies du sang.* Paris : Piccin, 1990 : 669.
43. *Lee G. R., Foerster J., Lukens J., Paraskevas F., Greer J. P., Rodgers G. M. Wintrobe's Clinical Hematology.* 10^e éd. Canada : Lippincott Williams & Wilkins, 1998 : 1484.
44. *Lelong M., Kaddari F., Hanichi A., Porte P. Interêt du dépistage systématique des hémoglobinopathies à l'hôpital de Saint-Denis (93).* Revue Française des Laboratoires. 2001 ; 329 : 19-21.
45. *Luzzatto L., Usanga EA., Reddy S. Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficient red cells : resistance to infection by malarial parasites.* In : Médecine/Sciences. Complications cérébrales du paludisme et monoxyde d'azote. Médecine/Sciences, 1998 ; 12 : 1442.

46. *Malzac P.* **Apport du conseil génétique dans la prise en charge des pathologies constitutionnelles du globule rouge.** *Revue Française des laboratoires*, 2000 ; 324 : 6.
47. *Nieuwenhuis F., Wolf B., Bomba A., De Graaf P.* **Haematological study in Cabo Delgado province, Mozambique sickle cell trait and G6PD deficiency.** *Trop. Geogr. Méd* 1986 ; 38 : 183-187.
48. *OMS,* **Normalisation des techniques d'étude de la Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase.** Genève : Organisation Mondiale de la Santé série de rapports techniques, 1967 : 56.
49. *OMS,* **Rapport sur la santé dans le monde 2002. Réduire les risques et promouvoir une vie saine.** Genève : OMS, 2002 : 262.
50. *Padilla C., Nishiyama K., Shirakawa T., Matsuo M.* **Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency using a modified formazan method : A pilot study on Filipino male newborns.** *Pédiatrics International* 2003 ; 45 : 10-15.
51. *Pr Jolly D.* **Le déficit en G6PD : une affection génétique fréquente et mal connue. Un cas d'école en santé publique.** Paris : Les dossiers de l'institut d'études des politiques de santé. Flammarion Médecine-Sciences 2000 : 50.
52. *Reclos G., Hatzidakis C., Schulpis K.* **Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency neonatal screening : preliminary evidence that a high percentage of partially deficient female neonates are missed during routine screening.** *J. Méd. Screen.* 2000 ; 7 : 46-51.
53. *Saad ST., Costa FF.* **Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency and sickle cell disease in Brazil.** *Hum. Heréd.* 1992 ; 42 : 125-128.
54. *Sébahoun G.* **Hématologie clinique et biologique.** 1^è éd. France : Arnette Initiatives santé, 1998 : 541.
55. *Segbena A., Prehu C., Wajcman H., Bardakdjan-Michau J., Messie K., Feteke L., Vovor A., David M., Feingold J., Galacteros F.* **Hemoglobins in Togolese Newborns : Hb S, Hb C, Hb Bart's, and α -Globin Gene Status.** *American Journal of Hematology* 1998 ; 59 : 208-213.
56. *Serjeant G. R., Serjeant B. E.* **Sickle Cell Disease.** 3^è éd. New York : Oxford Medical Publications, 2001 : 772.
57. *Talafih K., Hunaiti AA, Gharaibeh N., Gharaibeh M., Jaradat S.* **The prevalence of hemoglobin S and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Jordanian newborn.** *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 1996 ; 22 : 417-420.
58. *Tantular S., Kawamoto F.* **An improved, simple screening method for detection of glucose-6-phosphate dehydrogénase deficiency.** *Tropical Médecine and International Health* 2003 ; 8 : 569-574.
59. *Université Libre de Bruxelles.* **G6PD.**
www.erasmeinfo.ulb.ac.be/globule/Français/G6PD.html, consulté le 18 Juin 2004.

60. *Université Libre de Bruxelles. Drépanocytose.*
www.erasmeinfo.ulb.ac.be/globule/Français/Drépanocytose.html, consulté le 18 Juin 2004.
61. *Université Lille2. Enzymopathies érythrocytaires.* <http://pharmacie.univ-lille2.fr/recherche/labos/enzymotexte.html>, consulté le 10 Février 2003.
62. *Wajcman H., Lantz B., Girot R. Les maladies du globule rouge.* 1^è éd. Paris : Médecine-Sciences Flammarion / INSERM, 1992 : 516.
63. *WHO : Hereditary Diseases Programme : Guidelines for Control of haemoglobin disorders (WHO/HDP/G/94-1) :* Geneva :1994.
64. *WHO. Bulletin : Prevent and Control of Haemoglobinopathie.* 1995 ; 73 : 375-386.
65. *WHO. The Haemoglobinopathies in Europe.* Maternal and child health Division Office. IPL/MLH, 1987 : 110.
66. *Zittoun R., Samama M. M., Marie J-P. Manuel d'Hématologie.* 5^è éd. Paris : Doin Initiatives Santé, 1998 : 391.

ANNEXES

ANNEXE 2

FICHES DES EXAMENS DE BIOLOGIE**Hémogramme**

Date de l'examen :/...../.....
 N° d'identification du NN :
 Nom et prénom de la mère :
 Hématies GR ($10^6/\mu\text{l}$) :
 Leucocytes GB ($10^3/\mu\text{l}$) :
 Hb (g/dl) :
 Hte (%) :
 VGM (fl) :
 TCMH (pg) :
 CCMH (g/dl) :
 Plq ($10^3/\mu\text{l}$) :
 Réticulocytes ($10^9/l$) :

Dosages des enzymes et autres paramètres biochimiques

Date de l'examen :/...../.....
 N° d'identification du NN :
 Nom et prénom de la mère :
 G6PD (mU pour 10^9 GR) :
 ASAT érythrocytaire (UI) :
 Rapport G6PD/ASAT :

Electrophorèse de l'hémoglobine

Date de l'examen :/...../.....
 N° d'identification du NN :
 Nom et prénom de la mère :
 Types d'Hémoglobine :
 HbA :
 HbF :
 HbS :
 HbC :
 Autres :

MODÈLE DE DOCUMENT À PORTER SUR SOI
EN CAS DE DÉFICIT EN G6PD

Le porteur de ce document :

NOM, Prénom : Date de naissance :

Adresse :

☎ : Fax :

✉ : email :

est atteint d'un déficit génétique en une enzyme des globules rouges du sang appelée G6PD (la glucose 6 phosphate déshydrogénase).

En cas de maladie ou d'accident :

1°) Lire attentivement la liste ci-jointe des médicaments dangereux qui peuvent être mortels, et la liste de médicaments autorisés.

2°) Prévenir d'urgence sa famille

NOM, Prénom :

Adresse :

☎ : Fax :

✉ : email :

de la personne ou des personnes à prévenir

3°) Prévenir d'urgence le médecin traitant du malade

NOM, Prénom :

Adresse :

☎ : Fax :

✉ : email :

4°) En cas de nécessité

appeler le service de pédiatrie, de maladie du sang, ou le service de médecine interne de l'hôpital le plus proche, ou bien le centre antipoison du Centre Hospitalo-Universitaire le plus proche

5°) Liste des végétaux et médicaments strictement interdits en cas de déficit en G6PD.

6°) Liste des médicaments pouvant être prescrits sans danger en cas de déficit en G6PD.

Date :

Signature :

ANNEXE 4

Liste des médicaments dangereux en cas de déficit en G6PD

Acétaminophen ou Paracétamol	Pamaquine
Acétanilide	Paracétamol ou Acétaminophen
Acétazolamide	Pamaquine
Acide acétylsalicylique (Aspirine)	Phénacétine
Acide ascorbique (vitamine C)	Phénazone
Acide para-amino-salicylique	Phénazopyridine
Acide pipémidique	Phénindione
Amidopyrine ou Aminophenazone	Phénylbutazone*
Anesthésiques locaux, surtout la famille des amides prilocaine, éthidocaïne, marcaïne, bupivacaïne, chloroprocaine, mepivacaïne	Phénylhydrazine
Antazoline	Phénytoïne
Antracyclines	Phytoméniadione (vitamine K1)
BAL (British Anti Lewisite) ou Mercaprol	Pipérazine
Bénorilate	Primaquine
Benpropérine	Probénécide
Bleu de méthylène	Procaïnamide
Carbasalate calcique	Propylphénazone
Carbutamide	Pyriméthamine
Chloramphénicol	Quinine et dérivés quinidiniques
Chloroquine	Quinocide
Chlorpropamide	Quinolones : acide nalidixique, acide oxolinique, acide pipémidique, fluoroquinolone I, ciprofloxacine, fluoroquinolones II, ofloxacine, loméfloxacine, fluoroquinolones III, péfloxacine, sparfloxacine, fluoroquinolone IV, norfloxacine, énoxacine
Colchicine	Rosoxacine
Cotrimoxazole	Salazosulfapyridine
Dapsone	Spiramycine
Dérivés nitrés : tous Ex. : Trinitrotoluène, Isosorbide nitrate	Streptomycine
Dihydroquinidine	Sulfacétamide
Dinitrate d'isosorbide	Sulfadiazine
Diphénhydramine	Sulfadimidine
Doxorubicine	Sulfadoxine
Flocisfénine	Sulfafurazole
Furazolidone	Sulfaguanidine
Glafénine*	Sulfaméthizol
Glibenclamide	Sulfaméthoxazole
Glibornuride	Sulfaméthoxypyridazine
Gliclazide	Sulfaméthoxypyridine
Glipizide	Sulfamides hypoglycémiques et antibactériens
Gluco-sulfone	Sulfanilamide
Hydroxychloroquine	Sulfapyridine
Isobutyl-nitrite	Sulfoxone
Isoniazide	Thiamphénicol
Isosorbide nitrate	Thiazo-sulfone
Lévodopa	Tolbutamide
Ménadione (vitamine K3)	Toluidine bleue
Mépacrine	Trihexyphénydyle
Mercaprol (BAL)	Trinitrotoluène
Mestranol	Tripélenamine
Metamizole (ou Noramidopyrine)	Urate oxydase (enzyme)
Néoparsphénamine	Vancomycine
Nifuratel	Warfarine
Nitidazole	
Nitrofurantolne	
Nitroprussiate de sodium	
Noramidopyrine ou Métamizole	

ANNEXE 5

Proposition de médicaments qui ne semblent pas dangereux
et qui pourraient être prescrits dans toutes les variantes

Anti-coagulants	Vitamine K* liposoluble Sintrom [®] , Mini Sintrom [®] , Calciparine [®] Phytoménadione [®]
Anti-bactériens Antibiotiques Pénicillines Macrolides Amoxycillines Sérum physiologique	Colimycine [®] , Néomycine [®] Oracilline [®] , Clamoxyl [®] , Augmentin [®] Rovamycine [®] , Érythrocline [®] Tétracyclines Tergynan [®] , Mycolog [®]
Psychotoniques	Cogitum [®]
Anesthésiques locaux	Lidocaïne [®] Famille des esters-procaïne, Tétracaïne [®] , Xilocaïne [®] , Xilocard [®] , Otoralgyl [®] ... Scandicaïne [®] à 3 p. 100 dentaire Articaïne [®] dentaire
Anesthésiques généraux Analgésiques Curarisants Narcotiques - Au réveil on peut neutraliser si besoin les curares par atropine et Prostigmine [®] , et les analgésiques par du Narcan [®] - Équivalent plasmique utilisable - Prémédication	Rafifen [®] , Sulfenta [®] , Fentanyl [®] Flaxedil [®] , Mercuron [®] , Pavulon [®] Diprivan [®] Elocs ou autre amidon Atarax [®]
Divers Antidiarrhéiques Anti-épileptiques Anti-inflammatoires non stéroïdiens non salicylés Anti-infectieux ORL local Collyres ophtalmiques Somnifères Anti-acides Psychotropes Hypolipémiant Antispasmodiques Anti-inflammatoires	Imodium [®] , Ercéfuril [®] , Élixir parégorique [®] Barbituriques Surgam [®] , Voltarène [®] , Nurofen [®] , Profénid [®] , Brufen [®] , Kétoprofène [®] Osmotol [®] à la néomycine Bacicoline [®] à la bacitracine Immovane [®] , Stylnox [®] Phosphalugel [®] , Magnésie [®] bismurée, Gélusil [®] et Gélusil [®] lacté Valium [®] , Témesta [®] Lipanthyl [®] Atropine [®] , Buscopan [®] Altim [®] en injection, Solupred [®] , Cortancyl [®]

RESUME

RESUME

Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) et la drépanocytose sont deux pathologies héréditaires du globule rouge, responsables d'anémie hémolytique. Ces deux affections sont fréquentes dans la population ouest africaine et elles se superposent le plus souvent aux zones d'endémie palustre. Le Burkina Faso étant situé dans la ceinture sicklémique d'Afrique de l'Ouest et où sévit le paludisme de façon endémique, le but de notre étude était de déterminer la prévalence du déficit en G6PD et celle de l'association drépanocytose et déficit en G6PD chez le nouveau-né burkinabé.

Notre étude a consisté en une étude descriptive de type transversale. Un prélèvement de sang de cordon ombilical, a été effectué chez les nouveau-nés dans quatre (04) maternités de la ville de Ouagadougou, de février à mars 2004. L'électrophorèse de l'hémoglobine a été déterminée par la technique d'isoélectrofocalisation (IEF) et le dosage de l'activité G6PD par méthode spectrophotométrique. L'aspartate amino-transférase (ASAT) érythrocytaire a été choisie comme enzyme de référence pour évaluer l'âge moyen des hématies.

Le sang de cordon de 308 nouveau-nés a été analysé. La prévalence du déficit de la G6PD était de 11,69% soit 8,77% chez les garçons et de 2,92% chez les filles. Au total 26,94% des nouveau-nés portaient une hémoglobinopathie dont 5,19% le trait drépanocytaire et 0,32% le syndrome drépanocytaire majeur. Parmi les nouveau-nés déficitaires en G6PD, 11% portaient une anomalie de l'hémoglobine S contre 4,8% parmi les nouveau-nés non déficitaires en G6PD. Statistiquement aucune différence significative n'a été retrouvée entre ces deux résultats ($p = 0,24$).

Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase n'est pas associé à la drépanocytose dans notre étude. Mais, compte tenu de la prévalence élevée de ces deux pathologies retrouvées dans notre étude, nous suggérons la mise en place de leur dépistage systématique dès la naissance au Burkina Faso, ce qui pourrait sans nul doute contribuer à une meilleure prise en charge des patients atteints de formes majeures.

Mots – clés : déficit en G6PD, drépanocytose, sang de cordon, G6PD/ASAT érythrocytaire.

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU
.....
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE
EN SCIENCES DE LA SANTE
(UFR/SDS)
.....

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

BURKINA FASO

Unité de formation et de recherche en
Sciences de la santé (UFR/SDS)

Unité- Progrès- Justice

03 BP 7021 OUAGADOUGOU

ATTESTATION DE CORRECTION

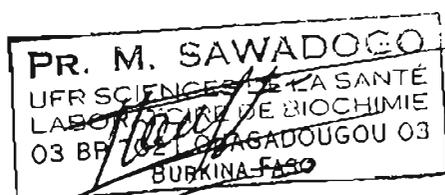
Nous soussignés **Pr. Robert T. GUIGUEMDE** et **Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO**,
avoir revu la thèse corrigée de mademoiselle **Estelle YOUL** intitulée : Prévalence du
déficit en Glucose-6-phosphate Déshydrogénase (G6PD) Ouagadougou, Burkina
Faso.

Les corrections apportées sont conformes aux recommandations des membres du
jury.

Attestation délivrée pour servir et valoir ce que de droit.

Ouagadougou le 13 décembre 2004

Le Directeur de thèse



Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO

Le Président du jury

A handwritten signature consisting of a large loop at the top and several horizontal strokes below it.

Pr. Robert T. GUIGUEMDE